

GALICIA CLÍNICA

Volumen 75
Número 3
Septiembre 2014



Cando non é preciso
acudir ao centro de saúde

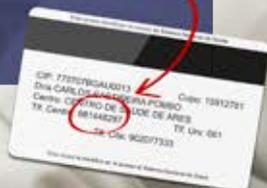
O teu médico pode atenderte por teléfono

Coa mesma calidade e
tempo de sempre

Sen desprazamentos

Consulta telefónica en atención primaria

No teléfono do teu centro de saúde
Na web www.sergas.es
Ou no 902 077 333



Dr. Carlos Castiñeira Pombo
Centro de Saúde de Ares



GALICIA CLÍNICA

Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI)
Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Director:
Fernando de la Iglesia Martínez

Directores adjuntos:
Ricardo Nicolás Miguel
Héctor Meijide Miguez

Comité editorial
Melchor Álvarez de Mon
Emilio José Casariego Vales
Alfonso Castro Beiras
María de los Angeles Castro Iglesias
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Ovidio Fernández Álvarez
Ricardo Fernández Rodríguez
Carlos González Guitián
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Fernando Antonio de la Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
Manuel Noya García
José Domingo Pedreira Andrade
Roberto Pérez Álvarez
Albino Pérez Carnero
Ramón Rabuñal Rey
María del Pilar Rozas Lozano
Pascual Sesma Sánchez
Antonio Torre Carballeda

Comité científico
Mercedes Bal Alvarado
Arturo Cabarcos Ortiz de Barrón
José Luis Díaz Díaz
Elena Fernández Bouza
Manuel Fernández Muínelo
Javier de la Fuente Aguado
Juan Carlos García García
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
José Masterrer Serra
Enrique Miguez Rey
Rafael Monte Secades
Julio Montes Santiago
Francisco Luis Lado Lado
Victor Manuel López Mourinho
Vicente Lorenzo Zúñiga
Antonio Pose Reino
Isidro Rodríguez López
María Dolores Suárez Sambade

Junta Directiva de la SOGAMI
Julio Montes Santiago (Presidente)
Arturo González Quintela (Vicepresidente)
Viviana Rodil Rodil (Secretaría/Vocal MIR)
José Antonio Díaz Peromingo (Tesorero)
José Luis Díaz Díaz (Vocal Coruña)
José Álvaro Fernández Rial (Vocal Ferrol)
María del Carmen Martínez Rey (Vocal Santiago)
María José García Pais (Vocal Lugo)
Antonio Javier Chamorro Fernández (Vocal Ourense/Web Meiga)
José María de Lis Muñoz (Vocal Pontevedra)
Martín Rubianes González (Vocal Vigo)
José López Castro (Vocal Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras)
Juan José González Spoler (Vocal Hospital Comarcal de Verín)
Javier de la Fuente Aguado (Vocal formación)
Fernando de la Iglesia Martínez (Director Galicia Clínica)
José Carlos Ulloa Abad (Secretaría Técnica)

Fotografía portada: Yolanda Carbajales
Claustro de San Francisco (Ourense)

Edita: SOGAMI
ISSN: 0304-4866
Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info
ISSN: 1989-3922
www.meiga.info



Índice

Summary

EDITORIAL

- 112** **Idoneidad del internista para el manejo óptimo del paciente diabético**
Internists as the most appropriate physicians for optimal management of the diabetic patient
Conthe P.

ORIGINAL

- 115** **Comorbilidad y hábito tabáquico en pacientes atendidos en Servicios de Medicina Interna. Estudio COTAMIR**
Comorbidity and smoking habit in patients attended in Internal Medicine Departments. The COTAMIR study
Díaz Peromingo JA, Valle Feijoo L, Rodríguez Méndez ML, Valle Feijoo B, Díaz Díaz JL, Rodríguez Framil M.

REVISIÓN

- 123** **Diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica. ¿Dónde estamos?**
Diabetes and atherosclerotic vascular disease. Where do we stand?
Díaz Díaz JL, Domínguez Rodríguez T, Argüeso Armento RM.

CASOS CLÍNICOS

- 131** **Empiema por *Fusobacterium necrophorum***
Empiema caused by Fusobacterium necrophorum
Valle Feijoo ML, Rodríguez Arias M, Cobas Paz A, de la Fuente Aguado J.
- 133** **Derrame pleural y ascitis después de tratamiento con gonadotropina coriónica humana**
Pleural effusion and ascites after human chorionic gonadotropin treatment
Serrano Arriba J, Meijide Miguez H, Porteiro Sánchez J, Asensio Hernández P.
- 136** **Febre e adenopatias em mulher jovem de raça negra – caso clínico**
Fever and lymphadenopathy in a young black female - case report
Oliveira S, Ferreira A, Veiga M, Silva A.
- 138** **Um caso excepcional de miopericardite por *Corynebacterium amycolatum***
An exceptional case of myopericarditis due to Corynebacterium amycolatum
Meira E, Canha C, Costa C, Monteiro R.
- 141** **Um caso de Nefrite de shunt associada a elevação transitória de anticorpos anti-dsDNA**
A case of shunt nephritis associated with transient elevation of anti-dsDNA
Soares M, Rosário C, Silva S, Ramos E.
- 145** **Síndrome de Overlap - um caso clínico**
Overlap syndrome - a clinical case
Lopes D, Martins J.

IMÁGENES EN MEDICINA

- 148** **Mujer de 20 años con cefalea persistente**
A 20-year-old woman with unremitting headache
Jurjo Steira A, Pardo Medin SM.
- 149** **Teste do iodo e amido para o diagnóstico do síndrome de Horner**
Iodine and starch test to diagnose Horner's syndrome
Julião, Pires M.
- 150** **Pseudomixoma peritoneal de origen apendicular: uma entidade rara**
Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a rare entity
Breda F, Bento AC.
- 151** **Thrombosis associated with a large mass in the hypogastrium**
Trombosis asociada a una gran masa en hipogastrio
Meira E, Pina R.
- 152** **Neumomediastino secundario a estornudos**
Spontaneous pneumomediastinum after sneezing
González-González L, de la Fuente Aguado J.

CARTA AL DIRECTOR

- 153** **Las tres Marías**
The three Mary's
Montes Santiago J.

- 154** **ECOS DE SOCIEDAD 2014**
Society notes
Bermúdez Ramos M.

Idoneidad del internista para el manejo óptimo del paciente diabético

Internists as the most appropriate physicians for optimal management of the diabetic patient

Pedro Conthe

Jefe Sección de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades más comunes y con prevalencia creciente a nivel mundial, siendo los factores que más han contribuido a este incremento el envejecimiento poblacional, el sedentarismo y el aumento de la obesidad¹. Es reconocido universalmente que la diabetes mellitus es una enfermedad metabólica en su origen y con criterios diagnósticos bien establecidos. Viene siendo considerada en los últimos años como una enfermedad eminentemente vascular en su expresión clínica, debido a alta morbimortalidad generada por la enfermedad coronaria y por la insuficiencia cardiaca. Debe ser reconocido sin embargo, que la DM se acompaña en su historia natural también de otros trastornos importantes que merman la calidad y expectativa de vida de los pacientes y que requieren, por ello, un óptimo abordaje temprano y una visión global del problema en toda su extensión¹⁻⁵. Existen además en la DM (en la DM tipo 2 que supone cerca del 90 % de los casos) unas situaciones previas en las que emerge el disturbio metabólico a las que posiblemente no se les da la importancia debida (intolerancia hidrocarbonada, glucemia basal alterada, síndrome metabólico...) y en donde enmascaradamente se va instaurando una lesión vascular progresiva, de forma que cuando se reconoce el diagnóstico de DM con los criterios actuales, en un gran número de pacientes (próximo al 50%) ya existirán daños establecidos detectables de lesión macro y microvascular^{6,7}. Su importancia radica no solo en el interés pronóstico de reconocer este hecho, sino también en la capacidad demostrada de mejorar los resultados a largo plazo, mediante una intervención precoz, basada en estilos de vida.

Las medidas preventivas son una de las mejores armas para disminuir la prevalencia y controlar a los individuos con alto riesgo de padecer DM, en los que puede obtenerse un impacto preventivo más beneficioso y eficiente que en estadios ulteriores. Debemos aludir especialmente al binomio Obesidad-Sedentarismo (verdadero problema médico y sociosanitario del siglo XXI) que arrastra a la epidemia creciente de diabetes a nivel mundial, siendo reconocido que más del 80% de las personas con DM2 presentan ya sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico y por cada kg de aumento de peso medio en la población, aumenta el riesgo de desarrollo anual de diabetes en un 5%⁸. El mal control metabólico en los diabéticos favorece a largo plazo el desarrollo de complicaciones, tanto microvasculares, afectando a arteriolas y capilares (nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética), que comprometen gravemente

la calidad de vida del paciente, como a los territorios macrovasculares afectando a arterias de gran y mediano calibre (vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía) incrementando seriamente la morbimortalidad. La Insuficiencia Cardiaca (IC) como síndrome final común de diversas cardiopatías es más frecuente en el paciente con DM tipo 2, de forma más precoz y con peor pronóstico ocasionando el mayor número de hospitalizaciones en el paciente mayor con DM⁹⁻¹¹. Podemos afirmar que el tratamiento multifactorial y precoz de la DM dirigido a obtener el control de todos los factores de riesgo cardiovascular asociados al trastorno cardiometabólico (hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, obesidad, etc.) retrasa el desarrollo de complicaciones, disminuye la mortalidad y mejora la esperanza y calidad de vida de estos pacientes. Aunque indudablemente la afectación vascular en toda su expresión protagoniza las complicaciones más prevalentes y mortales en la DM (en especial la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardiaca, frecuentes motivos de hospitalización), no debemos olvidar que la DM es por encima de ello una enfermedad multiorgánica y sistémica, con afectación de distintos órganos (cerebro, riñón, ojos, sistema nervioso periférico, piel, sistema arterial periférico, sistema digestivo, sistema óseo y articular, entre otros). Las infecciones y las dermatopatías en el paciente diabético merecerían capítulos aparte por su alta prevalencia y peculiaridades. Las alteraciones óseas y en metabolismo fosfocálcico / vitamina D han sido destacadas y son complejas propiciando mayor riesgo de facturas por causas multifactoriales. Por ello, es evidente que estos pacientes requieren una visión global y un control multidisciplinar que permita detectar el problema precozmente y por supuesto tratar adecuadamente la diversidad de las complicaciones que se producen a lo largo de la historia natural de la enfermedad¹².

Entre los principales valores y capacidades del internista debe ser reconocida su visión integradora y su polivalencia, facilitando la integración de los problemas médicos generalmente en un escenario habitual de pacientes pluripatológicos donde emerge la DM comúnmente, en su expresión más habitual, la DM tipo 2. Es sabido que la DM condiciona comparativamente un mayor número de hospitalizaciones y mayor duración de la estancia hospitalaria en comparación con la población no diabética, y además con incremento relativo de la mortalidad hospitalaria¹³. El porcentaje de ingresos con DM2 en los Servicios de Medicina Interna es superior, en diversos registros, al 30%⁸. Por

Las medidas preventivas son una de las mejores armas para disminuir la prevalencia y controlar a los individuos con alto riesgo de padecer DM

otra parte existe, como ya hemos comentado, una alta prevalencia de DM en la población anciana, base de la asistencia diaria del internista, donde la diabetes suele presentarse acompañada de complicaciones avanzadas que se potencian por la edad, existiendo mayor complejidad en el manejo farmacológico y mayor mortalidad cardiovascular y una mayor discapacidad en estos pacientes. Parece reconocerse hoy en día que la óptima asistencia al paciente con DM requiere una intercomunicación obligada entre los profesionales que asisten a los pacientes en distintos momentos de su enfermedad, integrando actuaciones y muy a menudo priorizando las medidas y los fármacos que más beneficio han demostrado y que son implantables en un paciente concreto, consiguiendo una adherencia terapéutica sostenible¹⁴, lo que entraña gran dificultad. El paciente diabético debe ser siempre candidato a una valoración por Medicina Interna. Junto con la historia clínica detallada y la exploración general metódica, rigurosa y propia del internista, en todo paciente se requiere una exploración específica de distintos aparatos y sistemas junto a un empleo razonado de técnicas básicas: analítica general y metabólica, metabolismo fosfocálcico, renal, hormonal y también marcadores biológicos inflamatorios de lesión vascular (PCR, microalbuminuria, etc.), electrocardiograma, fondo de ojo, y ocasionalmente técnicas más específicas: eco vascular, ITB (índice tobillo brazo), estudio neurofisiológico, etc.

Sin duda en el aspecto terapéutico, la valoración global implica también definir unos objetivos personalizados y aceptados por el paciente, junto con la imprescindible educación diabetológica, en los estilos de vida (reforzada y en seguimiento por enfermería), así como valoración de autocontroles y diversos parámetros, programando revisiones periódicas, en coordinación con Atención Primaria. Los objetivos del tratamiento de la DM2 deben conseguir controlar la hiperglucemia y sus síntomas, evitar las descompensaciones agudas, diagnosticar precozmente y retrasar las complicaciones crónicas y, en conjunto, mantener la calidad de vida del paciente^{3,5}. Disponemos en la actualidad de diferentes tratamientos farmacológicos para el control de la hiperglucemia, cuyo uso debe ser escalonado y perfilado para obtener el máximo beneficio. La optimización del control glucémico supone un importante beneficio en términos de prevención de las complicaciones microvasculares y retrasar la afectación macrovascular a largo plazo. Los internistas deben tener el conocimiento, la experiencia y la implicación suficiente para un correcto manejo de toda la medicación antidiabética incluyendo distintos tipos y pautas de insulinización¹⁵. El control de la presión arterial según criterios actuales lo que habitualmente requiere combinación de fármacos, adaptados al perfil y tolerancia del paciente, muy en relación con los parámetros de función renal, y función ventricular. El control de la hiperlipidemia centrandolo el objetivo principal en el control del colesterol LDL debe ser considerado crucial y al menos tan importante como el control glucémico. La antiagregación

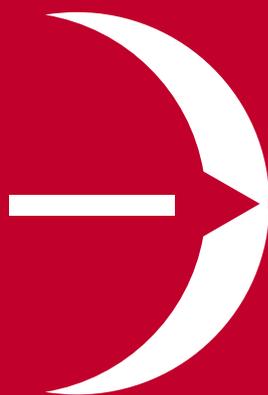
del paciente diabético sin enfermedad establecida es un tema controvertido y requiere conocer los efectos colaterales y los riesgos hemorrágicos en un paciente concreto¹⁶. La elaboración de protocolos consensuados entre la Asistencia Primaria y la asistencia especializada para la mejor prevención y tratamiento continuado del paciente diabético deben ser compartidos por endocrinólogos, internistas y médicos de Atención Primaria.

Nadie puede dudar hoy en día de que el paciente con DM2 requiere de una visión integradora en el diagnóstico preciso de su enfermedad y de sus posibles complicaciones vasculares, no vasculares y en el planteamiento de la actuación terapéutica. Todo ello debe constituir una de las áreas prioritarias de la actividad clínica del internista del siglo XXI¹⁷.

Bibliografía

- Wilson PWF, Kannel WB. In: Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease. Ruderman N et al, eds. Oxford; 1992
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología* 2012;55:88-93.
- Estrategia en Diabetes del sistema nacional de Salud. Actualización 2012 http://www.seddiabetes.org/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S111-63.guías
- Ascaso J, por el grupo de enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes Mellitus y enfermedad cardiovascular. Documento SED Ediciones Mayo Barcelona 2007
- Diabetes Prevention Program Research Group Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
- Sánchez A, Sánchez M. El internista y la Diabetes. *Rev Clin Esp* 2008;208:115-7.
- Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547-55.
- Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ayub-Ferreira SM, Guimaraes GV, Chizzola PR, et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure-subanalysis of the Long-term Prospective Randomized Controlled Study Using Repetitive Education at Six Month Intervals and Monitoring for Adherence in Heart Failure Outpatients (REMADHE trial). *Am Heart J* 2010;159:90-7.
- P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen, G.V. Jensen, H.H. Parving, O.B. Pedersen Multi-factorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93
- Ryden L, Standall E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136
- Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, Ollero Baturone M, Pinto JL. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Rev Clin Esp*. 2014 May 7. pii: S0014-2565(14)00127-1
- Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu, Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Medicina Clínica* 2009, 132: 465-75
- Ekström N, Cederholm J, Zethelius B, Eliasson B, Fhärm E, Rolandsson O, Miftaraj M, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir S. Aspirin treatment and risk of first incident cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2013 Apr 20;3(4). pii: e002688. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002688. Print 2013.
- Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, Schumm-Draeger PM. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Apr 10;12:62. doi: 10.1186/1475-2840-12-62.

**Fundación
Barrié de la Maza**



PROGRAMA DIANA FUNDACIÓN BARRIÉ - USC

Apoyo a la investigación científica
como pilar del desarrollo económico
y social de Galicia

Programa de investigación en farmacogenética, puesto en marcha por la Fundación Barrié de la Maza, la Universidad de Santiago USC y la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Un proyecto liderado y desarrollado desde Galicia.

Financiado íntegramente por la Fundación Barrié con 1.300.000 €

Un equipo interdisciplinar dirigido por el Doctor Angel Carracedo de más de 100 investigadores, así como ochenta médicos implicados en la recogida de datos clínicos en los hospitales públicos gallegos.

El programa desarrolla proyectos de investigación de medicina personalizada en cuatro áreas de investigación:

- Cáncer
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades psiquiátricas
- Enfermedades cardiovasculares



Fundación Barrié

AL SERVICIO DE GALICIA PARA EL MUNDO

Comorbilidad y hábito tabáquico en pacientes atendidos en Servicios de Medicina Interna. Estudio COTAMIR

Comorbidity and smoking habit in patients attended in Internal Medicine Departments. The COTAMIR study

José Antonio Díaz Peromingo, Luisa Valle Feijoo, M^a Luisa Rodríguez Méndez, Begoña Valle Feijoo, José Luis Díaz Díaz, Montserrat Rodríguez Framil
en nombre de investigadores del estudio COTAMIR.

Resumen

Comorbilidad implica la existencia de una o varias enfermedades asociadas a una patología en estudio en un paciente. Tiene importancia pronóstica por lo que su medición se hace importante para la realización de estudios o en la clínica diaria. Además el hecho de fumar puede modificar esta comorbilidad incrementándola.

Este estudio se ha realizado en hospitales de Galicia para evaluar la comorbilidad y el impacto del tabaquismo en los pacientes atendidos en Servicios de Medicina Interna.

Se incluyeron 2659 pacientes y se evaluó la presencia de HTA, anemia, depresión, enfermedad tromboembólica, FA y etilismo así como los ítems incluidos en el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y su puntuación ajustada por edad. Los pacientes atendidos tienen una edad media avanzada (71 años) y las comorbilidades más frecuentes fueron HTA, anemia, depresión, FA, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral, demencia y EPOC. El ICC medio fue 3,91 y el modificado por la edad 6,74. Sólo el 13% eran fumadores activos y un 64% no había fumado nunca. El hecho de fumar se asoció sobre todo con enfermedades vasculares u oncológicas y los hombres fumaban más y tenían más arteriosclerosis mientras que las mujeres presentaban más enfermedad cerebrovascular, FA o demencia.

Este estudio muestra que los pacientes de Medicina Interna son una población predominantemente anciana, con alta comorbilidad, sobre todo de causa vascular en sentido amplio y escasamente fumadora.

Palabras clave: Comorbilidad. Medicina Interna. Índice de comorbilidad de Charlson. Tabaquismo.

Abstract

Comorbidity means that one or more diseases could be associated to another disorder under study in a given patient. It is important in terms of prognosis and thus measure of comorbidity is necessary to assess the results of medical trials or in clinical practice. Besides, smoking can modify comorbidity increasing it.

This study has been performed in hospitals of Galicia (North West of Spain) to evaluate comorbidity and smoking impact in patients attended in Internal Medicine Departments.

A total of 2659 patients were included. Variables like hypertension, anemia, depression, thromboembolic disease, atrial fibrillation, alcohol intake as well as the items included in the Charlson comorbidity index (CCI) were reported. CCI score and correction by age were included. Patients were mainly of old age (mean age 71 years-old) and the most frequently detected comorbidities were hypertension, anemia, depression, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, dementia and COPD. Mean CCI was 3,91, being 6,74 after correction by age. Only 13% patients were active smokers while 64% patients had never smoked. Smoking was mainly associated to vascular and oncological diseases. Men smoke more, and have predominantly atherosclerosis while women have more cerebrovascular disease, atrial fibrillation or dementia.

This study describes internal medicine patients as a mainly elderly population, with a high level of comorbidities, especially vascular in a wide sense, and without being heavy smokers.

Key words. Comorbidity. Internal Medicine. Charlson comorbidity index. Smoking.

Introducción

La concurrencia de varias enfermedades crónicas en un mismo paciente ha llevado a la aparición del concepto de comorbilidad. A pesar de haberse estudiado mucho sobre ello en los últimos años, en la actualidad, no existe una definición consensuada de comorbilidad. Se ha entendido ésta, de forma tradicional, como la presencia de una o varias enfermedades que coexisten con la enfermedad que es objeto de estudio¹. Además, el envejecimiento es un proceso inherente al ser vivo y conlleva hechos deletéreos que tienen un carácter progresivo y universal. Se debe a múltiples factores que coinciden en el ser humano y que pueden ser propios de él desde el punto de vista genético o el resultado de su interacción con el medioambiente que lo rodea. Con el transcurso del tiempo, para la humanidad, los avances médicos y sociales han logra-

do incrementar la esperanza de vida, añadiendo así nuevos condicionantes ambientales y con todo ello incrementando la probabilidad de ir adquiriendo enfermedades que en algunos casos son crónicas y acompañarán al individuo durante el resto de su vida. Así pues, la evaluación de la comorbilidad se hace fundamental a la hora de realizar estudios observacionales o de intervención así como en el ámbito clínico sobre todo de cara a valorar la posible repercusión que los procedimientos diagnósticos o intervenciones quirúrgicas puedan tener sobre un paciente dado y en un momento dado. Por otro lado, el tabaco se ha relacionado con múltiples enfermedades en el ser humano. En este sentido destacan las oncológicas, cardiovasculares, pulmonares, renales o infecciosas. Además, el tabaco mata. En términos de mortalidad, se estima que los hombres y las mujeres que fuman pierden

Correspondencia: jose.antonio.diaz.peromingo@sergas.es

Como citar este artículo: Díaz Peromingo JA, Valle Feijoo L, Rodríguez Méndez ML, Valle Feijoo B, Díaz Díaz JL, Rodríguez Framil M. Comorbilidad y hábito tabáquico en pacientes atendidos en Servicios de Medicina Interna. Estudio COTAMIR. *Galicia Clin* 2014; 75 (3): 115-121

Recibido: 18/01/2014; Aceptado: 06/05/2014

Tabla 1. Relación de los centros participantes en el estudio según provincia.

Provincia	Centro
A Coruña	Complejo Hospitalario Universitario (A Coruña) Complejo Hospitalario Universitario (Santiago) Hospital Arquitecto Marcide (Ferrol) Hospital da Barbanza (Riveira) Hospital Virxe da Xunqueira (Cee) Hospital San Rafael (A Coruña)
Lugo	Hospital Lucus Augusti (Lugo) Hospital da Costa (Burela) Hospital Comarcal de Monforte (Monforte de Lemos)
Ourense	Complejo Hospitalario Universitario (Ourense) Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco de Valdeorras) Hospital de Verín (Verín)
Pontevedra	Complejo Hospitalario Universitario (Pontevedra) Complejo Hospitalario Universitario (Vigo) Hospital do Salnés (Vilagarcía de Arousa) Hospital Nosa Sra. de Fátima (Vigo) Hospital POVISA (Vigo)

una media de 13,2 y 14,5 años de vida respectivamente y que tienen 3 veces más posibilidad de morir antes de cumplir los 60 ó 70 años que los no fumadores². Así pues, la relación entre hábito tabáquico y comorbilidad parece lógica por el hecho de su asociación con múltiples enfermedades, algunas de ellas como las cardiovasculares o las oncológicas, muy prevalentes en la población, y con el hecho de que las comorbilidades suelen adquirirse con el devenir del tiempo pudiéndose correlacionar esto, en los pacientes fumadores, con una mayor duración del hábito tabáquico.

En el presente estudio nuestro objetivo es pues doble. Por un lado conocer la comorbilidad general de los pacientes que vemos los Internistas en la práctica clínica habitual y por otro tratar de evaluar el impacto que tiene el tabaco sobre ellos en términos de comorbilidad. El acrónimo COTAMIR responde a COMorbilidad y TABaco en Medicina InteRna.

Material y métodos

El presente estudio se ha realizado en la comunidad autónoma de Galicia. Se incluyeron pacientes de los 14 hospitales públicos gallegos y de 3 hospitales privados. En la Tabla 1 se enumeran los centros participantes. Cada médico incluyó en el estudio un mínimo de 50 pacientes consecutivos atendidos tanto en planta de hospitalización como en consultas externas. Se excluyeron aquellas consultas monográficas para evitar sesgo de selección. En todos los pacientes se recogieron datos de filiación como sexo y edad, hábito tabáquico y su cuantificación (expresada en nº de paquetes/año), la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson (ICC) y su corrección por edad así como el resultado de las distintas variables que puntúan en dicho índice así como otras variables como la presencia de anemia (Hb <12g/l), HTA (cifras mayores de 140/90 mmHg o toma de fármacos antihipertensivos),

Tabla 2. Componentes del índice de comorbilidad de Charlson con sus respectivas definiciones, puntuación de cada componente y corrección por edad.

COMORBILIDAD	PUNTOS
Infarto de miocardio (Debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG).	1
Insuficiencia cardiaca congestiva (Debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente a digoxina, diuréticos o vasodilatadores).	1
Enfermedad vascular periférica (Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro).	1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejia) (Pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio).	1
Demencia (Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico).	1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de enfermedad respiratoria crónica).	1
Enfermedad del tejido conectivo (Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide).	1
Enfermedad ulcerosa (Incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras).	1
Enfermedad hepática leve (Sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica).	1
Diabetes mellitus sin afectación de órgano diana (Incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías).	1
Diabetes mellitus con afectación de órgano diana (Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar).	2
Hemiplejia (Evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición).	2
Enfermedad renal crónica moderada o severa (Incluye pacientes en diálisis, o bien con creatinina sérica > 3 mg/dl objetivada de forma repetida y mantenida).	2
Tumor sólido sin metástasis (Incluye pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas).	2
Leucemia (Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas).	2
Linfoma, mieloma múltiple (Incluye linfomas, mieloma y enfermedad de Waldenström).	2
Enfermedad hepática moderada o severa (Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).	3
Tumor sólido con metástasis (Pacientes con cáncer y enfermedad metastásica documentada).	6
SIDA (Enfermedad definida).	6

Corrección por edad (años): puntos a sumar a la puntuación alcanzada.
< 50: 0; 50-59: 1; 60-69: 2; 70-79: 3; 80-89: 4; ≥ 90: 5

fibrilación auricular (EKG compatible), depresión (diagnóstico previo de depresión/distimia y tratamiento con fármacos antidepresivos), enfermedad tromboembólica (antecedente de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) y etilismo (definido en historia clínica como consumo excesivo o perjudicial de alcohol). Los componentes del ICC, su definición, así como su corrección por edad se muestran en la Tabla 2. Se realizó un estudio estadístico descriptivo de las variables y se analizaron las diferencias entre las variables categóricas con respecto al sexo y el hábito tabáquico con el test de la Chi-cuadrado. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov (edad e índices). Se evaluó la posible correlación de variables con el coeficiente de correlación de Spearman. El análisis estadístico se realizó con el software del paquete SPSS Inc. Chicago, IL, USA (versión 17.0).

Resultados

Se incluyeron 2659 pacientes. La media de la edad fue de $71,8 \pm 16$ años (rango 15-103), siendo 1361 (51,2%) mujeres y 1298 (48,8%) hombres. En cuanto al hábito tabáquico, 367 (13,8%) de los pacientes fumaban activamente con una media de paquetes/año de $10,3 \pm 24$ (rango 6-200), 577 (21,7%) eran exfumadores (habían abandonado el hábito al menos un año antes) y 1715 (64,5%) no habían fumado nunca. La media del ICC fue $3,91 \pm 2,86$ (rango 0-22) y el ICC modificado por la edad $6,74 \pm 3,53$ (rango 0-24). En la Figura 1 se representa el número de pacientes atendiendo a las distintas décadas de edad y en la Figura 2 su relación con el ICC. La Tabla 3 muestra los resultados del número de pacientes y sus respectivas comorbilidades, agrupándose las más frecuentes por décadas en la Tabla 4.

La Tabla 5 muestra las diferencias de comorbilidades que resultaron estadísticamente significativas al realizar el test de la Chi-cuadrado en función del hábito tabáquico (incluyendo fumadores y exfumadores), y en la Tabla 6 las diferencias encontradas en lo relativo al sexo. Los hombres fuman más que las mujeres ($p=0.001$) y las mujeres tienen una edad media superior ($p=0.001$), un ICC mayor ($p=0.001$) y también un ICC superior corregido por la edad ($p=0.020$). La puntuación en el ICC se correlacionó de manera muy significativa con la edad ($r=0,89$; $p=0,001$).

Discusión

Los pacientes analizados tienen una edad media avanzada (71 años) y fuman activamente el 13% subiendo este dato al 35,5% al incluir a los exfumadores. Atendiendo a la edad se observa que se atiende a pacientes de grupos de edad cada vez más avanzados y que el ICC crece con ello presentando un pico de comorbilidad en la década de los 80 llegando a ser este índice de 4,62. Las comorbilidades más frecuentes son la HTA, anemia, depresión, FA e insuficiencia cardiaca. En los hombres son más prevalentes el infarto de miocardio, la EPOC, arteriopatía periférica, enfermedad ulcerosa, tumores sólidos con o sin enfermedad metastásica conocida, el etilismo

Tabla 3. Resultados globales del número y porcentaje de pacientes afectados de las respectivas comorbilidades.

COMORBILIDAD	N	%
Infarto de miocardio	686	25,8
Insuficiencia cardiaca congestiva	694	26,1
Enfermedad vascular periférica	282	10,6
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)	569	21,4
Demencia	545	20,5
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	518	19,5
Enfermedad del tejido conectivo	109	4,1
Enfermedad ulcerosa	146	5,5
Enfermedad hepática leve	268	10,1
Diabetes mellitus sin afectación de órgano diana	417	15,7
Diabetes mellitus con afectación de órgano diana	244	9,2
Hemiplejía	189	7,1
Enfermedad renal crónica moderada o severa	428	16,1
Tumor sólido sin metástasis	186	7
Leucemia	16	0,6
Linfoma, mieloma múltiple	40	1,5
Enfermedad hepática moderada o severa	112	4,2
Tumor sólido con metástasis	141	5,3
SIDA	22	0,8
HTA	1449	54,5
Fibrilación auricular	717	27
Anemia	973	36,6
Depresión	758	28,5
Enfermedad tromboembólica	242	9,1
Etilismo	364	13,7

N: número. %: porcentaje. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. HTA: hipertensión arterial

y además fuman más que las mujeres. En éstas predomina la fibrilación auricular, la anemia, la depresión y la enfermedad tromboembólica. El hecho de fumar se asocia en nuestros pacientes de forma fundamental a la presencia de infarto de miocardio, EPOC, hepatopatía leve o moderada-severa, arteriopatía periférica, enfermedad ulcerosa, tumor sólido con o sin metástasis, SIDA y etilismo. Por grupos de edad destaca la presencia de HTA como comorbilidad común y en los menores de 50 años la importancia del etilismo y la conectivopatía. La anemia y la depresión son muy frecuentes en la 6ª y 7ª décadas de la vida y en la 8ª emerge la FA. Los mayores de 90 años presentan una alta prevalencia de demencia.

Los internistas se pueden clasificar en dos grandes grupos. Por un lado los generalistas que tratan a pacientes con cualquier tipo de patología de entrada y los subespecialistas que se centran más en enfermedades o categorías médicas específicas como el SIDA, las enfermedades infecciosas, las enfermedades sistémicas o aquéllos que se han integrado

Tabla 4. Comorbilidades más frecuentes según los distintos grupos de edad.

GRUPO DE EDAD	COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES
< 50 años	Etilismo, HTA y conectivopatía
50-59 años	HTA, etilismo y depresión
60-69 años	HTA, anemia y depresión
70-79 años	HTA, anemia y depresión
80-89 años	HTA, fibrilación auricular y anemia
≥ 90 años	HTA, anemia y demencia

HTA: Hipertensión arterial

en otro tipo de especialidad. En el sistema sanitario gallego, al igual que en el resto del estado, existe esta dicotomía en mayor o menor grado. En el presente trabajo se ha intentado evitar aquéllas unidades o secciones subespecializadas y centrarnos en los pacientes que son atendidos por internistas generales de hospitales de los distintos niveles sanitarios. En este sentido están representados todos los centros públicos de Galicia así como tres centros privados por lo que creemos que los datos obtenidos son representativos de la realidad asistencial actual.

El término “comorbilidad” fue introducido en Medicina inicialmente por Feinstein en 1970. Este autor observó que los errores que se producían cuando se clasificaban las distintas enfermedades asociadas en un mismo paciente llevaban posteriormente a dificultades en la interpretación de los resultados de los estudios que se hacían en Medicina. Así pues, Feinstein definió comorbilidad como “la existencia de una entidad clínica adicional distinta que ocurre durante el curso clínico de un paciente que padece una enfermedad indexada bajo estudio”³. En 1974, Kaplan y Feinstein dieron una vuelta de tuerca a la evaluación de comorbilidad pasando de la simple

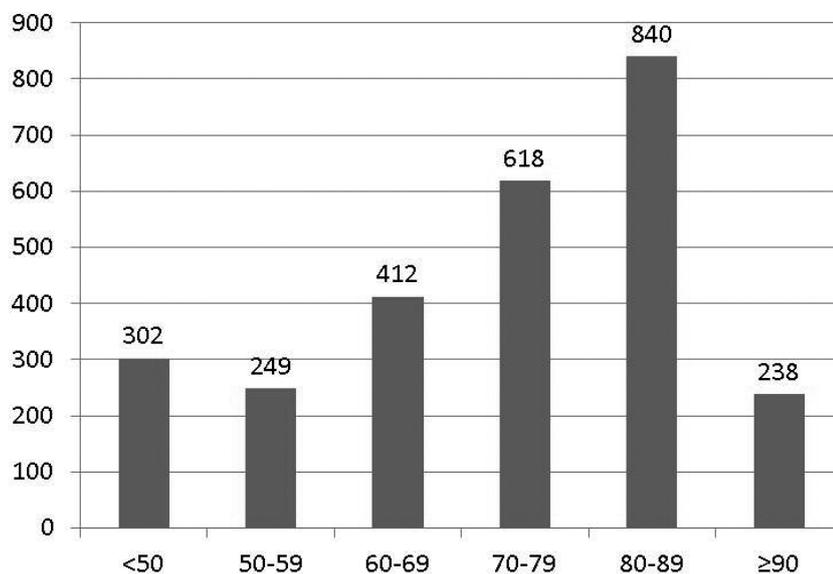
Tabla 5. Diferencias entre las comorbilidades de los fumadores frente a no fumadores.

VARIABLE	Fumador N (%)	No fumador N (%)	p
Infarto de miocardio	297 (30,8)	387 (22,5)	0,010
Hemiplejía	51 (5,4)	139 (8,1)	0,010
Insuficiencia cardiaca congestiva	219 (23,1)	476 (27,7)	0,010
Fibrilación auricular	196 (20,7)	521 (30,3)	0,001
Demencia	145 (15,3)	401 (23,3)	0,001
EPOC	326 (34,5)	193 (11,2)	0,001
Hepatopatía leve	129 (13,6)	140 (8,1)	0,001
Enfermedad vascular periférica	148 (15,6)	134 (7,8)	0,001
Enfermedad vascular cerebral	158 (16,7)	411 (23,9)	0,001
Enfermedad ulcerosa	64 (6,7)	81 (4,7)	0,025
Tumor sólido sin metástasis	89 (9,4)	98 (5,7)	0,001
Tumor sólido con metástasis	79 (8,3)	61 (3,5)	0,001
SIDA	16 (1,6)	4 (0,2)	0,001
Anemia	289 (30,6)	684 (39,8)	0,001
Hepatopatía moderada-severa	50 (5,2)	62 (3,6)	0,039
Depresión	243 (25,7)	515 (30,0)	0,019
Etilismo	243 (25,7)	122 (7,1)	0,001
Enfermedad tromboembólica	66 (6,9)	177 (10,3)	0,004

Test de Chi-cuadrado: valor de la p, considerándose estadísticamente significativa una $p < 0,05$ para un IC del 95%.

dicotomía sobre presencia o ausencia de enfermedad a una nueva clasificación que tenía en cuenta la severidad de la patología en cuestión⁴. En 1987, ME Charlson et al. publicaron un método para clasificar la comorbilidad buscando su utilidad pronóstica en estudios longitudinales sobre todo de

Figura 1. Número de pacientes incluidos agrupados según décadas de edad



cara a poder estimar mejor el riesgo de muerte. Observaron que conforme el índice aumentaba, también se incrementaba la mortalidad acumulada atribuible a las enfermedades asociadas (comorbilidad) que presentaba el paciente⁵. De esta manera Charlson ponderó las distintas patologías de acuerdo a su riesgo de mortalidad según la severidad. Este índice es el más ampliamente utilizado en clínica y en la literatura y se compone de 19 condiciones médicas que se catalogan en cuatro grupos según el peso que se asigna a cada enfermedad. Las distintas puntuaciones para cada categoría son 1,2,3 y 6 puntos respectivamente (Tabla 2). A mayor puntuación obtenida, mayor riesgo relativo de mortalidad. En 1994, Charlson y colaboradores validaron una corrección de índice ajustada por la edad al observar un incremento en el riesgo relativo de muerte para cada década de 1,42 (IC95%=1,08-1,88) y con respecto a cada incremento en el grado de comorbilidad de 1,46 (IC95%=1,22-1,74). Así, ajustando para el binomio edad/comorbilidad, el riesgo relativo estimado fue de 1,45 (IC95%=1,25-1,68). Esto lo realizaron tras estudiar a una cohorte de pacientes con HTA o diabetes mellitus que fueron sometidos a una cirugía electiva en un periodo de tres años⁶. Desde un punto de vista de coherencia estadística, el ICC ha demostrado una aceptable variabilidad interobservador con un coeficiente kappa ponderado de 0.945 así como una concordancia prueba-reprueba alta con un coeficiente de correlación intraclassa de 0.92⁷.

Distintos índices se han publicado en los últimos años con el ánimo de mejorar la evaluación de la comorbilidad como el índice de comorbilidad de Kaplan-Feinstein, el ya citado ICC, índice geriátrico de comorbilidad que mide la severidad por la escala de Greenfield y la escala de puntuación acumulativa de enfermedad geriátrica, fundamentalmente. El más ampliamente usado y reconocido es el ICC pero éste índice no está exento de limitaciones o desventajas. Una de ellas es que no

Tabla 6. Diferencias entre las comorbilidades en función del sexo.

VARIABLE	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	p
Infarto de miocardio	406 (29,8)	278 (21,4)	0,001
Tabaco	815 (59,8)	129 (9,9)	0,001
Fibrilación auricular	319 (23,4)	398 (30,6)	0,001
Demencia	258 (18,9)	288 (22,1)	0,039
EPOC	348 (25,5)	177 (13,6)	0,001
Hepatopatía leve	162 (11,9)	107 (8,2)	0,002
Enfermedad vascular periférica	196 (14,4)	86 (6,6)	0,001
Enfermedad vascular cerebral	265 (19,4)	304 (23,4)	0,013
Enfermedad ulcerosa	93 (6,8)	52 (4,0)	0,001
Tumor sólido sin metástasis	125 (9,1)	62 (4,7)	0,001
Tumor sólido con metástasis	103 (7,5)	37 (2,8)	0,001
Anemia	436 (32,0)	537 (41,3)	0,001
Linfoma	27 (1,9)	13 (1,0)	0,038
Depresión	307 (22,5)	451 (34,7)	0,001
Etilismo	295 (21,6)	70 (5,3)	0,001
Enfermedad tromboembólica	97 (7,1)	146 (11,2)	0,001

Test de Chi-cuadrado: valor de la p, considerándose estadísticamente significativa una $p < 0,05$ para un IC del 95%.

incluye algunas patologías que pueden tener importancia en los síntomas y pronóstico de la enfermedad bajo estudio como pueden ser la presencia de anemia o depresión, entre otras, o el hecho de que pondera con una puntuación muy elevada la presencia de SIDA cuando, en la actualidad, el pronóstico vital de los pacientes con esta enfermedad ha cambiado drásticamente con respecto a décadas previas^{8,9}.

Además de su importancia de cara a los procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, la medición de la comorbilidad

Figura 2. Puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson en cada década de edad

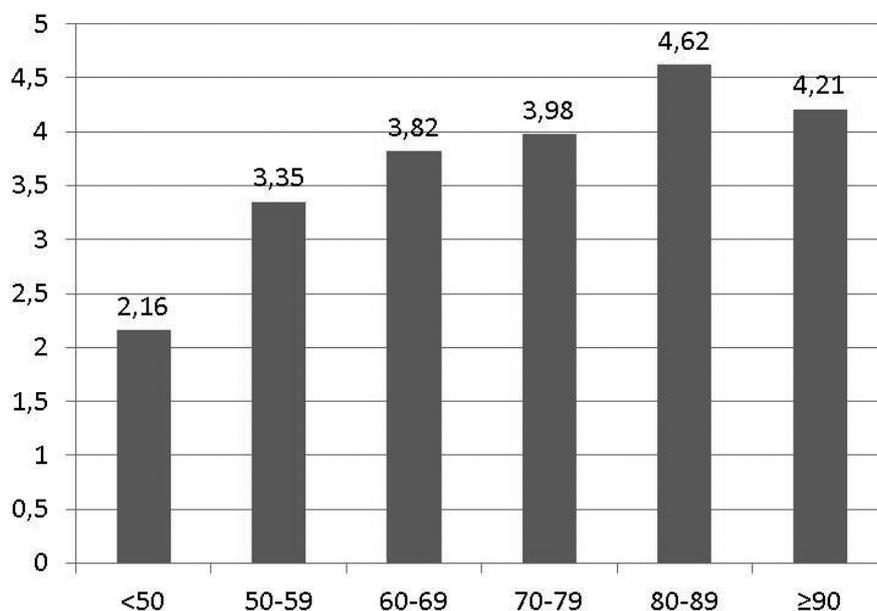


Tabla 7. Principales patologías relacionadas con el consumo de tabaco

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DEL TABACO
ONCOLÓGICAS: cáncer de pulmón, laringe, faringe, cavidad oral, vejiga, cuello de útero, esófago, estómago, páncreas y leucemia mielóide aguda.
CARDIOVASCULARES: Cardiopatía isquémica, arteriosclerosis, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular, aneurisma de aorta abdominal.
RESPIRATORIAS: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), neumonía en fumadores con EPOC, alteración en el crecimiento pulmonar, reducción precoz de su funcionalismo, asma.
REPRODUCTIVAS: Disminución de la fertilidad, rotura prematura de membranas, placenta previa, parto prematuro.
OSTEOARTICULARES: Fractura cadera, menor densidad ósea en mujeres post menopáusicas.
DIGESTIVAS: Úlcera péptica, gastritis crónica.
OCULARES: Cataratas.
BUCALES: Enfermedad periodontal.
OTRAS: Cicatrización defectuosa posquirúrgica, absentismo laboral, aumento de la frecuentación de los sistemas sanitarios.

como instrumento de valoración pronóstica ha sido también estudiada en enfermedades médicas como por ejemplo la EPOC¹⁰, así como su relación con el hábito tabáquico. Se ha postulado que la comorbilidad puede predecir el hábito tabáquico y viceversa¹¹. Además, en pacientes con cáncer de pulmón se ha visto que el hecho de fumar en el momento del diagnóstico es un importante predictor independiente de menor supervivencia en estos pacientes¹².

Con respecto al tabaco, desde el siglo XX se han ido relacionando de forma paulatina distintas condiciones patológicas con el uso del tabaco. Un listado de los principales problemas médicos relacionados con el consumo de tabaco se muestra en la Tabla 7. Según la OMS, de los casi 6 millones de personas que fallecen cada año por el tabaco, más de 5 millones son o han sido consumidores del producto y más de 600.000 son fumadores pasivos. Se estima que de seguir con esta tendencia morirán de patologías directamente ligadas al tabaco más de 8 millones de personas en 2030².

Si confrontamos los ítems que componen el ICC y las patologías relacionadas con el tabaco vemos que el consumo de tabaco se ha relacionado de forma concluyente con la mayoría de las patologías que conforman el ICC.

En el presente estudio se muestra por un lado una población que fuma relativamente poco con menos de la mitad de los pacientes incluidos presentando este hábito y un número relativamente bajo de fumadores activos. Sin embargo, el impacto en términos de comorbilidad con enfermedades cardiovasculares, oncológicas, EPOC, enfermedad ulcerosa, etilismo, hepatopatía y depresión es muy elevado.

La HTA es la gran comorbilidad asociada a nuestros pacientes con variaciones según las décadas pero una preponderancia

Tabla 8. Prevalencia de las distintas variables estudiadas en el estudio COTAMIR y estimada en la población general

VARIABLE	Prevalencia COTAMIR (%)	Prevalencia España (%)
Hipertensión arterial	54,5	35-68 (13)
Anemia	36,6	0,5-2,2 (14)
Depresión	28,5	10,5-40,7 (15)
Fibrilación auricular	27,0	1-2 (16)
Insuficiencia cardíaca	26,1	1-10 (17)
Cardiopatía isquémica	25,8	7-8 (18)
Ictus	21,4	6-7 (18)
Demencia	20,5	7,7-10,9 (19)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	19,5	10,2 (20)
Enfermedad renal crónica moderada-severa	16,1	6,8 (21)
Diabetes mellitus	24,9 (15,7+9,2)	6-12 (22)
Etilismo	13,7	9,9 (23)
Enfermedad vascular periférica	10,6	8,5% (24)
Hepatopatía	14,3	¿?
Enfermedad tromboembólica	9,1	1-2% (25)
Hemiplejía	7,1	¿?
Enfermedad tumoral	12,3	¿?
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	0,8	0,6 (26)
Enfermedad ulcerosa	5,5	10-15 (27)
Conectivopatía	4,1	¿?
Linfoma	1,5	¿?
Leucemia	0,6	¿?

Los números entre paréntesis hacen referencia a la cita bibliográfica utilizada. Los signos de interrogación hacen referencia al hecho de no haber encontrado una estimación adecuada.

fundamental en todas ellas actuando como factor de riesgo para otras también muy frecuentes como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular cerebral. De hecho, el gran clúster de enfermedades que vemos recogidas en este estudio son las vasculares formadas por la HTA, FA, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y enfermedad vascular cerebral. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes padecen demencia o EPOC, esto último a pesar de la baja tasa de fumadores incluidos en el estudio.

La diabetes mellitus, sumando a aquellos pacientes sin y con afectación de órgano diana, pasa a ser la 7ª comorbilidad más frecuente tras el infarto agudo de miocardio, por delante de la enfermedad vascular cerebral. Prácticamente uno de cada cuatro pacientes atendidos es diabético. De la misma forma, los tumores sólidos sumando a los pacientes con y sin enfermedad metastásica ocuparía el 13º lugar tras el etilismo y por delante de la enfermedad vascular periférica. La Tabla 8 muestra la prevalencia de las distintas variables analizadas en nuestro estudio confrontándola con la estimada en población española en distintos estudios nacionales.

Es de destacar la alta frecuencia de dos comorbilidades no incluidas en el ICC pero sí recogidas por otros autores como son la anemia y la depresión que son la 2ª y 3ª más frecuentes en nuestro estudio, respectivamente. Además, otra comorbilidad no incluida en el ICC como es la FA supone la 5ª más frecuente, sobre todo en mujeres.

En conclusión, el presente estudio representa una fotografía de los pacientes que son atendidos por Internistas en Galicia en términos de su comorbilidad y valora el impacto que puede tener el hábito tabáquico en los mismos. Los pacientes atendidos presentan una edad media avanzada, importante enfermedad vascular y una alta prevalencia de anemia, depresión o diabetes mellitus. El diseño de futuras políticas sanitarias y de racionalización de recursos asistenciales debería tener en cuenta esta situación actual y su proyección de futuro.

Bibliografía

- Almagro P. Factores pronósticos en la EPOC. El papel de la comorbilidad. *Rev Clin Esp.* 2007;207 Supl 1: 8-13.
- Temas de Salud: Tabaquismo. www.who.int/topics/tobacco/es/ Acceso el 11-11-2013.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970;23: 455-68.
- Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27: 387-404.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40: 373-83.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47: 1245-51.
- Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *J Clin Epidemiol.* 1997;50: 725-33.
- Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006;16;4: 17.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28: 1245-57.
- Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest.* 2005;127: 1904-10.
- Hughes JR. Comorbidity and smoking. *Nicotine Tob Res.* 1999;1 Suppl 2:S149-52.
- Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest.* 2004;125: 27-37.
- Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Hipertensión. 2005;22 Supl 2:3-8
- Anemia. Institut Català de la Salut. <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=GuiaPage&idGuia=74&lang=CAS>. Acceso el 19-11-2013.
- Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. <http://www.guiasalud.es/egpc/depresion/completa/apartado01/introduccion.html>. Acceso 19-11-2013.
- Martínez A, Pujol E, Bonastre M, Guilera E, Guindo J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13: 3-8.
- Rodríguez F, Banegas J, Guallar P, Castillón. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57: 163-70.
- Cerrato E, Boix R, Medrano Albero MJ, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática. *Revista española de salud pública.* 2006; 80: 5-15.
- Abordaje integral de la demencia. http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_2_Abordaje.pdf. Acceso el 19-11-2013.
- Ancochea J, Badiola C, Duran E, García F, Miravittles M, Muñoz L, Sobradillo V, Soriano J. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45: 41-7.
- Otero A, Francisco A, Gayoso P, García R, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología* 2010;30: 78-86.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55: 88-93.
- Rosón B. Consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. Prevalencia y métodos de detección en la práctica clínica. *Galicia Clin* 2008;69: 29-44.
- Blanes J, Cairós M, Marrugat J et al. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME study. *Ont Angiol.* 2009;28: 20-5.
- Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. <http://www.fesemi.org/documentos/1335540355/grupos/tromboembolica/publicaciones/estudio-etv.pdf>. Acceso 19-11-2013.
- Bermúdez M, Teva I. Situación actual del SIDA en España: análisis de las diferencias entre comunidades autónomas. *Int J Clin Health Psychol.* 2004; 4: 553- 70.
- Sebastián J. Úlcera péptica. Abordaje terapéutico. *Farmacia Profesional.* 2003;17: 67-73.

Addendum: Participantes (orden alfabético):

Lucía Albela Suárez. Hortensia Álvarez Díaz. Begoña Castro Paredes. Antonio Chamorro Fernández. Julio de la Cruz Álvarez. José Luis Díaz Díaz. José Antonio Díaz Peromingo. M^a Jesús Domínguez Santalla. M^a Eugenia Fernández Ameneiros. José Álvaro Fernández Rial. M^a Florinda García Suárez. M^a del Carmen Gayol Fernández. Juan José González Soler. Laura González Vázquez. Jesús Grandes Ibáñez. Iria Íñiguez Vázquez. José López Castro. M^a Teresa López Monteagudo. Víctor Manuel López Mouriño. Lucía Martínez Braña. Carmen Martínez Rey. Josep Masferrer Serra. Lara Mateo Mosquera. M^a Carmen Mella Pérez. Sonia Molinos Castro. Rafael Monte Secades. Javier Naveiro Soneira. Ignacio Novo Veleiro. M^a Luisa Núñez Calvo. Manuel Núñez Fernández. Emilio Padín Paz. Marta Pena Seijo. Paula Pesqueira Fontán. Rubén Puerta Louro. Lorena Roca Pardiñas. Ramón Rabuñal Rey. Marta Rodríguez Cordero. Sergio Rodríguez Fernández. Montserrat Rodríguez Framil. Carolina Rodríguez-Gallego López. M^a Luisa Rodríguez Méndez. Joaquín Sánchez Leira. Ignacio Soto Iglesias. Manuel Suárez Tembra. M^a de los Ángeles Valcárcel García. Begoña Valle Feijoo. Luisa Valle Feijoo.

Área restringida a socios

El acceso al área de socios se realizará mediante validación en el Registro Central de la SEMI

■ NOTICIAS Y GESTIÓN DE LA SOCIEDAD

- › Información sobre la sociedad
- › Reuniones Ordinarias
- › Cursos y Actividades
- › Becas y Premios



XXV ANIVERSARIO SOGAMI

La Medicina Interna como modelo de práctica clínica



■ NOTICIAS MÁS LEÍDAS

- › La desnutrición en el paciente hospitalizado. Principios básicos de aplicación de la nutrición artificial
- › MEIGA (Medicina Interna de Galicia)
- › Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso
- › Actitud ante pacientes con dislipemia
- › HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ¿CONTROVERSI O CONSENSO?.

■ PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN RÁPIDA

- › Protocolo de Sedación
- › Protocolo HDA no varicosa.
- › Manejo de la hiperglucemia en los pacientes ingresados

■ BANCO DE PREGUNTAS TEST EN MEDICINA INTERNA

[acceso contenidos](#)

■ AFORISMOS EN EPOC-IC

Grupo de trabajo EPOC-IC de la SOGAMI

[acceso contenidos](#)

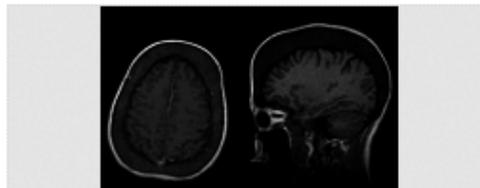
■ PREGUNTAS CLÍNICAS EN M.INTERNA

[acceso contenidos](#)

📖 GUÍAS DE LA SOGAMI

- › Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, 2ª edición.
- › Guías previas

■ CASO DEL MES: SEPTIEMBRE



[Casos anteriores](#)

Nuevo

■ REUNIONES CIENTÍFICAS

- › Avances en Infección de prótesis articulares y endovasculares

- › 3ª Sesiones Intrahospitalarias de Medicina Interna.

Nuestro cariño y apoyo a la familia, amigos y compañeros de Lourdes Vázquez Ledo, R2 de Medicina Interna del CHUS, recientemente fallecida.



GALICIA CLÍNICA
la revista

■ EDITORIALES

■ REVISIONES CLÍNICAS

■ A PROPÓSITO DE UN CASO

■ ESCALAS EN M. INTERNA

■ MEDICINA E HISTORIA



"O'Keeffe, Lempicka, Kahlo, Carrington: pasión y locura en cuatro grandes artistas del siglo XX" Julio Montes Santiago.

Diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica ¿Dónde estamos?

Diabetes and atherosclerotic vascular disease. Where do we stand?

José Luis Díaz Díaz¹, Tomás Domínguez Rodríguez¹, Rosa M^a Argüeso Armesto².

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

²Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Lucus Augusti

La enfermedad vascular de origen aterosclerótico (EVA) comprende los episodios clínicos (agudos-críticos, recurrentes o crónicos) asociados a coronariopatía aterosclerótica, enfermedad cerebrovascular aterotrombótica o arteriopatía periférica y, constituye una de las principales causas de muerte y discapacidad en países desarrollados, especialmente entre su población con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A pesar de las múltiples campañas de promoción de hábitos de vida saludables, del creciente arsenal terapéutico para la diabetes y de la sucesión de guías de práctica clínica, la relación entre DM2 y EVA sigue siendo fatal, como demuestran los resultados del estudio DARIOS¹, que analizó de forma agrupada los datos de 11 estudios de base poblacional realizados en 10 comunidades autónomas españolas durante el siglo XXI (28.887 individuos) y en cuyas conclusiones se destacaba un aumento en la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus que se correlacionaba con la mortalidad por cardiopatía isquémica en población de 35-74 años de las diferentes comunidades autónomas, especialmente en mujeres.

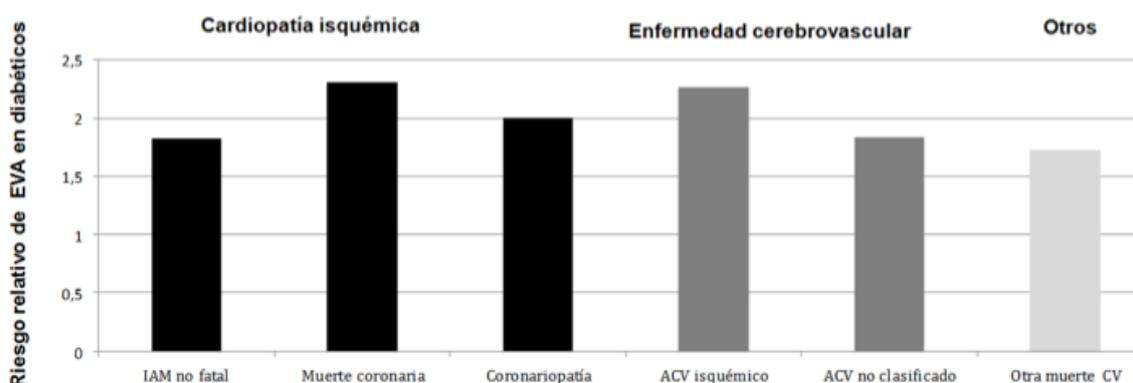
Estos y otros datos justifican la presente revisión en la que recordaremos el papel de la DM2 como factor de riesgo vascular aterosclerótico (FRVA), analizaremos la magnitud de

su asociación con la enfermedad vascular aterotrombótica desde una doble perspectiva, abundaremos en la controvertida categorización de su riesgo cardiovascular (alto o muy alto) y repasaremos las recomendaciones para el control de otros FRVA, para finalizar con la recopilación de datos disponibles sobre un tema candente, la seguridad cardiovascular de los antidiabéticos.

Diabetes como factor de riesgo cardiovascular

Los grandes estudios epidemiológicos de base poblacional realizados durante la segunda mitad del siglo pasado identificaron a la DM2 como FRVA. En la cohorte de Framingham, por ejemplo, la diabetes fue considerada como un factor de riesgo cardiovascular mayor e independiente incluso tras ajustar por edad avanzada, hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia e hipertrofia ventricular izquierda. En dicho estudio, su presencia aumentó entre 2 y 3 veces la aparición de enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) con un impacto relativo mayor en las mujeres². Además, el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) reveló que, tomados de forma individualizada, la diabetes era el FRVA de mayor peso frente a hipertensión arterial, hipercolesterolemia o tabaquismo y, que la adición de otros factores de riesgo vascular tenía un mayor efecto sobre

Gráfico 1. Riesgo relativo de enfermedad vascular aterosclerótica en diabéticos *



* Datos del estudio Emerging Risk Factors Collaboration⁴

la mortalidad cardiovascular entre la población diabética³. En general y teniendo en cuenta todos los territorios en donde se produce EVA, se ha calculado que la diabetes confiere el doble de riesgo, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo convencionales⁴ (gráfico 1).

Diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica: magnitud de la asociación

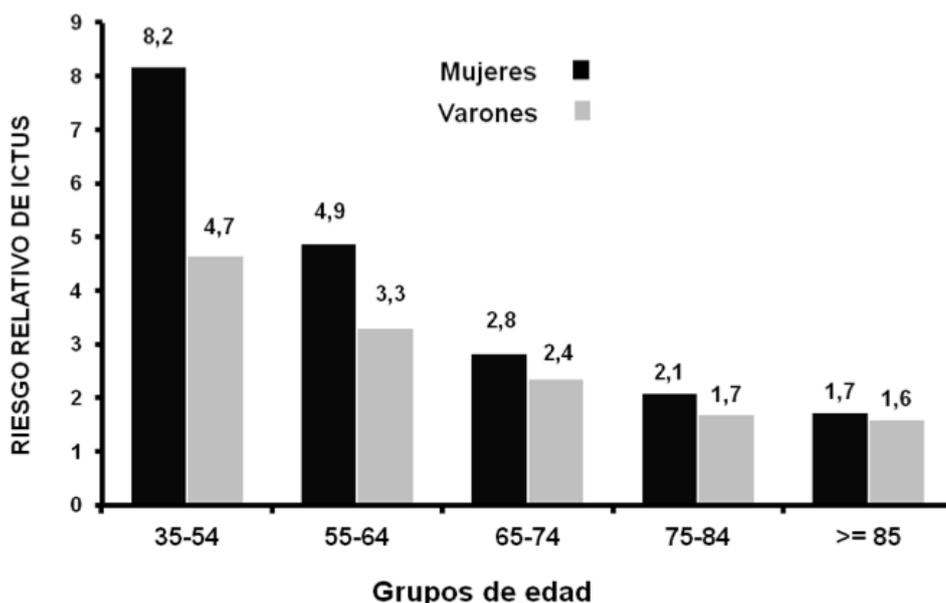
Según datos del reciente estudio Di@betes, la prevalencia de DM2 en población general española, se sitúa en el 13,8 %⁵, unos 6 millones de afectados según padrón municipal de 2011; sin embargo, la prevalencia de EVA considerando todos los territorios vasculares es desconocida pues no se ha realizado estudios al respecto. Con datos de estudios epidemiológicos que analizaron la cuestión de forma parcial e incluso en ámbitos reducidos⁶⁻⁸ podríamos estimar que aproximadamente un 10% de la población adulta ha padecido o padece EVA.

Llegados a este punto debemos analizar cuál es la magnitud de la asociación entre diabetes y EVA y, cuestionarnos el valor de la diabetes como equivalente de EVA.

En primer lugar, la serie de estudios transversales EUROASPIRE⁹ analizó entre otras variables, la prevalencia de diabetes autodeclarada entre pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en diferentes países europeos, observando un aumento de la misma desde el 17,4% de EUROASPIRE I (1995-1996) al 28% de EUROASPIRE III (2006-2007). Paralelamente, el Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, un estudio también transversal, realizado sobre más de 4.000 pacientes con síndrome coronario agudo o coronariopatía estable seleccionados en 110 centros de 25 países europeos y, que utilizó el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

para aquellos pacientes que no estaban diagnosticados previamente de diabetes detectó un 22% (pacientes agudos) y 17% (pacientes estables) de diabéticos no conocidos con una prevalencia final de DM2 del 54% y 45% respectivamente¹⁰. Con estos datos podemos concluir que aproximadamente la mitad de los pacientes con cardiopatía isquémica son diabéticos. Si eso es así, cabe preguntarse en qué proporción disminuiría la EVA si desapareciera la diabetes; en otras palabras, cuál es el riesgo poblacional de EVA atribuible a la diabetes. Desgraciadamente no tenemos datos para todos los territorios vasculares pero los estudios INTERHEART¹¹ e INTERSTROKE¹² detectaron un riesgo poblacional de infarto agudo de miocardio atribuible a diabetes del 16% en mujeres y 8% en varones y, un riesgo poblacional de ictus atribuible a diabetes del 8% . INTERSTROKE no analizó diferencias de riesgo por sexo, pero un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido, sobre 244.532 sujetos de 35 a 89 años de edad (41.799 diabéticos) incluidos en la base de datos de Atención Primaria del Reino Unido (gráfico 2) y seguidos durante 7 años (1992 a 1999), evidenció un riesgo relativo de ictus aumentado entre la población diabética con un dato muy revelador, el riesgo relativo fue mayor en mujeres que en varones diabéticos (2,32 frente a 2,08), diferencia que se mantuvo para cualquier grupo de edad siendo más marcada en el grupo de 35 a 54 años de edad (8,2 frente a 4,7)¹³. Por otro lado, desde la perspectiva de la propia DM2 debemos recordar que la EVA es su principal causa de muerte, sobre todo cardiopatía isquémica, en donde la coronariopatía suele ser más extensa, con menos posibilidades de revascularización y peor pronóstico, siendo frecuente las formas asintomáticas (20-40%) especialmente cuando coexisten otros 2 factores

Gráfico 2. Riesgo relativo de ictus en diabéticos *



* Datos de Atención Primaria del Reino Unido¹³

de riesgo cardiovascular¹⁴.

Finalmente, repararemos en la controversia de considerar la diabetes como una situación de alto o, como proponía Hafner, de muy alto riesgo vascular - equivalente a EVA – tras los resultados del ya clásico estudio finlandés de base poblacional que objetivó tras 7 años de seguimiento una incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y mortalidad por coronariopatía similares entre diabéticos sin antecedentes de IAM y no diabéticos con antecedentes de IAM¹⁵, con resultados que se mantuvieron en el seguimiento a 18 años cuando el IAM fue el único criterio usado para definir EVA o incluso con mayor riesgo en población diabética, especialmente en mujeres, cuando se usaron criterios menos exigentes para definir EVA (IAM o cambios isquémicos electrocardiográficos o angina de pecho)¹⁶. Otros estudios, sin embargo, han dado resultados contradictorios al detectar una morbimortalidad cardiovascular menor entre los diabéticos sin antecedentes de IAM¹⁷, o una situación de equivalencia de riesgo sólo entre las mujeres diabéticas pero no en los varones¹⁸.

Un estudio realizado sobre población española tampoco ha objetivado en la diabetes una equivalencia de riesgo de EVA¹⁹. Es probable que la disparidad de resultados entre los distintos estudios pueda ser explicada por el origen y antigüedad de las distintas cohortes, el tiempo de evolución de la diabetes o los tratamientos recibidos (antidiabéticos y/o cardiovasculares) pero es seguro que la diabetes es al menos una condición de alto riesgo cardiovascular y que posiblemente adquiera la condición de muy alto riesgo cardiovascular –equivalente de EVA- en las mujeres²⁰. Además, sabemos que la EVA aumenta proporcionalmente con el envejecimiento y que la edad de transición a alto riesgo cardiovascular se adelanta unos 15 años en la población diabética²¹.

Lípidos, diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica

Aunque a menudo se hace referencia a la dislipemia diabética como un perfil lipídico genuino caracterizado por ligera elevación del colesterol plasmático a expensas del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), hipertrigliceridemia también ligera y descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), lo cierto es que este fenotipo, conocido también como dislipemia aterogénica por la presencia de partículas LDL circulantes pequeñas y densas (fenotipo B), es compartido por otros trastornos como la obesidad o la Hiperlipemia Familiar Combinada en los que también subyace la insulinoresistencia. Además, en la diabetes pueden darse otros fenotipos lipídicos en función de variables que luego analizaremos.

En uno de los análisis del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)²² se estudió el peso de los distintos factores de riesgo para desarrollo de cardiopatía isquémica siguiendo un modelo jerárquico, y se observó que ocupaban los dos primeros lugares el C-LDL y el C-HDL, por delante de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), la presión arterial sistólica o el tabaquismo. A pesar de ello, es escasa y variable la información que hay sobre la prevalencia de dislipemia en población diabética,

entre un 50-90% según algunos estudios, variabilidad que se explica por lo siguiente:

- Disparidad en la definición de dislipemia: no hay ningún consenso universal que haya definido puntos de corte para identificar la normalidad de un perfil lipídico básico en población diabética.
- Evolución de la Diabetes y grado de control metabólico: en diabéticos recién diagnosticados, como eran los del UKPDS²³, se observaron solo algunas diferencias en el perfil lipídico respecto a controles sanos, consistentes en ligero descenso de C-HDL y aumento de triglicéridos y, pequeña elevación de C-LDL en mujeres diabéticas respecto a no diabéticas. La DM2 mal controlada puede cursar con hipertrigliceridemia (fenotipo IV de Friederichson) debido a un aumento en la síntesis de partículas de muy baja densidad (VLDL) y/o disminución de su catabolismo por una menor actividad del enzima lipoproteín lipasa (LPL); en sujetos genéticamente predispuestos (genotipo Apo E2/E2) también puede desencadenarse una disbetalipoproteinemia que cursa con dislipemia mixta por acúmulo de partículas de densidad intermedia (IDL).
- Tendencias demográficas y temporales que condicionan hábitos de vida y una prevalencia de obesidad variables
- Pacientes ya tratados con hipolipemiantes

La evidencia acumulada nos demuestra que los diabéticos se benefician del tratamiento hipolipemiente con estatinas de forma parecida a lo que ocurre en población no diabética: por cada Mmol/L (38 mg/dL) de descenso de C-LDL se produce una reducción de la morbimortalidad cardiovascular de un 21%, beneficio que se mantiene con independencia de la presencia de otros FRVA, dislipemia aterogénica (C-HDL bajo y/o triglicéridos plasmáticos elevados) o la existencia de EVA previa²⁴.

A continuación detallaremos las recomendaciones para el control lipídico en población diabética según las principales guías de práctica clínica, recomendaciones que se recogen también de forma resumida y agrupada junto a otras en la tabla 1.

- Guía de práctica clínica 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología y Sociedad Europea de Aterosclerosis para el tratamiento de las dislipemias (ESC/EAS 2011)²⁵: en diabéticos con enfermedad cardiovascular, nefropatía, lesión de órgano diana o mayores de 40 años con otro FRVA se recomienda como objetivo terapéutico primario un C-LDL < 70 mg/dl (clase de recomendación I, nivel de evidencia B) y, como objetivos terapéuticos secundarios, un colesterol no-HDL (diferencia entre colesterol total y C-HDL) < 100 mg/dl y un nivel de ApoB < 80 mg/dl (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B para ambos). En el resto de diabéticos se recomienda un C-LDL < 100 mg/dl, colesterol no-HDL < 130 mg/dl y ApoB < 100 mg/dl. Para alcanzar tales objetivos de forma generalizada se recomienda el uso de estatinas hasta la dosis máxima recomendada o tolerada (I, A). En caso de no alcanzar el objetivo terapéutico puede considerarse la asociación de

Tabla 1. Recomendaciones para objetivos de control de factores de riesgo vascular aterosclerótico en diabéticos, según guías de práctica clínica

Objetivos	ESC/EAS 2011	IDF 2012	ACC/AHA 2013	ESH/ESC 2013	ADA 2014	JNC 8 2014
C-LDL (objetivo primario)	< 70 mg/dl* < 100 mg/dl**	< 80 mg/dl	No objetivo¶	N/A***	< 70 mg/dl † < 100 mg/dl ‡	N/A***
C no-LDL (objetivo secundario)	< 100 mg/dl* < 130 mg/dl**	< 97 mg/dl	No objetivo	N/A***	No objetivo	N/A***
ApoB (objetivo secundario)	< 100 mg/dl* < 130 mg/dl**	NO objetivo	No objetivo	N/A***	No objetivo	N/A***
C-HDL	NO objetivo	> 39 mg/dl	No objetivo	N/A***	> 40 mg/dl > 50 mg/dl	N/A***
Triglicéridos	NO objetivo	< 200 mg/dl	No objetivo	N/A***	< 150 mg/dl	N/A***
Presión arterial (mmHg)	N/A***	≤ 130/80	N/A***	< 140/85	< 140/80	< 140/90
HbA_{1c}	N/A***	< 7%	N/A***	N/A***	< 7%	N/A***

* En diabéticos con enfermedad cardiovascular, nefropatía, lesión de órgano diana o mayores de 40 años con otro factor de riesgo cardiovascular. ** En el resto de diabéticos. *** No aplicable

¶ Tratar a diabéticos de 40-75 años si C-LDL ≥ 70 mg/dl con estatinas de moderada o alta intensidad

estatinas con secuestradores de ácidos biliares o ezetimiba (IIb, C). Si existe intolerancia a las estatinas debería considerarse el uso de secuestradores de ácidos biliares (IIa, B) y/o ezetimiba (IIb, C).

- Guía Global de la Diabetes 2012 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF 2012)²⁶: en general se recomienda un C-LDL < 80 mg/dl, colesterol HDL > 39 mg/dl, colesterol no-HDL < 97 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl. Para alcanzar tales objetivos se recomienda el uso de estatinas aunque en caso de no alcanzar el objetivo terapéutico puede considerarse la asociación de otro hipolipemiantes como secuestradores de ácidos biliares, fibratos o ezetimiba. Si los triglicéridos son > 200 mg/dl se aconseja el tratamiento asociado con fibratos, sobre todo si hay retinopatía. No se recomienda la asociación de estatinas con gemfibrozilo. En diabéticos con EVA se recomienda como objetivo terapéutico un C-LDL < 70 mg/dl.
- Guía de práctica clínica 2013 del Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana del Corazón para el tratamiento del colesterol (ACC/AHA 2013)²⁷: declaran insuficiente evidencia y no se pronuncian a favor ni en contra de recomendar objetivos terapéuticos de C-LDL o colesterol no-HDL (recomendación N según National Heart, Lung and Blood Institute o NHLBI); por tanto, no se definen respecto al paradigma vigente de "tratar para un nivel de C-LDL". Sin embargo, defienden "tratar desde un nivel de C-LDL" al considerar que los diabéticos tipo 2 de 40 a 75 años con C-LDL de al menos 70 mg/dl deberían ser tratados con estatinas de moderada intensidad como Atorvastatina 10-20 mg, Rosuvastatina 5-10 mg, Simvastatina 20-40 mg, Pravastatina 40-80 mg, Lovastatina 40 mg, Fluvastatina XL 80 mg o Pitavastatina 2-4 mg (NHLBI grado A; ACC/AHA grado I, A). Además, defienden que es razonable tratarlos con estatinas de alta intensidad (Atorvastatina 40-80 mg o Rosuvastatina 20 mg) si su riesgo cardiovascular a 10 años, calculado mediante la herramienta Pooled Co-

hort Risk Assessment Equations, es de al menos un 7,5% (NHLBI grado E; ACC/AHA grado IIa, B). Por último, contemplan que es razonable valorar el inicio, continuación o intensificación del tratamiento con estatinas en menos de 40 o mayores de 75 años de edad (NHLBI grado E; ACC/AHA grado IIa, C).

- Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2014 (ADA 2014)²⁸: abogan por la estrategia de tratar con estatinas para alcanzar un nivel de C-LDL objetivo (nivel de evidencia A), no recomendando en general su asociación con el resto de terapias hipolipemiantes por no haber demostrado un beneficio cardiovascular adicional (nivel de evidencia A). Si existe enfermedad cardiovascular evidente consideran como opción el objetivo de C-LDL < 70 mg/dl, mediante el uso de estatinas a dosis elevadas (nivel de evidencia B); en su defecto recomiendan un C-LDL < 100 mg/dL (nivel de evidencia B), aunque en caso de no alcanzarse tales objetivos con la dosis máxima de estatina tolerada, una reducción del C-LDL de un 30-40% desde niveles basales puede ser un objetivo terapéutico alternativo (nivel de evidencia B). Además, defienden que cualquier diabético con enfermedad cardiovascular manifiesta o mayores de 40 años con al menos otro FRVA incluido albuminuria, reciba estatinas, independientemente de su perfil lipídico (nivel de evidencia A). Por último, creen que son deseables niveles de triglicéridos < 150 mg/dL y de C-HDL > 50 mg/dL en mujeres y > 40 mg/dL en varones (nivel de evidencia C).

Si nos centramos en los objetivos de C-LDL, en España el porcentaje de diabéticos con C-LDL < 100 mg/dL no llega al 50%²⁹ y la proporción de los que alcanzan el objetivo deseado de C-LDL < 70 mg/dL es menor del 20%³⁰. Más preocupante es conocer que en algún estudio, casi la mitad de los diabéticos no estaban a tratamiento con estatinas³¹.

Presión arterial y riesgo macrovascular en diabéticos

En la relación epidemiológica entre diabetes e hipertensión arterial (HTA) ocurre que casi la mitad de los diabéticos pa-

decen HTA y aproximadamente la mitad de los hipertensos son diabéticos .

Estudios epidemiológicos clásicos objetivaron una relación directa y progresiva entre niveles de presión arterial (PA) superiores a 115/75 mmHg y mortalidad de origen vascular³², habiéndose calculado que por cada 10 mmHg de descenso de PA sistólica se producía una reducción del 12% y 19% en el riesgo de IAM e ictus respectivamente³³. El valor de la presión arterial como factor de riesgo para enfermedad vascular en población diabética es sin embargo, doble: promotor de daño “macrovascular” aterosclerótico y de enfermedad “microvascular”, sobre todo nefropatía y retinopatía. En ese sentido, la presencia de HTA en población diabética eleva el riesgo relativo de ictus de 2,5 a 3,3 veces (HTA grado 1) o a 4,5 veces (HTA grado 2) respecto a población diabética no hipertensa³⁴. De la misma forma, los diabéticos hipertensos presentan una tasa de incidencia de coronariopatía aterosclerótica sintomática que triplica la de los diabéticos normotensos³⁵.

Esos datos han hecho recomendar durante años que para reducir la elevada morbimortalidad cardiovascular y renal, los objetivos de PA en diabéticos deberían de ser más agresivos (< 130/80 mmHg) que en población general no diabética (< 140/90 mmHg). Sin embargo, la evidencia disponible no apoya tal recomendación, pues incluso en algunos ensayos la morbimortalidad cardiovascular ha aumentado tras descensos muy acusados de la PA, haciendo reconsiderar a la comunidad científica la “curva en J”, controvertido fenómeno cuya existencia o no debería de ser evaluada en un ensayo clínico exclusivo. Todo ello ha condicionado un cambio en las recomendaciones de las distintas sociedades científicas sobre el objetivo de PA en diabéticos y que exponemos a continuación (ver también tabla 1):

- Guía Global de la Diabetes 2012 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF 2012)²⁶: recomiendan una PA objetivo \leq 130/80 mmHg si el tratamiento es bien tolerado. Pueden considerarse objetivos de PA menos estrictos en población anciana y cuando hay hipotensión postural o riesgo de caídas.
- Guía 2013 para el manejo de la hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión y Sociedad Europea de Cardiología (ESH/ESC 2013)³⁶: basándose en los resultados de los ensayos HOT y UKPDS defienden una PA objetivo < 140/85 mmHg (clase de recomendación I, nivel de evidencia A) considerándose obligado iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico con PA sistólica \geq 160 mmHg (I, A) y muy recomendado con PA sistólica \geq 140 mmHg (I, A). Para ello se recomienda cualquier clase de antihipertensivo aunque se prefieren los bloqueadores de sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A-A) especialmente en presencia de microalbuminuria o proteinuria (I, A). El doble bloqueo del sistema R-A-A, sin embargo, debería evitarse en diabéticos (III, B)
- Guía 2014 basada en la evidencia para el manejo de la presión arterial elevada en adultos (JNC 8)³⁷: en mayores de 18 años de edad abogan por una PA objetivo < 140/90

mmHg debiéndose iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico con PA \geq 140/90 mmHg (opinión de experto grado E). Para ello recomiendan utilizar como antihipertensivo los diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas, IECA o ARA-II (recomendación moderada grado B) pero no los betabloqueantes .

- Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2014 (ADA 2014)²⁸: proponen una PA objetivo < 140/80 mmHg (nivel de evidencia B) aunque objetivos más estrictos (PAS < 130 mmHg) pueden plantearse en determinados pacientes, especialmente los más jóvenes, siempre que se consigan sin excesiva carga de tratamiento (nivel de evidencia C) debiéndose iniciar tratamiento antihipertensivo farmacológico con PA \geq 140/80 mmHg (B). Para ello se recomienda de elección como antihipertensivos los IECA o ARA-II (C) a los que se podrá asociar un calcioantagonista (amlodipino) o un diurético tiazídico para aquellos pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe)-MDRD > 30 ml/min/1,73 m², o un diurético de asa en aquellos con FGe-MDRD < 30 ml /min/1,73 m² (C). Generalmente, se necesitan dos o más fármacos a dosis máximas para conseguir los objetivos (B). De ellos, al menos uno debe administrarse por la noche (A).

Siguiendo recomendaciones de la guía ESH/ESC 2013, el porcentaje de pacientes hipertensos atendidos en unidades de Atención Primaria de nuestro país con PA sistólica controlada se sitúa en el 50%, el 80% tiene la PA diastólica controlada y en el 47% ambos parámetros lo están³⁸.

Tabaquismo en los diabéticos

El consumo de tabaco es un FRVA independiente en diabéticos, existiendo al igual que en población general una correlación directa entre la intensidad del hábito y la morbimortalidad cardiovascular y general.

Como tal y según estudios de base poblacional, en diabéticos el consumo de tabaco duplica el riesgo de coronariopatía y aumenta el riesgo de ictus un 29%¹³.

Todo ello tiene un especial impacto en las mujeres diabéticas tal y como evidenció el estudio Nurses' Health Study en el que se siguieron a 7.401 mujeres diabéticas durante 20 años comprobando que el riesgo de mortalidad aumentaba paralelamente al número de cigarrillos fumados por día, pasando de un riesgo relativo (RR) de 1,4 en las que nunca fumaron a un RR de 2,1 en las que fumaban más de 35 cigarrillos/día, decreciendo sustancialmente hasta un RR de 1,1 tras 10 años de abandono del hábito tabáquico³⁹. Del mismo modo, en diabéticas que fumaban \geq 15 cigarrillos/día, el RR de coronariopatía aterosclerótica aumentaba a 2.68 respecto a las que nunca habían fumado, volviendo a equipararse los riesgos tras 10 años de abandono del tabaquismo (RR 1,01)⁴⁰.

Dado que la población diabética tiene un riesgo intrínseco aumentado de EVA, resulta de especial interés el abandono del tabaco como medida esencial en la prevención y tratamiento de dicha población y así lo reflejan las distintas guías de práctica clínica^{26,28}.

Control glucémico y riesgo vascular aterosclerótico

La Diabetes Mellitus se ha definido como un trastorno o conjunto de trastornos que tienen como rasgo común y principal la hiperglucemia, considerada como tal un punto de corte a partir del cual aumenta el riesgo de microangiopatía, sobre todo retinopatía. Desde ese aspecto conceptual la diabetes había sido inicialmente entendida como un proceso de riesgo microvascular, pero tanto la hiperglucemia per se como el elenco de otros FRVA que a menudo aglutina, le confieren un marcado carácter de riesgo macrovascular. En efecto, el aumento de la glucemia plasmática, tanto si se mide en situación de ayuno como tras un test de sobrecarga oral de glucosa, se ha correlacionado directamente con la incidencia de accidentes cardiovasculares⁴¹. En esa misma dirección, se sabe que por cada 1% de aumento de la HbA_{1c} se produce un aumento del 18% del RR de enfermedad cardiovascular⁴².

Llegados a este punto la cuestión es conocer si mejorando el control glucémico podemos disminuir el riesgo de EVA y hasta qué punto, control menos o más intensivo, se mantiene tal beneficio. Paralelamente habría que considerar si ese potencial beneficio depende más del antidiabético utilizado que del grado de control glucémico alcanzado, cuestión que exploraremos en el siguiente apartado de seguridad cardiovascular de los antidiabéticos.

El ensayo UKPDS⁴³ iniciado en 1.977 testó la hipótesis de que el control glucémico intensivo respecto al control estándar de entonces reportaba beneficios en términos de reducción de la morbimortalidad micro y macrovascular. Para ello, se incluyeron 4.209 diabéticos recién diagnosticados (glucemia en ayunas repetida > 6 mmol/l o 108 mg/dl) que fueron randomizados a cualquiera de las 2 estrategias señaladas demostrando que, tras 10 años de seguimiento, los pacientes del brazo de tratamiento intensivo (mediana HbA_{1c} 7%) respecto a los del tratamiento estándar (mediana HbA_{1c} 7,9 %) presentaban una reducción estadísticamente significativa del 12% en el RR de cualquier complicación relacionada con la diabetes, beneficio que se debía en gran medida al descenso del 25% en el RR de complicaciones microvasculares, pero no de las macrovasculares. En esta extrapolación de resultados se basa la consideración de HbA_{1c} 7% como un objetivo adecuado de control metabólico en diabéticos.

Sin embargo, la población diabética sigue teniendo complicaciones por lo que en la pasada década se pusieron en marcha otros ensayos clínicos como el VADT, ACCORD, o ADVANCE, en diabéticos con mayor tiempo de evolución, para valorar el impacto del control metabólico más intensivo. Con niveles finales de HbA_{1c} de 6,9%, 6,4% y 6,5% respectivamente, hubo beneficio parcial y significativo en la reducción de algún componente microvascular (fundamentalmente microalbuminuria). Sin embargo, la reducción del RR de EVA fue de escasa magnitud (12%, 10% y 6% respectivamente) y no significativa; más aún, en el ensayo ACCORD y en un análisis de subgrupos del VADT se observó, en la rama de tratamiento intensivo, un aumento de la mortalidad todavía no

aclarado. Un metaanálisis⁴⁴ que agrupó esos y otros ensayos concluyó que el control glucémico intensivo no modifica la mortalidad general ni la morbimortalidad cardiovascular y que, aunque consigue una reducción del 12% en el RR de enfermedad microvascular, también aumenta un 30% el RR de hipoglucemia por lo que el balance riesgo/beneficio puede ser en algunos pacientes desfavorable.

Así pues, los objetivos de control glucémico según guías de práctica clínica y que detallamos a continuación, tienen en cuenta el beneficio esperado en la reducción de la morbimortalidad micro y macrovascular de forma conjunta.

- Guía Global de la Diabetes 2012 de la Federación Internacional de Diabetes (IDF 2012)²⁶: aconseja el mantenimiento de una HbA_{1c} < 7,0% puesto que minimiza el riesgo de desarrollar complicaciones. Un objetivo de HbA_{1c} inferior puede ser considerado si se alcanza con facilidad y seguridad. Según la guía, un objetivo de HbA_{1c} mayor puede ser considerado diabéticos con comorbilidades o cuando los intentos anteriores para optimizar el control se han asociado con hipoglucemias inaceptables.
- Guía de la Sociedad Americana de Diabetes 2014 (ADA 2014)²⁸: consideran razonable en adultos no embarazados un objetivo de HbA_{1c} < 7% (nivel de evidencia B) aunque se podría intentar conseguir objetivos más ambiciosos (HbA_{1c} < 6,5%) siempre que se alcancen sin hipoglucemias, en diabéticos seleccionados como aquellos con corta duración de la diabetes, larga expectativa de vida y sin enfermedad cardiovascular manifiesta (nivel de evidencia C). Para pacientes con historia de hipoglucemias, larga duración de la diabetes, corta expectativa de vida, comorbilidad, enfermedad micro y/o macrovascular y que reciben politerapia a dosis eficaz, pueden ser más apropiados objetivos menos rigurosos, recomendándose una HbA_{1c} < 8% (nivel de evidencia B)

A pesar de quedar demostrado que un objetivo general de HbA_{1c} 7% es adecuado para población diabética, un estudio realizado en nuestra comunidad, el proyecto OBTEDIGA⁴⁵, nos alertó de que sólo un 54,3% de los diabéticos atendidos en el ámbito de la Atención Primaria, alcanzaban tal objetivo.

Seguridad cardiovascular de los antidiabéticos

La historia de la terapéutica antidiabética en relación con sus beneficios “macrovasculares” ha estado salpicada de luces y sombras.

El subgrupo de diabéticos con sobrepeso del UKPDS que fueron asignados al brazo de tratamiento intensivo y recibieron metformina, experimentaron una reducción del 32% en el RR de cualquier complicación relacionada con la diabetes, reducción del 36% de la mortalidad por cualquier causa y del 39% de infarto agudo de miocardio⁴⁶, beneficios que se mantuvieron a modo de “legado metabólico” incluso 10 años después de haber finalizado el estudio y una vez que los pacientes estaban siendo tratados en condiciones de práctica clínica habitual⁴⁷. Posteriormente, en el ensayo PROactive realizado en diabéticos con EVA, pioglitazona demostró frente a placebo – y otros antidiabéticos- una reducción del 16%

Tabla2. Recomendaciones de la Food and Drug Administration sobre requisitos de seguridad cardiovascular de los nuevos antidiabéticos 2008.

Riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en metaanálisis de ensayos en fase 2 y 3		CONCLUSIÓN
Límite superior RR (IC 95%)	< 1.3	El fármaco no se aprueba
	1.3-1.8	Se precisa estudio aclaratorio postcomercialización
	> 1.8	No precisa estudios adicionales

en el objetivo secundario compuesto de muerte por cualquier causa, IAM no fatal e ictus, pero no en el primario, objetivo que tampoco se alcanzó en otro ensayo con pioglitazona realizado en Japón (PROFIT-J).

En ese contexto entramos en “el lío de la rosiglitazona” tras la publicación del controvertido metaanálisis de Nissen en 2007 que relacionaba dicho fármaco con un aumento del 43% en el RR de IAM y una tendencia no significativa al aumento de la mortalidad cardiovascular. Eso significó un antes y un después en la historia de los antidiabéticos pues en el año 2008 la Food and Drug Administration (FDA) emitió un informe en el que se recogían una serie de consideraciones para la aprobación de nuevos antidiabéticos. En ese sentido, la FDA entendía que el requisito para aprobación de un antidiabético era la eficacia en la reducción de HbA_{1c} y no precisaba demostrar reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, pero su análisis debía de incluirse en ensayos clínicos de fase 2-3 y demostrar que el nuevo fármaco no lo aumentaba (ver tabla 2). Por tanto, se dejaba de hablar de “beneficio cardiovascular” y se pasaba a hablar de “seguridad cardiovascular”. Rosiglitazona fue retirada de Europa y la FDA impuso importantes restricciones de uso hasta que fueron eliminadas a finales del año 2013, tras los resultados del ensayo RECORD⁴⁹ en el que rosiglitazona, frente a sulfonilureas (ambas en asociación con metformina), no aumentaba la morbimortalidad cardiovascular.

Existe inquietud sobre fármacos ya comercializados como las sulfonilureas y había muchas dudas sobre la seguridad cardiovascular del uso de insulinas, dudas que quedaron disipadas en parte tras la publicación de los resultados del ensayo Origin en el que insulina glargina, administrada a una dosis media de 0,3-0,4 U/kg/día para un objetivo de glucemia basal < 95 mg/dL, demostró un efecto neutro sobre la morbimortalidad cardiovascular frente al tratamiento estándar y tras una mediana de seguimiento de 6,2 años.

De los fármacos comercializados en los últimos años tenemos ya resultados de seguridad cardiovascular de algunos inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP-4) como alogliptina (estudio EXAMINE) y saxagliptina (estudio SAVOR-TIMI 53), mostrando ambos un efecto neutro, si bien en el caso de saxagliptina hubo un aumento todavía no aclarado del 27% en la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Quedamos a la espera de conocer la seguridad cardiovascular testada en los estudios en marcha para otros IDDP-4 como sitagliptina (TECOS) o linagliptina (CAROLINA) pero no vildagliptina. Igualmente están siendo testados los análogos del GLP-1 como liraglutida (LEADER), exenatida LAR (EXSCEL) o lixisenatida (ELIXA) y, los inhibidores del cotransportador de glucosa tipo 2 dependiente del sodio (SGLT-2) como dapagliflozina (DECLARE-TIMI-58), canagliflozina (CANVAS) y empagliflozina (NCT01131676). Todos ellos ayudarán, en cierta medida, a individualizar la terapia antidiabética y aclarar también si en los limitados beneficios del tratamiento glucémico intensivo influye el antidiabético elegido.

Conclusiones

La diabetes mellitus es una condición que duplica el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica para cualquier territorio, llegando en algunos casos como en las mujeres a constituir un verdadero “equivalente de riesgo”. En esa relación, un 50% de quienes padecen coronariopatía manifiesta son diabéticos y, la mayoría de los diabéticos fallecerán por complicaciones macrovasculares. Es por ello esencial el control de los distintos factores de riesgo vascular aterosclerótico que a menudo coexiste en la población diabética - además de la hiperglucemia-, control que apenas se consigue en la mitad de los diabéticos. El panorama no es alentador, a no ser que interioricemos en nuestra práctica clínica el control integral del riesgo macro y microvascular cuyos tremendos beneficios quedaron demostrados con los resultados del estudio STENO y de su “legado metabólico”⁵⁰.

Bibliografía

- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, Felix FJ, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrila D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fito M, Marrugat J. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. Rev Esp Cardiol 2011; 64(4): 295-304
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA. 1979 ;241(19):2035-2038 .
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-444.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375:2215.
- Soriguer F, Soriguer F, Goday A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):88-93.
- Bermejo, F.; Vega, S.; Morales, J. et al. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by health professionals. Neurología 1997; 4:157-161.
- López-Bescos L, Cosin J, Elosúa R, Cabadés A, de los Reyes M, Arós F et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. Rev Esp Cardiol 1999;52: 1045-1056.
- Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al, on behalf of the REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 38:305-311
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373: 929-940
- Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Öhrvik J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. Eur Heart J 2004;25:1880-1890.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect

- of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, & INTERSTROKE investigators (2010). Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010;376 (9735):112-123
 13. Mulnier H; Seaman H; Raleigh V; Soedamah-Muthu S; Colhoun Lawrenson; Vries C. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia*, 2006; 49(12):2859-2865
 14. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, et al. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:65
 15. Haffner S M, Lehto S, Rönönenmaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229 -234
 16. Juutilainen A, Lehto S, Rönönenmaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2901-2907.
 17. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J: Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-1443
 18. Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer, CDA: Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease: 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003;24:1406-1413
 19. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, Elosua R and Marrugat J, on behalf of the REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-Term Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetic Compared With Nondiabetic First Acute Myocardial Infarction Patients: A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010; 33:2004-2009
 20. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2012 Nov;38(5):420-427.
 21. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29.
 22. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316:823-828.
 23. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 27: plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683-1687.
 24. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Baigent C, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607):117-125
 25. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al.; ESC Committee for Practice. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:S1-44.
 26. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2012
 27. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-S45.
 28. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14-80.
 29. Rodríguez-Roca GC, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S, Matalí A. Grado de control de la dislipemia en los pacientes españoles asistidos en atención primaria. *Estudio LIPICAP*. *Clin Invest Arterioscl*. 2006;18:226-238.
 30. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres Do Rego A, Álvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp* 2012;212(10):475-481
 31. Robles R, Barroso S, Marcos G, Sánchez F. Control de la dislipemia en pacientes diabéticos en Extremadura. *Endocrinología y Nutrición*, 2009; 56(3):112-117
 32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
 33. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-419.
 34. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, Tuomilehto J. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2538-2543.
 35. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-315.
 36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219
 37. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence based-guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520
 38. Llisterri JL, Rodríguez G, Pérez MA, et al., en representación del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Grupo HTA/SEMergen) y de los investigadores del Estudio PRESCAP 2006. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria. *Estudio PRESCAP-Diabetes*. *Rev Semergen*. 2010; 36:307-316.
 39. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes: the Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2043-2048
 40. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(3):273-279.
 41. Coutinho M et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
 42. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
 43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
 44. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011 Nov 24;343:d6898.
 45. Vidal Pardo JI, Pérez Castro TR, López Álvarez XL, García Soidán FJ, Santiago Pérez MI, Muñiz J. Quality of care of patients with type-2 diabetes in Galicia (NW Spain) [OBTEDIGA project]. *Int J Clin Pract*. 2011; 10: 1067-1075
 46. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12; 352(9131):854-865
 47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577
 48. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
 49. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-2135
 50. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 ;358(6):580-591

Empiema por *Fusobacterium necrophorum*

Empiema caused by Fusobacterium necrophorum

ML. Valle Feijoo¹, M. Rodríguez Arias¹, A. Cobas Paz², J. de la Fuente Aguado¹.

¹Servicio Medicina Interna. ²Servicio Neumología. Hospital Povisa. Vigo

Resumen

La infección sistémica por *Fusobacterium necrophorum* se caracteriza por la tríada clásica de trombosis de la vena yugular interna, bacteriemia y focos metastásicos y se conoce como Síndrome de Lemierre (SL), sepsis post-angina o necrobacilosis. El compromiso pulmonar precipitado por la embolización séptica es extremadamente común en el SL, sin embargo el *F. necrophorum* raramente se aísla en empiemas sin SL concurrente, por lo que hemos estimado oportuno comunicar un nuevo caso clínico.

Palabras clave: *Fusobacterium necrophorum*, empiema

Abstract

Systemic infection by *Fusobacterium necrophorum* is characterized by the classic triad of thrombosis of the jugular internal vein, bacteriemia and metastatic spread and it is known as Lemiere syndrome (LS), post-amigdalitis sepsis or necrobacillosis. Pulmonary impairment due to septic embolism is very common in LS, but *Fusobacterium necrophorum* is hardly ever found in empyemas without LS. We report a new case.

Key Words: *Fusobacterium necrophorum*, empyema

Introducción

El *Fusobacterium necrophorum* es un bacilo gramnegativo, anaerobio estricto, que forman parte de la flora habitual de orofaringe, aparato digestivo y tracto genital femenino. Aunque puede provocar sepsis sin complicaciones trombóticas, bacteriemias, infecciones locales y en el puerperio, destaca por la infección invasora denominada Síndrome de Lemierre (SL), caracterizada por la tríada clásica de trombosis de la vena yugular interna, bacteriemia y focos metastásicos. El compromiso pulmonar precipitado por la embolización séptica es extremadamente común en el SL, no obstante el *F. necrophorum* raramente se aísla en empiemas sin SL concurrente, por lo que hemos estimado oportuno comunicar un nuevo caso.

Caso clínico

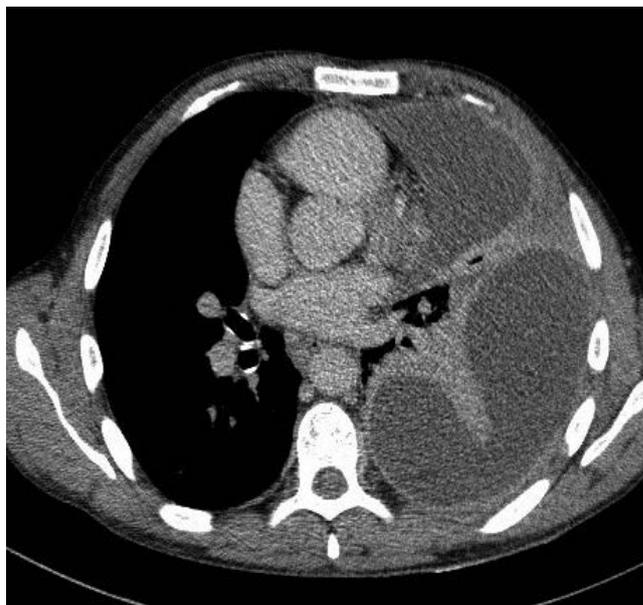
Varón de 35 años, fumador de 10 cigarrillos/día y previamente sano. Acude al servicio de urgencias por dolor en base de hemitórax izquierdo de 15 días de evolución, que ponía en relación con caída accidental, acompañado de tos con expectoración purulenta y disnea de moderados esfuerzos en los últimos 4-5 días. No refería odinofagia ni había sido sometido a manipulaciones dentarias previamente. Negaba sudoración profusa, sensación distérmica, tos, síndrome constitucional o contactos recientes con pacientes tuberculosos. Se encontraba hemodinámicamente estable (TA 130/80 mmHg), taquicárdico (FC 100 lpm) y febril (T^a 38,3 °C). En cavidad oral destacaba la ausencia de varias piezas dentales y focos de periodontitis. No se palpaban adenopatías cervicales ni se apreció ingurgitación yugular. No se auscultaron soplos cardíacos y la auscultación pulmonar mostró hallazgos semiológicos de derrame pleural en hemitórax izquierdo. Analítica: leucocitosis (Leucocitos: 18.230) y trombocitosis (Plaquetas: 601.000), elevación de reactantes de fase aguda (VSG: 95, PCR: 22.8), con ionograma, función renal y hepática normales. La radiografía de tórax mostró ocupación de LII y llingula compatible con derrame pleural izquierdo y el TAC torácico reveló derrame pleural izquierdo loculado de importante cuantía con marcado realce de las hojas pleurales, así como adenopatías reactivas (Figura 1). Se le realizó toracocentesis diagnóstica, cumpliendo el líquido pleural criterios de empiema pleural, por lo que se decidió colocar un tubo de tórax para drenaje del mismo e iniciar tratamiento antibiótico

Correspondencia: lvalle@povisa.es

Como citar este artículo: Valle Feijoo ML, Rodríguez Arias M, Cobas Paz A, de la Fuente Aguado J. Empiema por *Fusobacterium necrophorum*. *Galicia Clin* 2014; 75 (3): 131-132

Recibido: 15/01/2014; Aceptado: 21/04/2014

Figura 1. TAC torácico: derrame pleural loculado, realce de hojas pleurales y adenopatías reactivas



empírico con ceftriaxona y clindamicina. En el cultivo del líquido pleural se aisló *F. necrophorum* sensible a amoxicilina-clavulánico, cefoxitina, clindamicina, imipenem, metronidazol y penicilina y, tanto la tinción de auramina como el cultivo en medio Löwenstein del líquido fueron negativos. La ortopantografía reveló múltiples focos sépticos intraorales, por lo que fue planteada la realización de exodoncias. La evolución clínica fue tórpida, con necesidad de decorticación pleuropulmonar izquierda, complicada en el post-operatorio inmediato con hemotórax post-operatorio.

Discusión

El *F. necrophorum*, inicialmente denominado *Bacillus funduliformis*, es un bacilo gramnegativo pleomórfico, anaerobio estricto, no productor de esporas, que forma parte de la flora de orofaringe, tracto gastrointestinal y génitourinario y, en

condiciones normales, no invade las mucosas intactas¹. Conocido en veterinaria desde finales del siglo XIX por provocar necrobacilosis², este término en la actualidad también se utiliza para definir la sepsis por *F. necrophorum* en humanos. La presentación clásica y más dramática de la enfermedad es el Síndrome de Lemierre (SL) o sepsis post-angina que se caracteriza por la tríada de tromboflebitis séptica de la vena yugular interna, bacteriemia y abscesos metastásicos³. En la descripción clásica, el foco infeccioso es de origen faríngeo y precede 1-3 semanas al cuadro clínico (asociado en ocasiones a afectación amigdalina o periamigdalina). Otros focos descritos son infecciones odontógenas, sinusitis, mastoiditis o mononucleosis infecciosa¹. En la “era pre-antibiótica” era una patología relativamente común y comportaba una elevada mortalidad (90%)^{3,4}. A partir de los años 40, con la llegada de la penicilina, se verificó una disminución progresiva de los casos, por lo que en publicaciones de los años 1980-1990 la denominaban “la enfermedad olvidada”. No obstante, en las últimas dos décadas varios trabajos muestran un resurgimiento de la infección a escala mundial⁴, hecho que también se reportado en España^{5,6}. Este aumento de incidencia está relacionado con políticas antibióticas que potencian un uso restringido de antibióticos en el tratamiento de las infecciones faríngeas^{2,7}, la detección de cepas de *Fusobacterium* productoras de betalactamasas (22%)² y la resistencia a macrólidos del *F. necrophorum*^{2,7}. Otra posibilidad radica en los avances producidos en las técnicas de cultivo para bacterias anaerobias que se asocia con una mayor tasa de detección⁸. En la actualidad la mortalidad oscila entre 4-18% dependiendo de las series⁴.

El compromiso pulmonar precipitado por la embolización séptica es extremadamente común (émbolos pulmonares, abscesos pulmonares, derrame paraneumónico o empiema) y ocurre en un 80-100% de los casos, seguido de artritis séptica (13-27%) y afectación de piel y tejidos blandos (0-16%)⁸. La función hepática es anormal hasta en un 49% de los casos, con ictericia en un alto porcentaje de ellos, abscesos hepáticos múltiples y esplénicos⁸. Otras manifestaciones más raras son neurológicas (abscesos cerebrales, trombosis del seno cavernoso o sigmoide por diseminación retrógrada), endocarditis, renales (insuficiencia renal aguda, abscesos renales y glomerulonefritis) y hematológicas (trombocitopenia y CID)⁸. A pesar que el compromiso pleuropulmonar es casi constante, el empiema por *F. necrophorum* en ausencia de SL es excepcional⁷. En una serie de casos, Hagelskjaer et al. hallaron *F. necrophorum* en un 4% de los empiemas^{9,10}. En nuestro caso, el paciente presentaba múltiples focos sépticos en la cavidad oral, que podrían haber propiciado el desarrollo de

bacteriemia por *F. necrophorum* y la neumonía con empiema pleural asociado en el contexto de traumatismo torácico. Tanto el inicio precoz del tratamiento antibiótico como el drenaje del mismo podrían haber abortado otras manifestaciones de la infección.

Otra especie del género *Fusobacterium*, el *F. nucleatum*, forma parte de la flora orofaríngea y juega un papel crucial en la enfermedad periodontal. A semejanza del *F. necrophorum*, la diseminación de la infección puede alcanzar cerebro, hígado, articulaciones y válvulas cardíacas¹¹, no obstante, el *F. nucleatum* es uno de los anaerobios que con más frecuencia se aísla en los empiemas pleurales. El *F. necrophorum* afecta más a jóvenes y adultos sanos, sin embargo la población afectada por el *F. nucleatum* es de mayor edad y presenta comorbilidades, como insuficiencia renal en hemodiálisis o neoplasias¹¹.

Las infecciones por *F. necrophorum* requieren un tratamiento antibiótico prolongado, así como drenaje de las colecciones². Se recomienda emplear un antibiótico betalactámico resistente a betalactamasas. Aproximadamente un 95% de las cepas son sensibles a penicilina, clindamicina, metronidazol, amoxicilina-clavulánico e imipenem y suelen ser resistentes a macrólidos y cefalosporinas de tercera generación⁶.

A pesar de que la infección por *F. necrophorum* en humanos es rara, es necesario estar atento a los posibles escenarios clínicos de la infección para identificarla y tratar sus complicaciones.

Bibliografía

- Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Human necrobacillosis with emphasis on Lemierre's syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 524-532.
- Riordan T. Human Infection with *Fusobacterium necrophorum* (necrobacillosis) with focus on Lemierre Syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 622-659.
- Lemierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. *Lancet*. 1936; 1: 701-703.
- Brazier JS. Human infections with *Fusobacterium necrophorum*. *Anaerobe* 2006;12: 165-172.
- Gargallo E, Nuevo JA, Cano JC, Castuera AI, Andueza JA, Fernández M. Síndrome de Lemierre: distintas presentaciones clínicas de una «enfermedad olvidada». *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28: 701-705.
- García-Sánchez JE, García-Sánchez E, Martín-Del-Rey A, García-Merino E. Las bacterias anaerobias 150 años después de su descubrimiento por Pasteur. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.012>.
- Brazier JS, Hall V, Yusuf E, Dueren BI. *Fusobacterium necrophorum* infections in England and Wales 1990-2000. *J Med Microbiol* 2002;51: 269-272.
- Riordan T, Wilson M. Lemierre's syndrome: more than a historical curiosity. *Postgrad Med J* 2004;80: 328-338.
- Hagelskjaer Kristensen L, Prag J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 779-789.
- Valley TS, Sheshadri A, Hoopman TC. A young man with empyema. A report of isolated fusobacterial disease. *Infect Dis Clin Pract* 2011;19 (6): e31-e32.
- Afra K, Laupland K, Leal J, Lloyd T, Gregson D. Incidence, risk factor, and outcomes of *Fusobacterium* species bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2013 Jun 5;13(1): 264.

Derrame pleural y ascitis después de tratamiento con gonadotropina coriónica humana

Pleural effusion and ascites after human chorionic gonadotropin treatment

Joaquín Serrano Arriba, Héctor Meijide Míguez, Javier Porteiro Sánchez, Pablo Asensio Hernández.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Quirón A Coruña

Resumen

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación frecuente entre las pacientes sometidas a tratamientos inductores de la ovulación. La característica principal del SHO es la pérdida del volumen intravascular a un tercer espacio que debe tratarse con administración de volumen evitando los diuréticos. Presentamos, a propósito de un caso, una breve revisión de los aspectos diagnósticos y terapéuticos más relevantes para el manejo de pacientes afectados por esta entidad.

Palabras clave. Hiperestimulación ovárica. Fecundación in vitro. Hiponatremia

Abstract

The ovarian hyperstimulation syndrome (OHS) is a common complication that affects patients under ovulation induction treatment. The central characteristic of OHS is the shift of fluids into the third space that should be treated with volume administration instead of diuretic treatment. We present a short review of the main diagnostic and therapeutic aspects for the management of these patients.

Key words. Ovarian hyperstimulation. In vitro fertilization. Hyponatremia

Introducción

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) constituye una complicación iatrogénica potencialmente letal que surge como respuesta suprafisiológica ovárica tras la administración de gonadotropina coriónica humana durante las técnicas de fecundación in vitro^{1,2,5}. En general es una entidad autolimitada si bien en sus formas más graves puede cursar con serias complicaciones como accidentes cerebrovasculares por trombosis venosa, disfunción hepática o renal, complicaciones respiratorias, derrame pericárdico e incluso la muerte²⁻⁴.

La incidencia de este cuadro en sus formas leves varía entre un 0,6 % y un 14 %⁸. Casos graves, como el que aquí se

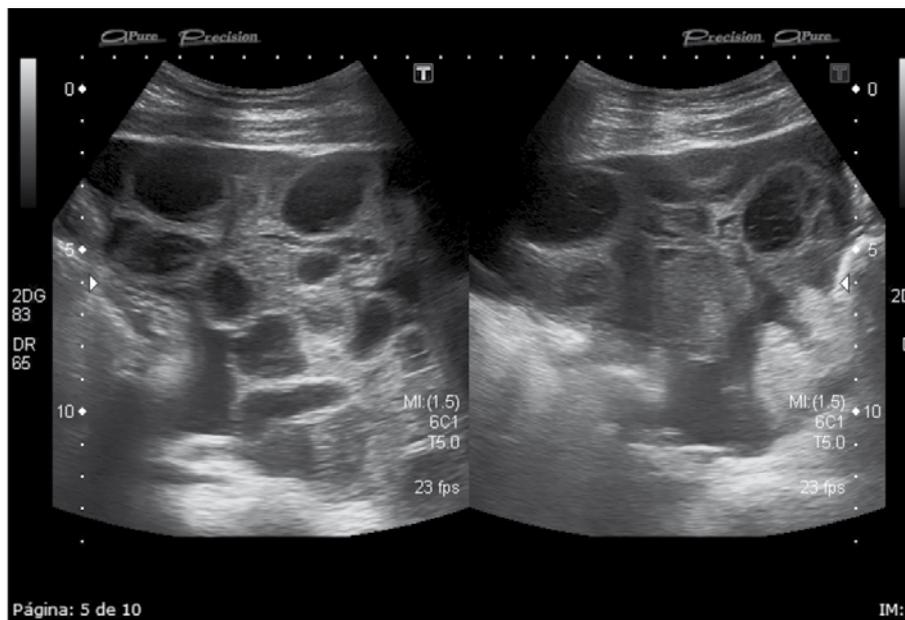
presenta, tienen una incidencia menor (0,2 % - 5 %)⁵⁻⁸. Los principales factores de riesgo para desarrollarlo son una edad menor a 30 años, un fenotipo delgado, el síndrome del ovario poliquístico y una historia previa de SHO^{1,2,8}.

Caso clínico

Mujer de 29 años sin antecedentes médico-quirúrgicos relevantes en programa de fecundación in vitro sometida a ciclo de estimulación ovárica cinco días antes de su ingreso. Seguida en consultas externas de Ginecología refería molestias abdominales difusas, sensación nauseosa y aumento del perímetro abdominal. Negaba fiebre o sensación distérmica.

En la exploración física destacaba semiología ascítica no a tensión

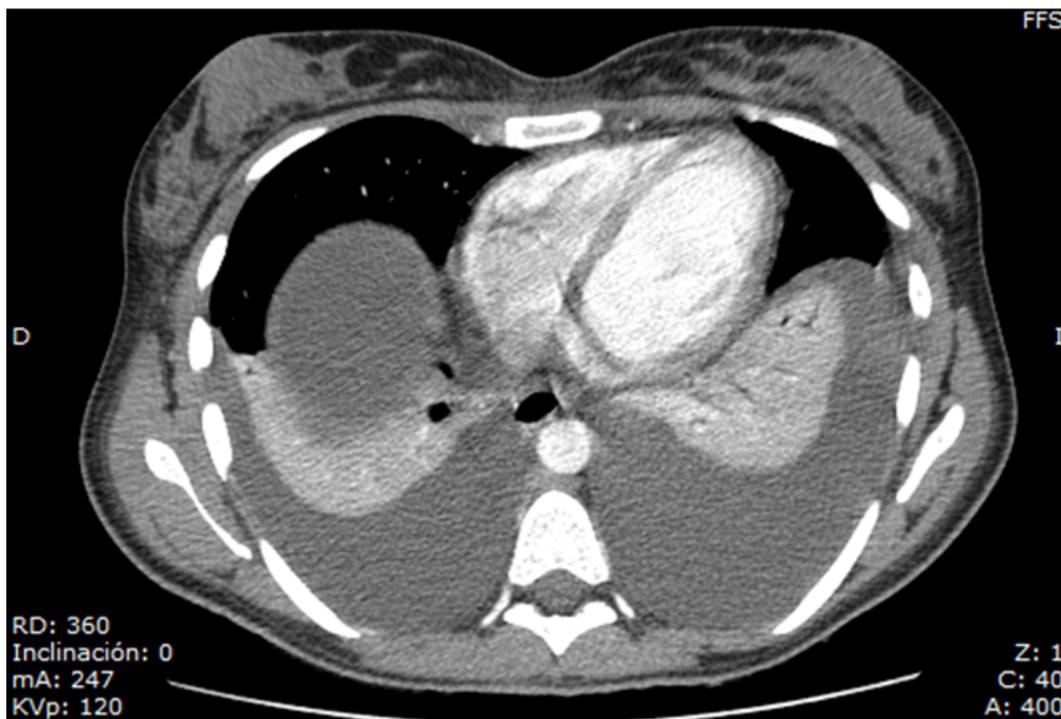
Figura 1.- Ecografía ginecológica



Página: 5 de 10

IM: 5

Figura 2.- TAC torácico



sin edema en extremidades inferiores ni ingurgitación venosa yugular. La auscultación cardiopulmonar era normal permaneciendo eupneica (14 rpm) y con TA de en torno a 110/60.

Entre los estudios complementarios destacaron 34.500 leucocitos (79%N), TP y TTPa normales, Na de 122 mmol/L, albúmina de 2.4 g/L, siendo normal el resto de la bioquímica (glucosa, K, urea, creatinina, LDH, Ca, bilirrubina, GGT, FA, GOT y GPT). La ecografía ginecológica mostró ascitis y tamaño ovárico de 11 cms. (Figura 1)

Con el diagnóstico de síndrome de hiperestimulación ovárica grado III ingresó en planta de hospitalización convencional. Se decidió iniciar suero fisiológico al 0,9% y expansores de plasma (albúmina iv) con el fin de mantener un adecuado volumen intravascular y mantener así una buena perfusión renal. Dado el elevado riesgo trombotico que presentan estos pacientes se iniciaron heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas.

24 horas después de su ingreso comenzó con disnea intensa y dolor pleurítico en costado izquierdo. En la exploración se objetivó taquipnea a 28-30 rpm con saturación de O₂ basal del 90% e hipofonesis en base pulmonar izquierda. Presentaba semiología ascítica no a tensión. No se objetivó aumento de la presión venosa central, signos de trombosis venosa profunda ni edema en extremidades inferiores. Los dímeros D fueron de 4200 ng/ml. La radiografía de tórax confirmó derrame pleural izquierdo. Se realizó AngioTAC y TAC torácico que descartó datos de tromboembolismo pulmonar y mostró derrame pleural bilateral de predominio izquierdo y signos de edema alveolar (Figura 2).

Se procedió al traslado a UCI para vigilancia estrecha. No precisó ventilación mecánica. Se realizó paracentesis evacuadora guiada por ecografía con drenaje de 4 litros y reposición de albúmina adicional, con mejoría parcial. Pocas horas más tarde se realizó toracentesis

evacuadora de 1 litro con mejoría definitiva. El cuadro se resolvió en 7 días y fue dada de alta sin secuelas.

Discusión

La patogenia del síndrome de hiperestimulación ovárica no se conoce en profundidad aunque parece que la administración exógena de hCG produciría el reclutamiento de folículos antrales, que se estimularían de manera suprafisiológica hasta producir una cantidad excesiva de factor vascular de crecimiento endotelial y causar neoangiogénesis y aumento de permeabilidad vascular^{1,2,9}. Esto condicionaría la salida del fluido intravascular y del factor vascular del crecimiento endotelial hacia el tercer espacio, lo que causaría daño en el lecho vascular, hipovolemia, hemoconcentración, edema y ascitis, junto con fenómenos tromboembólicos secundarios a hemoconcentración o a alteraciones de la coagulación⁸.

La pérdida del volumen intravascular hacia un tercer espacio condiciona en estas pacientes una marcada hipovolemia efectiva e hipoperfusión renal secundaria. Como consecuencia se activan mecanismos compensadores (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumento de la liberación de la hormona antidiurética) que provocan aumento en la absorción renal de sodio y agua ($H_2O > Na$) y justifican la presencia de hiponatremia. La utilización de diuréticos que disminuyan la volemia puede perpetuar estos mecanismos por lo que deben evitarse^{8,9}.

Formas de presentación clínica⁸:

Grado I (Hiperestimulación leve): Se caracteriza por la ausencia

de síntomas y por un aumento del tamaño de los ovarios con presencia de múltiples quistes foliculares y cuerpos lúteos que miden hasta un máximo de 5 x 5 cm. Los hallazgos de laboratorio incluyen un estradiol mayor de 1500 pg/ml y niveles de progesterona mayores de 30 ng/ml en la fase inicial de la fase lútea.

Grado II (Hiperestimulación moderada): Se objetiva aumento del tamaño de los ovarios hasta 12 x 12 cm acompañado de síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, ganancia de peso y ascitis ecográfica.

Grado III (Hiperestimulación grave): Cuadro florido donde encontramos ovarios mayores de 12 cm y caracterizado por evidencia clínica de ascitis y/o hidrotórax y/o derrame pericárdico, hipovolemia, hemoconcentración, leucocitosis marcada, hiponatremia, oliguria, fracaso renal y disfunción hepática.

Diagnóstico:

Los clínicos que trabajen en hospitales donde se realicen técnicas de fecundación in vitro deben estar familiarizados con esta entidad. Su diagnóstico está basado una vez más en la anamnesis y la exploración física². Los estudios complementarios de imagen (ecografía) y los parámetros analíticos nos sirven para confirmar el diagnóstico y evaluar su gravedad.

Manejo terapéutico:

SHO leve: Manejo ambulatorio con reposo en cama e hidratación oral.

SHO moderado: Tratamiento sintomático con analgésicos (evitar AINEs), antieméticos, buena hidratación y reposo². Deben evitarse las relaciones sexuales por riesgo de ruptura de quistes y hemorragia intraabdominal⁸. Se debe vigilar la ganancia de peso y la diuresis diaria, realizar controles ecográficos y analíticos periódicos (hematocrito, coagulación, función renal, función hepática, proteínas e iones)². La mayoría de estos pacientes pueden manejarse de forma ambulatoria si bien la intolerancia oral o incapacidad de los pacientes para identificar signos de agravamiento constituyen razones de peso para indicar ingreso y manejo en planta de hospitalización².

SHO grave: Exige ingreso en unidad de cuidados intensivos. Los pilares del tratamiento son tres. En primer lugar se debe mantener un adecuado volumen intravascular con soluciones cristaloides y expansores de plasma (albúmina humana) que

asegure una buena perfusión renal⁸. Para ello es fundamental monitorizar la presión venosa central, el peso y las diuresis. En segundo lugar debemos realizar profilaxis de eventos tromboembólicos con HBPM^{1,2} y por último un manejo adecuado de complicaciones específicas del cuadro como la ascitis a tensión, el hidrotórax o el derrame pericárdico. En paciente con ascitis y/o hidrotórax la utilización de diuréticos (furosemida) es controvertida². Si bien pudiese tener algún beneficio en casos seleccionados (ausencia de hipotensión o hemoconcentración) en general parece ser un tratamiento ineficaz en disminuir el volumen acumulado en el tercer espacio a expensas de disminución del volumen intravascular con los riesgos de fracaso renal que esto implica^{2,8}. La aspiración del líquido ascítico mediante paracentesis guiada por ecografía (riesgo de hemorragia intraperitoneal por punción de quiste ovárico a ciegas) o culdocentesis (punción y aspiración por vía transvaginal) está indicada en casos de ascitis a tensión, hidrotórax, compromiso respiratorio, oliguria, deterioro de la función renal y hemoconcentración que no responde al tratamiento médico^{2,6-8}.

Pronóstico:

Habitualmente es bueno con resolución del cuadro en la mayoría de las pacientes aproximadamente al 7^o-10^o día. El embarazo puede constituir un factor de mal pronóstico pudiendo ser preciso interrumpirlo si la evolución no es favorable.

Bibliografía

1. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73:883-96.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80:1309-14.
3. Tang OS, Ng EH, Wai Cheng P, Chung Ho P. Cortical vein thrombosis misinterpreted as intracranial haemorrhage in severe ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum Reprod* 2000; 15:1913-6
4. Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Fertil Steril* 2011; 95:2435.
5. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8:559-77.
6. Wiser A, Levron J, Kreizer D, et al. Outcome of pregnancies complicate by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. *Hum Reprod* 2005; 20:910-4.
7. Levin I, Almog B, Ayni A, et al. Effect of paracentesis of ascetic fluids on urinary output and blood indices in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:986-8
8. B. Azcona, Campo G, Zabaleta J. Ovarian hyperstimulation syndrome *An. Sist. Sanit. Navar.* 2009; 32 (supl. 1): 19-27
9. Mathur R, Jenkins J. Ovarian hyperstimulation syndrome: an endocrinopathy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001; 13(3): 239-33.

Febre e adenopatias em mulher jovem de raça negra – caso clínico

Fever and lymphadenopathy in a young black female - case report

Soraia Oliveira¹, António Ferreira¹, Manuel Veiga², Augusta Silva¹.

¹Serviço de Medicina 1, ²Serviço de Anatomia Patológica - Hospital de Santa Luzia. Unidade Local de Saúde do Alto Minho (ULSAM). Viana do Castelo, Portugal

Resumo

A doença de Kikuchi, também designada linfadenite histiocítica necrotizante, é uma doença rara, autolimitada e de etiologia ainda não esclarecida. A maioria dos casos descritos são em doentes de origem asiática, sendo muito raros os casos em doentes de raça negra. Caracteriza-se frequentemente pela presença de adenomegalias cervicais e febre. Normalmente cursa com evolução favorável, com regressão espontânea da sintomatologia, ocorrendo apenas recidiva em cerca de 4% dos doentes. Os autores descrevem um caso clínico raro de recidiva de doença de Kikuchi numa doente jovem, de raça negra que apresentava adenomegalias cervicais e febre. O diagnóstico foi estabelecido após realização de biópsia excisional de gânglio e respectivo estudo histológico e imunocitoquímico.

Apesar de rara, a doença de Kikuchi deve ser considerada como diagnóstico diferencial no estudo de adenomegalias e febre de causa desconhecida.

Palavras-chave: Doença de Kikuchi; linfadenite histiocítica; adenomegalias cervicais; febre

Introdução

A doença de Kikuchi-Fujimoto, também denominada linfadenite histiocítica necrotizante, é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que afeta sobretudo mulheres com idade inferior a 40 anos. Descrita pela primeira vez no Japão em 1972^{1,2}. A sua prevalência é maior em pacientes de origem asiática^{3,4}, havendo poucos casos descritos na literatura em doentes de raça negra⁵. Caracteriza-se mais frequentemente por adenomegalias cervicais, associadas a febre em 30-50% dos casos. Outras manifestações clínicas menos comuns incluem sudorese noturna, náuseas, vômitos, perda ponderal, diarreia, mialgias, artralgias, hepatoesplenomegalia e exantema. O diagnóstico definitivo baseia-se em achados histopatológicos: foco único ou múltiplos paracorticais usualmente com necrose e infiltrado celular histiocítico. A histologia varia com a evolução da doença. Estão descritas 3 fases histológicas de acordo com a evolução da doença: fase proliferativa; fase necrotizante e fase xantomatosa^{4,6}. O estudo imunocitoquímico evidencia predomínio de linfócitos T CD8 e CD4 positivos e histiócitos CD68 positivos. Nos diagnósticos diferenciais incluem-se as doenças linfoproliferativas, as doenças infecciosas associadas a necrose ganglionar e o lupus eritematoso sistémico (LES)^{3,4}. A evolução da doença é normalmente benigna, com regressão espontânea da sintomatologia e a maioria dos doentes não necessitam de tratamento ou este é apenas sintomático^{3,4,7}. A corticoterapia está indicada apenas em casos graves⁶. As recidivas são raras (até 4% dos doentes)^{3,4}.

Abstract

Kikuchi's disease, also called histiocytic necrotizing lymphadenitis, is a rare, self-limited disease, whose etiology remains unclear. Most cases are reported in patients of Asian origin, being very rare in black patients. Often characterized by the presence of cervical lymphadenopathy and fever. Usually presents with favorable outcome with spontaneous regression of symptoms, relapse occurring only in about 4% of patients.

The authors describe a rare clinical case of recurrent Kikuchi's disease in young black female patient who had cervical lymphadenopathy and fever. The diagnosis was established after undergoing excisional biopsy ganglion and the histological and immunohistochemical study.

Although rare, Kikuchi's disease should be considered as a differential diagnosis in the study of lymphadenopathy and fever of unknown cause.

Keywords: Kikuchi's disease; histiocytic lymphadenitis; cervical lymphadenopathy; fever

Figura 1. Dois focos necróticos coalescentes (seta).



Caso clínico

Doente, sexo feminino, 22 anos, raça negra, natural e residente em Portugal, previamente saudável, observada no serviço de urgência por febre com evolução de 1 mês associada a adenomegalias cervicais bilaterais, odinofagia, hipersudorese noturna e astenia. Estava medicada com paracetamol e ibuprofeno desde o início dos sintomas sem melhoria clínica. Ao exame físico estava febril (T³: 39°C) e apresentava volumosas adenopatias cervicais posteriores e submandibulares bilateralmente, móveis, duras e dolorosas à palpação, a maior com 2 cm. Analiticamente com velocidade de se-

dimentação elevada (VS > 140mm), anticorpos VIH 1-2 não reactivo e imune para Toxoplasmose, Citomegalovírus (CMV) e Epstein-Barr (EBV). A ecografia cervical revelou várias adenomegalias. Realizou radiografia do tórax – sem alterações, e a prova de Mantoux que foi negativa. O quadro clínico foi inicialmente interpretado como síndrome mononucleósica e foi reavaliada 3 semanas depois. Nessa altura estava assintomática, sem febre e não se palpavam adenomegalias. Repetiu controlo analítico com normalização do valor da VS (8mm). A reação de Paul-Bunnell e as serologias para Herpes I e II foram negativas. Repetiram-se também as serologias para Toxoplasmose, CMV, EBV e VIH com resultados sobreponíveis às análises prévias. Os anticorpos antinucleares (ANA) foram negativos. Um mês depois, apresentou recidiva do quadro clínico, tendo-se realizado biópsia excisional de adenopatia cervical, cujo estudo histológico evidenciou gânglio linfático com hiperplasia folicular reativa e vários focos de necrose (Figura 1) com proliferação de histiócitos e macrófagos com restos celulares, associados a linfócitos reativos, sem evidência de neutrófilos nem células atípicas. O estudo imunocitoquímico mostrou positividade nas áreas necróticas para CD68 (Figura 2) e CD3 e negatividade para CD20 e Bcl-2. Portanto os achados morfológicos foram compatíveis com Linfadenite Necrotizante Não-Granulocítica (Doença da Kikuchi). A doente apresentou melhoria clínica espontânea, sem nova recidiva até ao momento.

Discussão

A Doença de Kikuchi é uma doença rara que afeta predominantemente mulheres jovens, havendo poucos casos descritos na literatura em pessoas de raça negra. A sua etiologia é desconhecida, tendo sido descritas associações a algumas infeções víricas, mas também sugerida a etiologia auto-imune⁶.

O diagnóstico diferencial inclui várias patologias, nomeadamente, as doenças linfoproliferativas, a tuberculose ganglionar, a toxoplasmose, entre outras. Como o tratamento para cada um

dos diagnósticos diferenciais é bastante distinto, é de extrema importância o correcto diagnóstico da doença de Kikuchi^{3,7}, o qual é feito com base em achados histopatológicos.

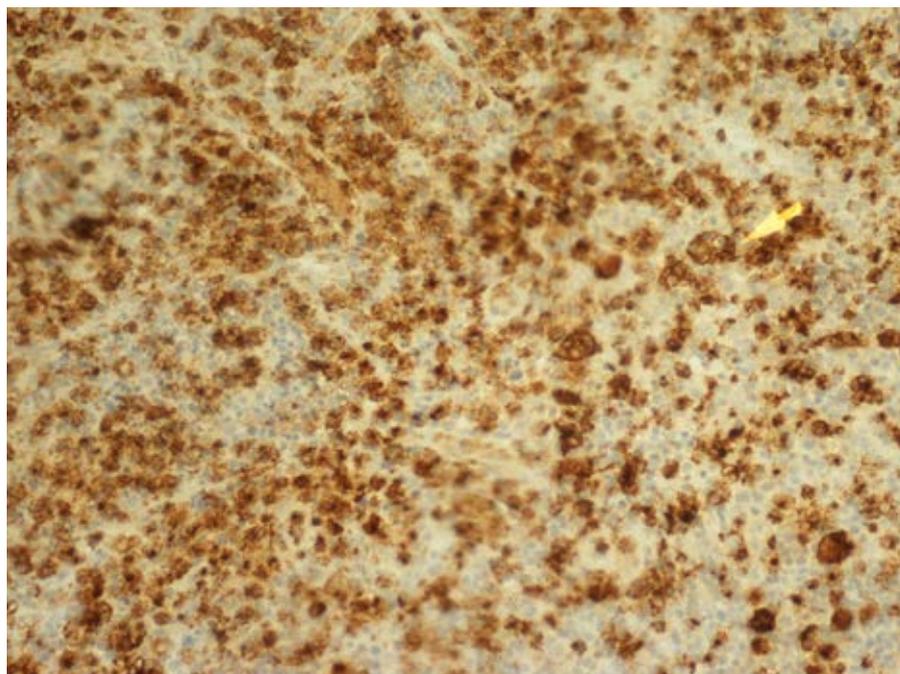
A doença é auto-limitada, com resolução clínica que varia entre algumas semanas e até 6 meses. Normalmente com evolução benigna, no entanto, há casos descritos com envolvimento multissistémico e desfecho fatal. A terapêutica é sintomática, podendo-se recorrer a corticoterapia em casos clínicos graves⁶. A possível associação com o LES implica necessariamente o seguimento e vigilância destes doentes a longo prazo^{5,7}.

Este caso clínico é único pois, sendo a doença de Kikuchi rara é ainda menos frequente em doentes de raça negra. Além disso descreve-se também outro aspecto raro nesta doença que é a sua recidiva e não resposta inicial aos analgésicos e anti-inflamatórios. Salienta-se a importância da biópsia que neste caso foi fundamental para o diagnóstico.

Bibliografia

1. Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. *Acta Haematol Jpn* 1972; 35: 379-80
2. Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. A new clinicopathological entity. *Naika* 1972; 20: 920-7
3. Tariq H, Gaduputi V, Rafiq A, Shenoy R. The Enigmatic Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Report and Review. *Case Reports in Hematology*. 2014; 2014: Article ID 648136.
4. Vicente A, Araújo J, Oliveira H, Matos M. Doença de Kikuchi-Fujimoto num doente de raça negra. *Medicina Interna, SPMI*. 2012; 19 (2): 74-8.
5. Luis C et al. Doença de Kikuchi. *Acta Pediatr Port* 2008; 39(6): 240-2
6. Reichert A, Correia T, Freitas O, Almeida T, Rosado L. Doença de Kikuchi e Fujimoto. *Acta Méd Port* 2005; 18: 231-4
7. Rezayat T, Carroll M, Ramsey B, Smith A. A Case of Relapsing Kikuchi-Fujimoto Disease. *Case Reports in Otolaryngology*. 2013; 2013: Article ID 364795.

Figura 2. Imunocitoquímica com CD68. Observam-se macrófagos espumosos (seta).



Um caso excepcional de miopericardite por *Corynebacterium amycolatum*

An exceptional case of myopericarditis due to Corynebacterium amycolatum

Elisa Meira, Catarina Canha, Carlos Costa, Rita Monteiro.

Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal

Resumo

As corinebactérias não difteroides têm uma prevalência crescente nos doentes hospitalizados, particularmente em doentes imunodeprimidos ou portadores de próteses artificiais ou dispositivos intravasculares. São responsáveis essencialmente pela infecção da pele cirúrgica e das estruturas cardíacas, provocando endocardite, miocardite e/ou pericardite, que necessitam de diagnóstico atempado e tratamento adequado. Apresentamos um caso clínico notável de miopericardite por *Corynebacterium amycolatum*, como sendo o primeiro caso relatado desta rara associação.

Palavras chave. Miopericardite. *Corynebacterium amycolatum*. Idoso

Abstract

The nondiphtheriae corynebacteria have an increasing prevalence in hospitalized patients, particularly in immunocompromised patients or those with prosthetic valves or intravascular devices. They are primarily responsible for the infection of surgical skin and cardiac structures, causing endocarditis, myocarditis and / or pericarditis, which require timely diagnosis and appropriate treatment. Here is a remarkable clinical case of Myopericarditis due to *Corynebacterium amycolatum*, being the first reported case of this rare association.

Key words. Myopericarditis. *Corynebacterium amycolatum*. Elderly

Introdução

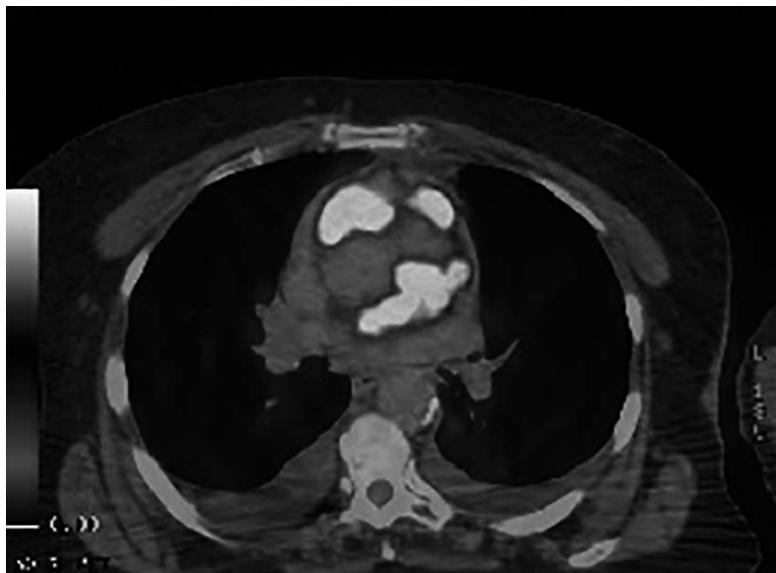
O *Corynebacterium amycolatum* é um habitante normal da pele humana, comumente isolado nas amostras clínicas, mas frequentemente descartado como contaminante. Todavia, a sua prevalência está a aumentar nos doentes hospitalizados, nomeadamente em relação a infecção da pele cirúrgica, seguida dos *Staphylococcus aureus*¹. São ainda descritas como causa de endocardite aguda (7,5-29%), especialmente quando associada a doença cardíaca estrutural subjacente, a próteses valvulares ou catéteres intravasculares^{2,3}. Contudo, até ao momento, não existe nenhum caso descrito na literatura

sobre a associação de corinebactéria com miopericardite, o que torna este caso particularmente relevante para ilucidar o impacto clínico deste gérmem.

Caso Clínico

O caso clínico refere-se a uma doente do sexo feminino, 82 anos de idade, seguida na consulta de Medicina Interna, que em Janeiro de 2011, apresentava queixas de ortopneia, dispneia para pequenos esforços, associado a toracalgia atípica, de carácter intermitente, astenia, temperatura sub-febril e palpitações com 1 mês de evolução. Tinha antecedentes de insuficiência cardíaca, angina instável submetida a cateterismo cardíaco dois anos antes, bócio multinodular mergulhante e hipertensão arterial. Ao exame

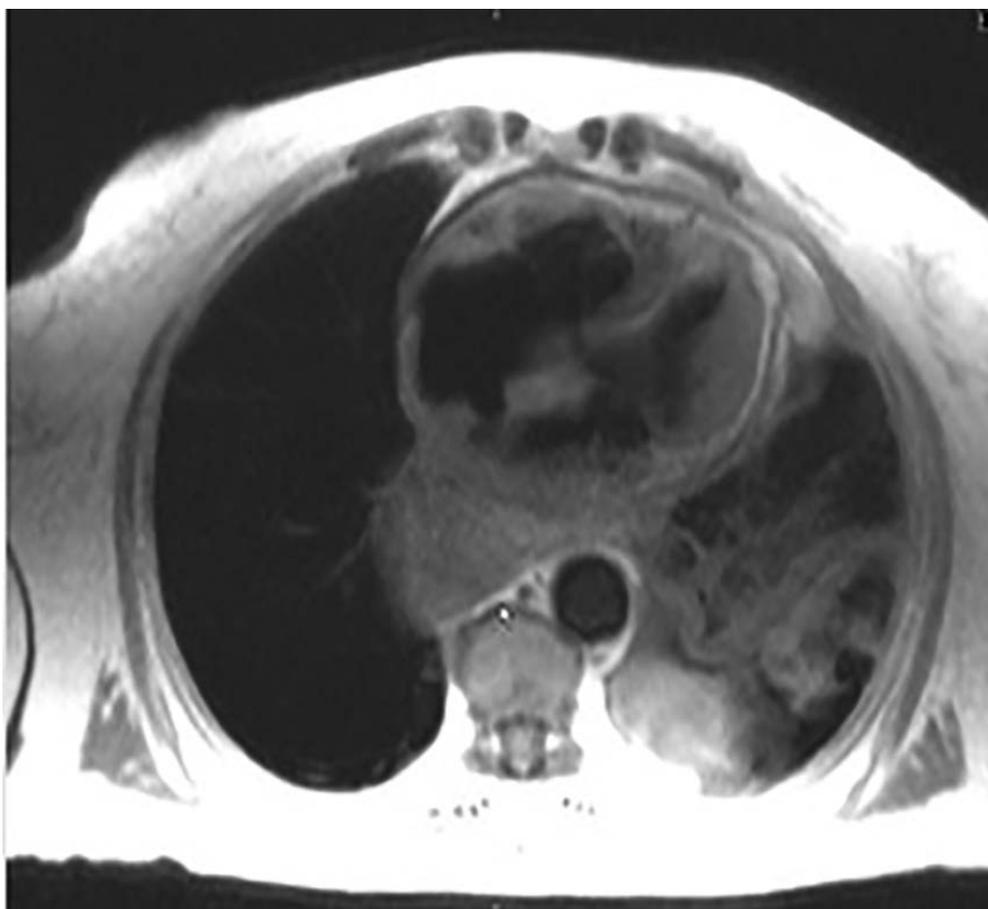
Figura 1. Tomografia por emissão de positrões (PET): hipermetabolismo das paredes cardíacas, com atingimento pericárdico.



objectivo, apresentava diminuição do murmúrio vesicular em ambas as bases pulmonares com ferveres bibasais e edema dos membros inferiores. A radiografia torácica mostrava reforço broncovascular bilateral. Realizou tomografia computadorizada (TC) torácica que revelou a presença de nódulos pulmonares, o maior no lobo superior direito com 1 cm. Para melhor esclarecimento da natureza desses nódulos pulmonares, efectuou tomografia por emissão de positrões (PET) que não identificou os referidos nódulos, porém constatou presença de miopericardite (Figura 1). O electrocardiograma e ecocardiograma realizados em ambulatório, há cerca de 1 mês, eram normais. A doente foi internada para estudo. Analiticamente, apresentava discreto aumento da proteína-C-reativa, sem leucocitose e marcadores da necrose miocárdica negativos. O estudo serológico, culturas e pesquisa de BK foram negativos. A intra-dermorreacção foi negativa. No electrocardiograma tinha um ritmo sinusal, com infra-desnivelamento do segmento ST em V2 a V6. O ecocardiograma realizado no internamento revelou compromisso severo da função sistólica global do ventrículo direito, verificando-se paredes ventriculares e auriculares de aspecto restritivo ou infiltrativo. Realizou ressonância magnética cardíaca (Figura 2), que revelou marcado espessamento das estruturas epicárdicas, com envolvimento pericárdico, exercendo efeito de massa sobre as paredes auricular e ventricular, com infiltração do miocárdio adjacente. Foi submetida

a biópsia do pericárdio no Serviço de Cardio-Torácica que revelou histopatologicamente a presença de pericardite collagenizante, cuja cultura foi positiva para *Corynebacterium amycolatum*. Apresentava também na cultura do exsudato da ferida cirúrgica um *Enterococcus faecalis*, optando-se pela associação de ampicilina ao linezolid por via intravenosa durante 3 semanas e posteriormente pela amoxicilina durante 3 semanas. Foi feita optimização da terapêutica para a insuficiência cardíaca e iniciou prednisolona 20 mg/dia, com desmame progressivo, e colchicina 1 mg/dia. Verificou-se alguma melhoria clínica, mantendo diminuição do murmúrio vesicular na base pulmonar esquerda, ferveres na base pulmonar esquerda, mas sem edemas nos membros inferiores, com melhoria acentuada do aspecto infiltrativo das cavidades direitas no ecocardiograma. Várias complicações ocorreram durante o tratamento da miopericardite, nomeadamente, colite pseudomembranosa, 1 mês após o 1º internamento, e tromboembolia pulmonar, 3 meses depois, com recuperação parcial da capacidade funcional. Ponderamos a realização de cateterismo para esclarecimento diagnóstico da hipótese de pericardite constrictiva, mas por recusa da doente, optamos pela terapêutica conservadora, mantendo em vigilância na consulta. Contudo, 7 meses depois, surgiu nova descompensação da insuficiência cardíaca, refractária ao tratamento médico, acabando a doente por falecer no 5º dia de internamento.

Figura 2. Ressonância magnética cardíaca: marcado espessamento das estruturas epicárdicas, com envolvimento pericárdico, exercendo efeito de massa sobre as paredes auricular e ventricular, com infiltração do miocárdio adjacente.



Discussão

Este caso destaca-se pela complexidade do diagnóstico e tratamento da miopericardite numa doente idosa com múltiplas co-morbilidades. A miopericardite foi um achado imagiológico da PET, inicialmente efectuado para esclarecimento diagnóstico dos nódulos pulmonares, mas que desapareceram. Provavelmente se tratavam de infiltrados nodulares derivados de edema pulmonar por insuficiência cardíaca. A destacar ainda que, o isolamento da *Corynebacterium amycolatum* exige uma técnica de ampliação especial por ser um colonizador habitual. A sua identificação foi possível através do cartão de identificação ANC do sistema Vitek® 2, destinado para bactérias anaeróbias e corineformes. O teste de sensibilidade a antibióticos, revelou sensibilidade a ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, impenem, vancomicina e tobramicina; e resistência a eritromicina, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol. A debilidade física progressiva da doente tornou-se num factor preponderante na escolha das abordagens terapêuticas. Apesar da resposta razoável ao tratamento da miopericardite, este foi interrompido devido a posteriores complicações, que condicionaram bastante o prognóstico da doente, mantendo-se apenas a colchicina. A confirmação histopatológica da existência de pericardite exige a realização de biópsia pericárdica, que não deve ser

realizada na ausência de disfunção ventricular sistólica ou de sintomas de insuficiência cardíaca^{4,5}. Em alguns casos, a miopericardite pode evoluir para pericardite constrictiva, exigindo uma cirurgia agressiva, complicada de realizar em doentes idosos e debilitados. De facto, trata-se do primeiro e único caso descrito na literatura de miopericardite causada por *Corynebacterium amycolatum*. Salienta-se que este gérmem afecta sobretudo mulheres, indivíduos imunodeprimidos ou portadores de próteses artificiais ou dispositivos intravasculares. Além da dificuldade de isolamento deste organismo, a complexidade da abordagem terapêutica foi um dos factos determinantes do caso, assim como a impossibilidade de previsão prognóstica da doença, uma vez que existem poucos dados publicados desta entidade clínica rara e desafiante

Referências bibliográficas

1. Rizvi M, Rizvi MW, Shaheen, Sultan A, Khan F, Shukla I, Malik A. Emergence of coryneform bacteria as pathogens in nosocomial surgical site infections in a tertiary care hospital of North India. *J Infect Public Health* 2013; 6 (4):283-8
2. Dalal A, Urban C, Segal-Maurer S. Endocarditis due to *Corynebacterium amycolatum*. *J Med Microbiol* October 2008; 57 (10):1299-302
3. Knox KL, Holmes AH. Nosocomial Endocarditis Caused by *Corynebacterium amycolatum* and Other Nondiphtheriae Corynebacteria. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(1): 97-9.
4. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases Executive Summary. The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25 (7): 587-610.
5. Imazio M and Trinchero R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol* 2008; 23:127.

Um caso de Nefrite de shunt associada a elevação transitória de anticorpos anti-dsDNA

A case of shunt nephritis associated with transient elevation of anti-dsDNA

Marta Soares¹, Cristina Rosário¹, Sandra Silva², Estela Ramos¹

¹Serviço de Medicina Interna. ²Unidade de Nefrologia. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal

Resumo

A relação entre doenças autoimunes e infeção está bem descrita na literatura. No entanto, desconhece-se qual o mecanismo patofisiológico envolvido nas infeções para o desenvolvimento de autoimunidade. Por outro lado, existem infeções que cursam transitoriamente com positividade para alguns autoanticorpos sem nenhuma evidência de doença imunológica.

A nefrite de shunt (NS) é uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos que surge habitualmente associada a infeção de shunt ventrículo-auricular. Raramente, a NS pode-se acompanhar de marcadores imunológicos positivos como os anticorpos antinucleares e anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA). Contrariamente, os anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) são reconhecidos pela sua especificidade para o diagnóstico de lúpus e desconhecem-se relatos prévios da sua associação a NS.

Os autores apresentam o caso de uma NS com positividade tanto para os ANCA-PR3 como para os anti-dsDNA em que não houve manifestação de doença autoimune e em que a resolução da infeção levou à descida paulatina dos autoanticorpos.

Palavras-chave. Nefrite; Glomerulonefrite; Shunt; Autoimunidade; Anti-dsDNA; ANCA

Abstract

The relationship between autoimmune disease and infection is well known in literature. However, the pathophysiological role of infections in the development of autoimmunity is largely unknown. Furthermore, there are infections that occur with transient autoantibody positivity without any evidence of immunologic disease.

Shunt nephritis (SN) is an immune complex mediated glomerulonephritis usually related with infection of ventriculoatrial shunt. Rarely, SN may be accompanied by positive immunological markers, like antinuclear and anti-neutrophil cytoplasm (ANCA) antibodies. In contrast, antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA) are recognized by their specificity for the diagnosis of lupus, and have never been described in association with SN.

The authors present the case of a NS with positivity for both PR3-ANCA and for anti-dsDNA in which there was no manifestation of autoimmune disease and the resolution of the infection led to the gradual decline of autoantibodies.

Key words: Nephrite; Glomerulonephritis; Shunt; Autoimmunity; Anti-dsDNA; ANCA

Introdução

As doenças autoimunes surgem, habitualmente, como resultado da combinação de diversos factores, nomeadamente genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais, compreendendo a conhecida designação de “mosaico da autoimunidade”. Dentro dos factores ambientais, as infeções desempenham um papel preponderante, estando amplamente descrita na literatura a relação entre infeção e autoimunidade¹. Por outro lado, a positividade transitória de autoanticorpos durante infeções agudas, sem evidência de doença imunológica, é também conhecida².

A nefrite de shunt (NS), descrita pela primeira vez por Black et al em 1965, é uma glomerulonefrite mediada por imunocomplexos³. Ocorre geralmente em doentes com infeção de shunts ventrículo-auriculares implantados por hidrocefalia adquirida ou congénita⁴. A sua incidência é baixa, estimando-se que surja em apenas 0,7% a 2,25% dos doentes com infeção do shunt⁵. Ocasionalmente, esta entidade associa-se à presença de marcadores imunológicos que desaparecem após a resolução da infeção^{6,7}. Os anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) são, frequentemente, positivos em variadas doenças autoimunes, existindo inclusive relatos da sua positividade em

casos de NS^{6,7}. Contrariamente, os anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA) têm elevada especificidade para o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico (LES)⁸ e só muito raramente surgem noutras doenças autoimunes. Nestes casos excepcionais a sua presença acrescenta complexidade ao raciocínio diagnóstico.

Os autores apresentam o caso de uma glomerulonefrite associada a infeção de shunt ventrículo-auricular com positividade tanto para os ANCA-PR3 como para os anti-dsDNA.

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 46 anos que recorreu ao serviço de urgência por um quadro, com 1 semana de evolução, de tosse seca e lesões purpúricas ao nível dos membros inferiores associadas a edema; nos dois dias prévios foi documentada febre. Referia ainda astenia e emagrecimento de agravamento progressivo desde há vários meses. Sem outras queixas.

Trata-se de uma doente com uma malformação ao nível da fossa posterior com hidrocefalia, identificada aos 11 anos de idade, que obrigou à colocação de derivação ventrículo-auricular. Seguida regularmente por neurocirurgia e sem intercorrências descritas. Aos 45 anos houve necessidade de substituir o shunt e optou-se por colocar um shunt ventrículo-peritoneal. A remoção não foi, no

Correspondência: martasoa@gmail.com

Como citar este artigo: Soares M, Rosário C, Silva S, Ramos E. Um caso de Nefrite de shunt associada a elevação transitória de anticorpos anti-dsDNA. *Galicia Clin* 2014; 75 (3): 141-144

Recibido: 11/12/2013; Aceptado: 06/03/2014

Tabela 1. Estudo analítico na admissão e após 8 meses.

	Valor de referência	Internamento	Após 8 meses
Hemograma e Bioquímica			
Hemoglobina	12-16g/dL	7,7	13,7
VGM	80-100fl	65	83,4
HGM	26-34pg	21,4	29,2
Leucócitos	4.0-11.0Exp3/uL	11.2	6.2
Plaquetas	150-400Exp3/uL	240	224
Glicose	70-105mg/dL	105	87
Ureia	15-40mg/dL	25	43
Creatinina	0,6-1,1mg/dL	0,8	0,8
Na+	136-145mEq/L	130	142
K+	3,4-5,1mEq/L	3,4	4,5
Proteínas totais	6,4-8,3mg/dL	7,3	7,8
Albumina	3,5-5,0mg/dL	2,9	4,6
PCR	<0,5mg/dL	10,8	-
Análise urina			
Albumina	0	200	0
Leucócitos	<5	10-25 (x400)	2
Eritrócitos	<2	5-10 (x400)	<1
Cilindros		Hialinos, granulados e celulares	0
Proteinúria 24h		938mg	-
Estudo imunológico			
Anticorpos anti-nucleares		1:320	1:160
Anticorpos anti-dsDNA	<10UI/mL	146	28
ANCA-PR3	<7UI/mL	160	0,3
ANCA-MPO	<7UI/mL	2,0	-
Fator reumatóide	<30UI/mL	52,4	20
Complemento C3	83-193mg/dL	75,0	107
Complemento C4	15-57mg/dL	11,9	30,7
IgG	552-1631mg/dL	2535,0	1155
IgA	65-421mg/dL	293,0	143
IgM	32-293mg/dL	611,0	342
Velocidade sedimentação	0-20mm/1H	80	16
Título anti-estreptolisina O	<200UI/mL	71,8	-

Figura 1. Púrpura palpável ao nível da perna com edema associado



entanto, total, pela presença de aderências, e manteve-se a porção inferior, entre a veia jugular e a aurícula direita. Tinha história prévia de alergia à penicilina.

Ao exame objetivo na admissão documentou-se febre (temperatura auricular 38°C); auscultação pulmonar com crepitações ao nível da base pulmonar direita; púrpura palpável ao nível dos membros inferiores com edema associado (Figura 1); sem alterações no restante exame.

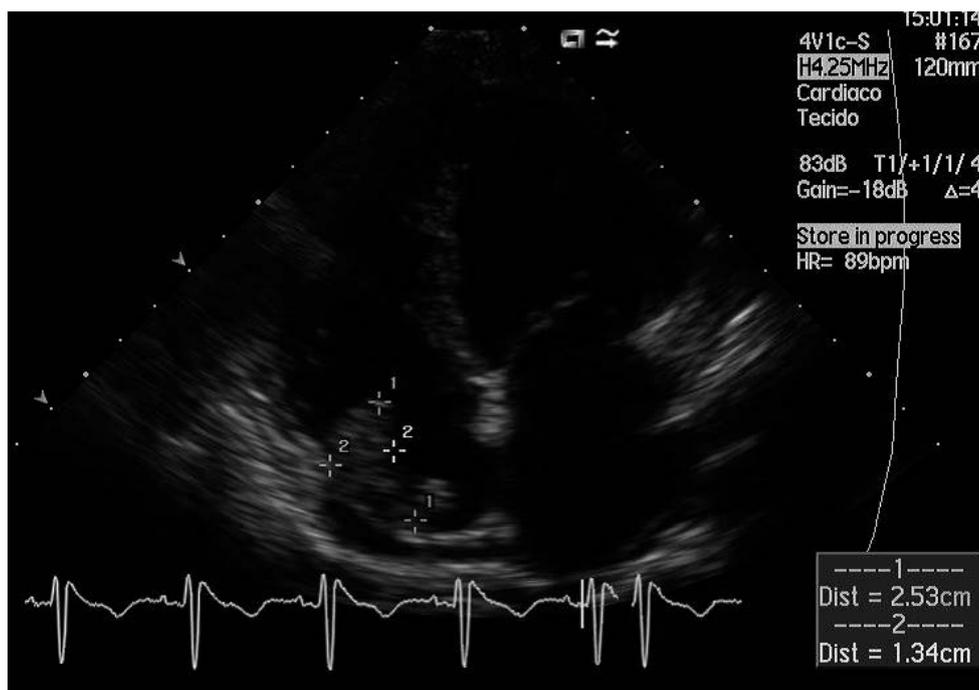
Análiticamente com anemia de doença crônica/inflamação; plaquetas normais; elevação dos marcadores inflamatórios; sedimento urinário ativo com presença de leucócitos, eritrócitos e cilindros (hialinos, celulares e granulados); proteinúria não nefrótica; função renal e iões sem alterações; gasometria arterial normal (Tabela 1). A ecografia renal mostrou aumento da ecogenicidade do parênquima renal, sem outras alterações. Na radiografia de tórax sem infiltrados no parênquima pulmonar, identificando-se 2 estruturas tubulares compatíveis com o shunt ventrículo-peritoneal e a porção remanescente do shunt ventrículo-auricular. O ecocardiograma transtorácico revelou duas massas localizadas na proximidade do shunt ventrículo-auricular na aurícula direita a sugerir vegetações na sua dependência (Figura 2). Assumiu-se sépsis com provável ponto de partida em infecção do shunt ventrículo-auricular e iniciou empiricamente Vancomicina e Meropenem. Isolado posteriormente *Staphylococcus aureus* metilicilino sensível em hemoculturas.

Do estudo subsequente salienta-se positividade dos anticorpos antinucleares (ANA), anti-dsDNA e ANCA-PR3; consumo de C3 e C4; hipergamaglobulinemia com elevação da IgG e da IgM; fator reumatóide positivo e velocidade de sedimentação elevada (Tabela 1). Equacionada nesta altura a hipótese de NS.

Apesar da antibioterapia instituída, verificou-se agravamento clínico, com documentação de êmbolos sépticos pulmonares (Figura 3), pelo que foi decidido remover o shunt ventrículo-auricular.

Completo 6 semanas de antibioterapia com Vancomicina, tendo-se

Figura 2. Ecocardiograma transtorácico – massa localizada na aurícula direita em proximidade com o shunt ventrículo-auricular



verificado uma evolução favorável com melhoria clínica (resolução das lesões purpúricas, da febre e da anorexia), analítica (incluindo normalização das alterações do sedimento urinário, do complemento e diminuição progressiva dos títulos de autoanticorpos) (Tabela 1) e ecocardiográfica (desaparecimento das vegetações).

Discussão

A NS está relacionada com a infeção subaguda/crónica de dispositivos endovasculares, principalmente de shunts ventrículo-auriculares, e assemelha-se à glomerulonefrite associada às endocardites subagudas. A infeção do shunt conduz a bacteriémias transitórias com exposição dos antígenos bacterianos e consequente produção de anticorpos, ativação do complemento e deposição dos imunocomplexos no rim⁴. Histologicamente, a lesão glomerular mais frequentemente encontrada é um padrão membranoproliferativo, semelhante à resultante de outras infeções bacterianas⁴.

A NS carece de achados clínicos e analíticos específicos e o seu diagnóstico exige uma elevada suspeita clínica. O intervalo de tempo entre a colocação do shunt e o aparecimento da NS é muito variável (5 meses a 21 anos)⁴. São vários os microrganismos que podem causar NS, embora os mais frequentemente implicados sejam o *Staphylococcus epidermidis* (70%) e o *Staphylococcus aureus* (20%)⁶.

As manifestações clínicas habitualmente encontradas são hematuria (89%), febre recorrente (88%), hepatoesplenomegalia (55%), púrpura não trombocitopénica (19%) e hipertensão arterial (15%)⁹. Oitenta e seis por cento dos doentes

apresentam anemia, 70% têm proteinúria, 30% desenvolvem síndrome nefrótica e em 85 a 94% verifica-se consumo de complemento⁹.

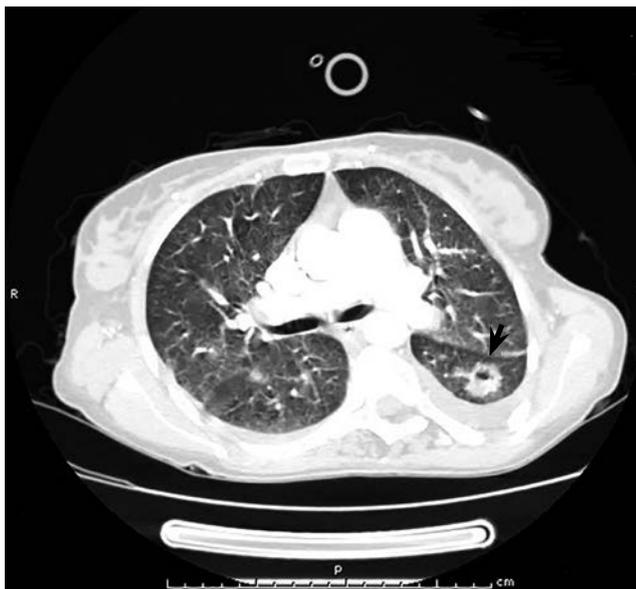
A semelhança do que acontece em outras situações de bacteriémias associadas a dispositivos intravasculares, na infeção de shunt há indicação para a remoção do mesmo; no nosso caso fez-se uma tentativa inicial de erradicação do microrganismo com antibiótico, dado o historial prévio da tentativa de remoção, sem sucesso, o que faria prever uma cirurgia complicada, morosa e de alto risco. No entanto, perante o agravamento clínico, com o aparecimento de êmbolos sépticos em outros órgãos, optou-se pela remoção.

Apesar do “background” imunológico indiscutivelmente presente neste caso, optou-se por priorizar o tratamento da bacteriémia a *Staphylococcus aureus* e não foi instituída terapêutica com corticoesteróides ou outros imunossupressores. A antibioterapia escolhida foi a vancomicina dada a história de alergia a beta-lactâmicos. A daptomicina seria também outra opção válida, uma vez que está reconhecida a sua eficácia em endocardites direitas e infeções de dispositivos intra-cardíacos e com a vantagem de não ser nefrotóxica¹⁰.

Com o tratamento dirigido do *Staphylococcus aureus*, incluindo controlo do foco, verificou-se a resolução da glomerulonefrite bem como diminuição paulatina dos títulos de autoanticorpos anti-dsDNA e ANCA-PR3.

Na literatura, estão descritos casos de NS associadas a anticorpos ANA e a ANCA-PR3 positivos^{6,7}. Embora o mecanismo

Figura 3. Tomografia pulmonar a mostrar embolização séptica pulmonar.



que leva ao aparecimento desses autoanticorpos e a sua persistência na presença de infecções prolongadas não esteja completamente esclarecido, pensa-se que, em doentes geneticamente suscetíveis, as infecções e outros estímulos ambientais possam desencadear respostas imunológicas através de mecanismos como a produção de citocinas, a estimulação de toll-like receptors, a libertação de autoantígenos pelas células e tecidos lesados e o mimetismo molecular¹.

Os anticorpos anti-dsDNA têm elevada especificidade para o diagnóstico de LES embora, raramente possam ser detetados em outras doenças autoimunes como a artrite reumatóide, a síndrome de Sjogren, a esclerose sistémica e a síndrome antifosfolípida¹¹. Têm importância não só no diagnóstico mas também na monitorização da atividade da doença, estando particularmente implicados na patogénese da nefrite lúpica¹². Sabe-se que nem sempre são patogénicos e estão descritos casos de aumento transitório de anti-dsDNA em doentes com sépsis grave¹³. Adicionalmente, encontram-se relatos da sua presença em outras situações de infecção perpetuada e grave.

Attar SM et al avaliaram 212 doentes com anti-dsDNA dos quais 11 tinham infeções¹⁴. Assim, apesar dos anticorpos anti-dsDNA serem frequentemente associados ao diagnóstico/atividade do LES, deve suspeitar-se de outra doença se os critérios clínicos são discordantes e/ou o nível de autoanticorpos for equívoco.

Após revisão da literatura, tanto quanto é do nosso conhecimento este é o primeiro caso descrito da presença de anticorpos anti-dsDNA na NS.

A relação temporal, a descida dos títulos de anticorpos e o não aparecimento de outras alterações sugestivas de doença imunológica (por exemplo LES) indiciam uma interdependência entre o fenómeno imunológico e a infeção.

Bibliografia

1. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity--friends or foes? *Trends in immunology*. 2009;30(8): 409-14
2. Riding AM, D'Cruz DP. A case of mistaken identity: subacute bacterial endocarditis associated with p-antineutrophil cytoplasmic antibody. *BMJ Case Reports* 2010;1136/bcr.09.2010.3299
3. Black JA, Chaacombe DN, Ockenden BG. Nephrotic syndrome associated with bacteraemia after shunt operations for hydrocephalus. *Lancet* 1965;2: 921-4
4. Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R et al. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 1143-8
5. Narchi H, Taylor R, Azmy AF, Murphy AV, Beattie TJ. Shunt nephritis. *J Pediatr Surg*. 1988;23: 839-41
6. Iwata Y, Ohta S, Kawai K, Yamahana J, Sugimori H, Ishida Y et al. Shunt Nephritis With Positive Titers for ANCA Specific for Proteinase 3. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43(5): e11-e15
7. Bonarek H, Bonnet F, Delclaux C, Deminière C, Précigout VD et al. Reversal of c-ANCA positive mesangiocapillary glomerulonephritis after removal of na infected cysto-atrial shunt. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14: 1771-3
8. Kavanaugh AF, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47(5): 546
9. Balogun RA, Palmisano J, Kaplan A, Khurshid H, Yamase H et al. Shunt nephritis from *Propionibacterium acnes* in a solitary kidney. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38: E18
10. Durante-Mangoni E, Casilo R, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D et al. High-Dose Daptomycin for Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infective Endocarditis. *CID*. 2012;54(3): 347-54.
11. Kavanaugh AF, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*. 2002;47(5): 546-55.
12. Borchers AT, Leibushor N, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2): 174-94.
13. Isenberg D. Anti-dsDNA antibodies: still a useful criterion for patients with systemic lupus erythematosis?. *Lupus*. 2004; 13: 881-5.
14. Attar SM, Koshak EA. Medical conditions associated with a positive anti-double-stranded deoxyribonucleic acid. *Saudi Med J*. 2010;31(7): 781-7.

Síndrome de Overlap - um caso clínico

Overlap syndrome - a clinical case

Denise Lopes, Jorge Martins

Serviço de Medicina. Hospital Pedro Hispano Unidade Local de Saúde. Matosinhos. Portugal

Resumo

As síndromes de overlap caracterizam-se pela presença no mesmo doente de duas ou mais doenças autoimunes, obedecendo a critérios formais para o seu diagnóstico individual. Um dos exemplos desta síndrome é a associação de esclerodermia com miosite.

Os autores apresentam um doente de 72 anos com um quadro de alterações cutâneas, dispneia e diminuição de força muscular de agravamento progressivo com cerca de um ano de evolução. Após investigação exaustiva e correlação de sinais clínicos com resultados de exames complementares, concluiu-se pela presença simultânea de esclerodermia e miopatia inflamatória que foram confirmadas histologicamente.

Palavras chave: Síndrome de Overlap; esclerodermia; miosite.

Abstract

Overlap syndromes are characterized by the simultaneous presence of two or more autoimmune diseases in the same patient. One example of this syndrome is the so called scleroderma myositis syndrome, of rare occurrence.

The authors present a 72 year-old male patient, with cutaneous thickening, dyspnea and strength impairment with a year's duration. After extensive investigation and correlation between clinical findings and analytical results, the initial presumed hypothesis of scleroderma and inflammatory myositis coexistence was histologically confirmed.

Key words: Overlap syndrome; scleroderma; myositis

Introdução

As doenças do foro reumatológico constituem frequentemente um desafio diagnóstico e de classificação. Muitos dos seus sinais e sintomas, bem como alterações analíticas e produção de auto-anticorpos não são específicas de uma entidade única. Além disso é igualmente possível a presença simultânea de duas ou mais doenças reumatológicas. Quando são preenchidos os critérios de classificação para cada doença individualmente é diagnosticada uma síndrome de overlap. Uma grande gama de associações é descrita na literatura mas as duas mais referidas são a síndrome de overlap que inclui o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatoide e a coexistência de esclerodermia sistémica e miosite.

A esclerodermia sistémica é caracterizada por ocorrência de fibrose e atingimento vascular multiorgânico, com uma componente fisiopatológica de natureza autoimune. A miosite pode fazer parte do espectro de manifestações desta doença em cerca de 37% dos casos¹. São conhecidos síndromes de overlap de esclerodermia com polimiosite e dermatomiosite, com lúpus eritematoso sistémico, com artrite reumatóide e com síndrome de Sjögren. Uma definição mais abrangente inclui também a associação com a esclerose múltipla e o grupo das vasculites p-ANCA¹.

A clínica típica de miopatia inflamatória inclui uma diminuição de força progressiva, simétrica e de predomínio proximal e analiticamente ocorre uma elevação marcada da enzimologia muscular. Dado o largo leque de diagnóstico diferencial nestas situações é muitas vezes necessário recorrer a biópsia muscular para afirmação diagnóstica.²

O diagnóstico de síndrome de overlap esclerodermia e miosite implica a valorização de alterações clínicas e analíticas

típicas destas duas entidades nosológicas. A presença de auto-anticorpos deve ser pesquisada em caso de suspeita; o anticorpo específico anti Pm/Scl que pode ser positivo em cerca de 75% dos casos¹ e o anti-Ku tem sido detectado particularmente na população japonesa.³

Caso clínico

C.F.C.M., de 72 anos, sexo masculino, caucasiano, reformado de mecânico, portador de prótese total de anca direita, fumador activo, sem outros antecedentes pessoais ou familiares de relevo. Em 2011 inicia quadro de alterações cutâneas, caracterizadas por aumento de espessura e alterações da pigmentação da pele. Simultaneamente começa a sentir cada vez mais dificuldade na realização das suas actividades de vida diária, com diminuição de força muscular sobretudo na cintura escapular e pélvica, com dispneia para médios esforços e emagrecimento significativo. Ao exame objectivo salienta-se a presença de telangiectasias na face e espessamento da pele com um score de Rodnan estimado de 38/51 e fenómeno de Raynaud. Destacam-se as áreas do tronco e membros com hiperpigmentação generalizada com áreas de hipopigmentação perifolicular (Figura 1) e a presença de esclerodactilia (Figura 2).

Os resultados analíticos de relevo são apresentados na tabela 1. Do restante estudo a salientar ausência de alterações de função renal ou de sedimento urinário bem como serologias víricas (VIH e Hepatites B e C) e VDRL negativas. A electroforese sérica das proteínas apresentava discreta hipergamaglobulinemia, o factor reumatoide foi negativo e os factores de complemento normais. O ecocardiograma apresentava boa função sistólica com pressão sistólica na artéria pulmonar estimada em cerca de 30 mmHg. As provas de função respiratória demonstraram alteração ventilatória mista, com transferência alvéolo-capilar do CO ligeiramente diminuída. A Tomografia Computorizada (TC) de alta resolução do tórax não revelou alterações de registo. A endoscopia digestiva alta também não apresentava alterações da mucosa esofágica,

Correspondência: ana.denise.lopes@gmail.com

Como citar este artículo: Lopes D, Martins J.

Síndrome de Overlap-um caso clínico. Galicia Clin 2014; 75 (3): 145-147

Recibido: 23/11/2013; Aceptado: 10/02/2014

Figura 1. Aspecto da pele do tronco



Figura 2. Esclerodactília e alterações pigmentares



Tabela 1. Resultados do controlo analítico.

Química analítica	
VS	55 mm/s
PCR	48.5 mg/L
CK	3005 U/L
AST	115 U/L
LDH	478 U/L
Anticorpos pesquisados	
ANA	1/160 - padrão mosqueado
Anti Scl 70	Negativo
Anti centrómero	Negativo
Anti SSA	Negativo
Anti SSB	Negativo
Anti- RNP	Negativo
ANti- Sm	Negativo
Anti Jo-1	Negativo
Anti- PM/Scl	Negativo
Anti Ku	Negativo
Anti-PL7	Negativo
Anti-PL12	Negativo
Anti-SRP	Negativo
Anti Mi2	Negativo
Anti-EJ	Negativo
Anti OJ	Negativo
Anti PR-3	0.2 UI/mL (negativo)
Anti MPO	0.1 UI/mL

VS: velocidade de sedimentação; PCR: proteína C reactiva; CK: creatinina fosfoquinase; AST: aspartato aminotransferase; LDH: lactato desidrogenase.

gástrica ou duodenal. Realizou electromiografia com traçados com características miopáticas confirmadas pela análise de amplitude nos músculos estudados (vasto externo, tibial anterior esquerdo e extensor comum dos dedos direitos). O exame histopatológico da biópsia da pele apresentava fibrose hialinizada com redução dos anexos cutâneos e de estruturas vasculares, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, constituindo em seu conjunto alterações sugestivas de esclerodermia (Figura 3). A biópsia do músculo deltoíde mostrou músculo esquelético com fibras necróticas e fibras basofílicas regeneradas compatível com miopatia necrotizante, com estudo imunohistoquímico dos produtos dos MHC (Major Histocompatibility Complex) classe I positivo de forma difusa no sarcolema das miofibrilhas (Figura 4).

Após análise de todos os exames realizados foi considerado prioritário o início de corticoterapia. Ocorreu melhoria em termos de capacidade funcional nas actividades diárias bem como uma descida vertiginosa tanto do CK como da AST retornando a níveis normais. Dado que a prova de Mantoux foi positiva com enduração de 23 mm optou-se por cumprir terapêutica para tuberculose latente previamente à introdução de outros imunossuppressores.

Discussão

Em doentes com idade superior a 50 anos, a presença de sintomas de diminuição de força proximal sugestiva de miopatia levanta mais frequentemente a hipótese de miopatia de corpos de inclusão². No entanto neste doente com alterações cutâneas evidenciando espessamento difuso, a presença de uma doença autoimune subjacente era provável. Após uma

Figura 3. Exame histopatológico de biópsia cutânea (coloração H e E):
 a) Rectilinizacão da epiderme e degenerescência basofílica.
 b) Hialinização extensa com homogeneização das fibras de colagénio.
 Ausência de anexos cutâneos.



Figura 4. Exame histopatológico de biópsia muscular do deltoide (coloração H e E):
 a) Fibra muscular IMnecrosada.
 b) Fibra muscular em regeneração



fase inicial em que foram consideradas como principais hipóteses diagnósticas a doença mista do tecido conjuntivo ou a síndrome de anti-sintetase, analisando as queixas principais e os exames realizados que excluíram atingimento do parênquima pulmonar, foi assumido o diagnóstico de síndrome de overlap esclerodermia e miosite. A presença simultânea destas duas doenças é considerada uma situação pouco frequente com uma prevalência estimada de 5% nos doentes com esclerodermia³.

A classificação de miopatias inflamatórias mais disseminada, proposta em 1975 por Bohan e Peter⁴ tem vindo a ser contestada nos últimos anos por várias razões. Confere um ênfase exagerado ao diagnóstico de polimiosite, não entra em consideração com a co-existência de doença de tecido conjuntivo e não inclui a miopatia de corpos de inclusão. A nova classificação desenvolvida por Troyanov⁵ atribui significado diagnóstico à presença de doença autoimune concomitante e integra a produção de autoanticorpos específicos e/ou associados a miosite. Foi assim criada uma classificação clínico serológica, com conseqüente estratificação diagnóstica, terapêutica e prognóstica.

Neste doente foram apenas detectados anticorpos anti-nucleares num título baixo, sendo fundamental o exame histológico para o diagnóstico. A positividade dos produtos dos MHC classe I no sarcolema das miofibrilhas permitiu excluir a presença de miopatia degenerativa de natureza não inflamatória, como as distrofias musculares e as miopatias metabólicas.

A resposta clínica e sobretudo analítica à corticoterapia foi favorável. No entanto é importante salientar que este fármaco, sobretudo em doses elevadas, aumenta o risco de ocorrência de crise renal esclerodérmica, implicando vigilância tensional frequente e reavaliação periódica da relação risco-benefício desta terapêutica.

A redução de corticoterapia poderá provocar recidiva da doença, pelo que é prioritário tratar tuberculose latente para que outras possibilidades terapêuticas possam ser consideradas^{3,6}. Dado o número reduzido de doentes não tem sido possível a realização de estudos randomizados nesta população. Não existem guidelines especificamente dedicadas à síndrome de overlap, sendo as suas componentes abordadas individualmente.

Referências

1. Pope JE, Scleroderma overlap syndromes: Current Opinion in Rheumatology 2002; 14:704-10
2. Dalakas MC, Reinhard H: Polymyositis and dermatomyositis Seminar, The Lancet; 2003; 362:971-82.
3. Ionnas Y, Sultan S, Isenberg D: Myositis overlap syndromes. Curr Opin Rheumatol 1999; 11:468-74.
4. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (parts 1 and 2). NEJM 1975; 292:344-7; 292:403-7.
5. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. Medicine 2005; 84:231-49.
6. Quillinan NP, Denton CP: Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. Curr Opin Rheumatol 2009; 21:636-41.

Mujer de 20 años con cefalea persistente

A 20-year-old woman with unremitting headache

Una mujer de 20 años consulta en urgencias extrahospitalarias por cefalea bifrontal de 5 días de evolución, sin náuseas ni vómitos, que no cede con analgesia, le despierta de noche e impide su actividad diaria normal. Está afebril, normotensa y sin alteraciones en la exploración neurológica. No refiere antecedentes de interés ni hábitos tóxicos.

Es remitida al hospital y se completan estudios de neuroimagen. La TAC craneal mostró una masa hiperdensa en III Ventrículo (Figura 1), que se confirma isointensa en resonancia en T1 sin contraste (Figura 2) e hiperintensa con gadolinio (Figura 3). Tras tratamiento esteroideo se realizó craneotomía y exéresis total del tumor supraselar. La anatomía patológica confirma células tumorales de aspecto epitelioide con inmunohistoquímica específica: positividad intensa y difusa para la GFAP (en el 100% de los casos publicados), CD34 y vimentina, con tinción débil para EMA.

El glioma cordoide es un tumor raro, descrito por primera vez por Brat y cols¹ en 1998; desde entonces se han descrito 58 casos, incluido el actual, siendo todavía un escaso número para sacar conclusiones definitivas en cuanto a su epidemiología, clínica, tratamiento y pronóstico. La OMS lo incluye en el apartado "Otros Tumores Neuroepiteliales" y lo considera como glioma grado II de malignidad. A pesar de su bajo potencial maligno, es importante considerar la elevada morbi-mortalidad postquirúrgica y elevadas tasas de resección incompleta².

Tiene predilección por el sexo femenino, entre los 30 y 60 años. Por su localización en el III Ventrículo, origina una gran riqueza sintomática: alteraciones visuales (defectos campimétricos, disminución agudeza visual), endocrinas (diabetes insípida, hipotiroidismo, amenorrea), alteraciones del comportamiento (psicosis, alteraciones de la memoria), aumento de peso e hidrocefalia.

El tratamiento aconsejado es la exéresis completa. Es necesario tener especial atención en el seguimiento postoperatorio de estos pacientes, por el alto riesgo de fenómenos tromboembólicos descritos, siendo la causa más frecuente de muerte el tromboembolismo pulmonar (TEP) que motiva el 42% de ellas³.

Nuestra paciente, después de un año de seguimiento, no presentó recidiva y evoluciona favorablemente.

Bibliografía

1. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugatis SM, Cortez SC, Brecher K, Burger PC. Third ventricular chordoid glioma: a distinct clinicopathologic entity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:283-290.
2. Ferri Níguez B, Torroba Carón MA, Sola Pérez J, Piqueras Pérez C. Glioma cordoide del III ventrículo: descripción de un nuevo caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol* 2009; 42 (3):214-220.
3. Kobayashi T, Tsugawa T, Hashizume C, Arita N, Hatano H, Iwami K, Nakazato Y, Mori Y. Therapeutic Approach to Chordoid Glioma of the Third Ventricle. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53 :249-255.

Diagnóstico:

Glioma cordoide del tercer ventrículo

Antonio Jurjo Sieira¹, Sonia M^a Pardo Medín²

¹Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. PAC de Sada (A Coruña)

²DUE. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Correspondencia: anjurjo@yahoo.es

Como citar este artículo: Jurjo Sieira A, Pardo Medín SM.

Mujer de 20 años con cefalea persistente. *Galicía Clin* 2014; 75 (3): 148

Recibido: 14/01/2014; Aceptado: 27/03/2014

Figura 1. TAC craneal sin contraste corte axial. Masa hiperdensa en III ventrículo



Figura 2. RNM sin contraste potenciada en T1 corte sagital. Tumoración sólida en porción anterior del III ventrículo (isointensidad del tumor con respecto al parénquima cerebral adyacente)

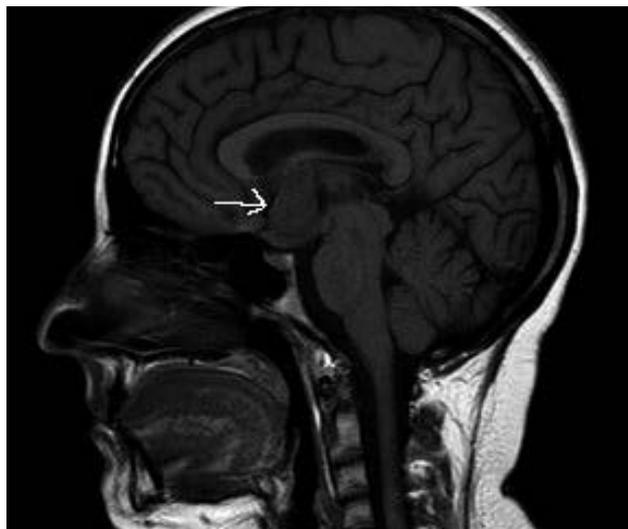
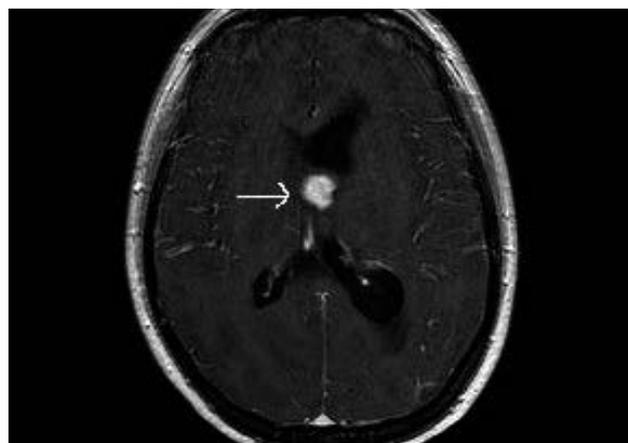


Figura 3. RNM con gadolinio potenciada en T1 corte axial. Hiperintensidad del tumor en III ventrículo.



Teste do iodo e amido para o diagnóstico do síndrome de Horner

Iodine and starch test to diagnose Horner's syndrome

Apresenta-se um homem de 66 anos seguido em consulta de Ortopedia por cervicobraquialgia esquerda refratária e radiculopatia de C5 e C6. Realizou RMN que revelou lesão no ápex pulmonar esquerdo com destruição óssea adjacente, sendo internado no Serviço de Medicina para estudo dirigido com biópsia, que revelou carcinoma epidermóide do pulmão. Apresentava ptose palpebral e anisocoria com miose esquerdas. Foi realizado teste de sudorese – teste de Minor. O teste de Minor consiste na utilização da reacção ocorrida pela junção de iodo ao amido. Esta resulta na mudança acentuada da cor da mistura, de laranja para azul escuro^{1,2}.

Assim, foi espalhado iodo na face do doente deixando secar. Seguidamente foi polvilhado amido sobre o iodo seco. Quando o suor é secretado na superfície da pele, torna-se possível a mistura das duas substâncias visualizando-se a mudança de cor. Este teste permite observar as áreas da pele com presença de sudorese, confirmando-se, no presente caso, a anidrose da hemiface esquerda por ausência de coloração da mistura aplicada. Foi utilizada uma preparação comercial de iodopovidona na concentração de 100 mg/ml e amido de milho.

O Síndrome de Horner é incomum, sendo observado em 20 a 50 % dos doentes com Síndrome de Pancoast. É caracterizado por ptose, miose e hemianidrose, podendo estar presente numa série de afecções que comprometam o arco de enervação simpática do olho: AVC do tronco, trauma, pneumonia apical, enxaqueca, ou tumor do sulco pulmonar superior (tumor de Pancoast)^{3,4}, dando origem ao S. de Pancoast.

O teste de Minor reveste-se de elevada importância pela possibilidade de caracterização clínica do síndrome muitas vezes desvalorizada, pela sua fácil aplicabilidade e pelo seu valor histórico e académico.

Bibliografia

1. Illigens B, Gibbons C. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res*. 2009 April; 19(2):79–87.
2. Minor, V. Ein neues Verfahren zu der klinischen Untersuchung der Schweissabsonderung. *Deutsche Ztschr. f. Nervenkielk*, 1927; 101:302.
3. ancoast H. Superior pulmonary sulcus tumor. Tumor characterized by pain, Horner's Syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles, *JAMA*. 1932; 99(17):1391-1396.
4. Foroulis C, Zarogoulidis P, et al, Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment, *Journal of Thoracic Disease*. 2013 September; 5(Suppl 4): S342–S358.

Diagnóstico: Síndrome de Horner em doente com Síndrome de Pancoast

Ivo Julião, Mário Pires.

*Serviço de Medicina 1 do Centro Hospitalar do Baixo Vouga.
Aveiro. Portugal*

Correspondência: ivojuliao@gmail.com

Como citar este artigo: Julião I, Pires M.

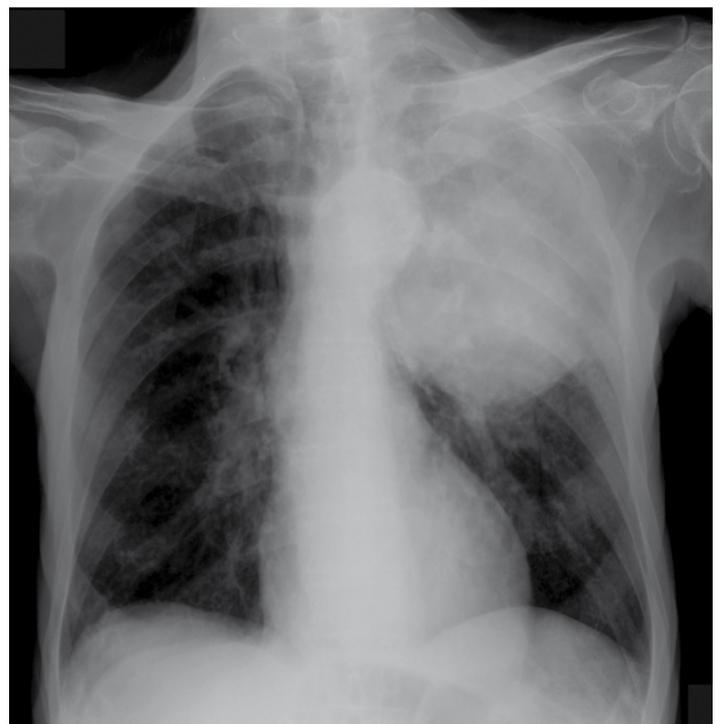
Teste do iodo e amido para o diagnóstico do síndrome de Horner. Galícia Clin 2014; 75 (3): 149

Recibido: 21/12/2014; Aceptado: 27/03/2014

Imagem 1. (esquerda) Face com iodo e polvilhada com farinha de amido; (direita) Após 1h os elementos misturaram-se sob acção do suor. Evidencia hemianidrose esquerda.



Imagem 2. Rx do Tórax do doente mostrando neoplasia volumosa do vértice esquerdo.



Pseudomixoma peritoneal de origem apendicular: uma entidade rara

Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a rare entity

Mulher de 66 anos, observada por dor na fossa ilíaca direita com um ano de evolução, agravada nos seis meses anteriores e aumento do perímetro abdominal. Tinha antecedentes de histerectomia com anexoectomia bilateral por neoplasia benigna do ovário e útero miomatoso. Apresentava um abdómen tenso, doloroso à palpação superficial e profunda, sem defesa. O estudo do tubo digestivo (endoscopia e colonoscopia) não revelou alterações. Realizou tomografia computadorizada (TC) abdominal, compatível com mucocelo apendicular (figuras 1 e 2). Na laparotomia exploradora verificou-se disseminação peritoneal extensa (figura 3).

O mucocelo do apêndice é uma entidade rara, representando 0,3 a 0,7% de todas as patologias do apêndice cecal e 8% dos tumores apendiculares^{1,2}. Caracteriza-se pela acumulação de material mucinoso no lúmen apendicular, com evolução geralmente insidiosa e recorrente. A apresentação clínica é inespecífica, sendo frequentemente encontrados como achado acidental durante a exploração cirúrgica abdominal ou como dor e/ou massa palpável na fossa ilíaca direita³. Cerca de 10 a 15% dos casos evoluem para pseudomixoma peritoneal (PMP), por ruptura do apêndice, com difusão de material gelatinoso na cavidade abdominal e pélvica e implantes peritoneais mucinosos^{1,2}, condicionando o prognóstico. A opção terapêutica por excisão da lesão primária, cirurgia citorrredutora, quimioterapia intrabdominal hipertérmica ou quimioterapia sistêmica depende do estágio da doença. No caso apresentado, a presença de extensa carcinomatose peritoneal e o estado funcional da doente condicionou uma terapêutica mais agressiva, encontrando-se actualmente sob quimioterapia paliativa com FOLFOX simplificado. O prognóstico do PMP é reservado com taxa de sobrevivência a 5 anos de 81% e a 10 anos de apenas 32%⁴.

Referencias

1. Ruiz-Tovar J, García Teruel D, Morales Castiñeiras V, Sanjuanbenito Dehesa A, López Quindós P, Martínez Molina E. Mucocelo of the appendix. *World J Surg.* 2007; 31: 542–8
2. Panarelli NC, Yantiss RK. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:1261–8
3. García Lozano A, Vázquez Tarrago A, Castro García C, Richart Aznar J, Gómez Abril S, Martínez Abad M. Mucocelo apendicular: presentación de 31 casos. *Cir Esp.* 2010; 87(2):108–12
4. Quadrado C, Marques T, Bastos C. Pseudo-mixoma peritoneal: caso clínico e revisão teórica. *Minerva.* 2010; 12(6):27-30

Diagnóstico:

Pseudomixoma peritoneal de origem apendicular

Filipe Breda, Ana Carlos Bento

Serviço de Medicina Interna, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Coimbra. Portugal

Correspondência: filipebreda82@gmail.com

Como citar este artigo: Breda F, Carlos Bento A.

Pseudomixoma peritoneal de origem apendicular: uma entidade rara. Galicia Clin 2014; 75 (3): 150

Recibido: 13/02/2014; Aceptado: 09/04/2014

Figura 1. Tomografia abdominal: mucocelo apendicular com calcificação parietal

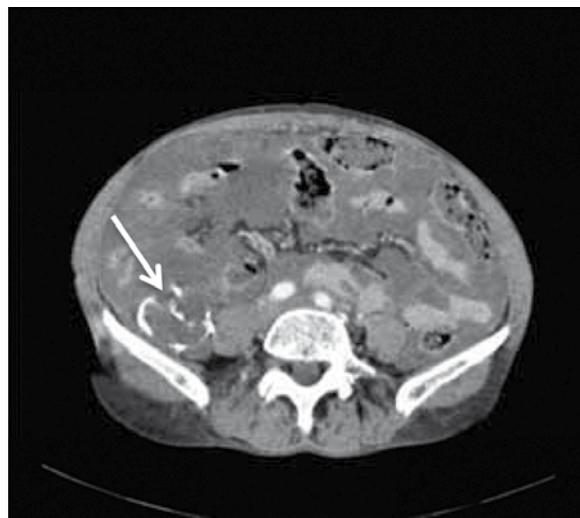
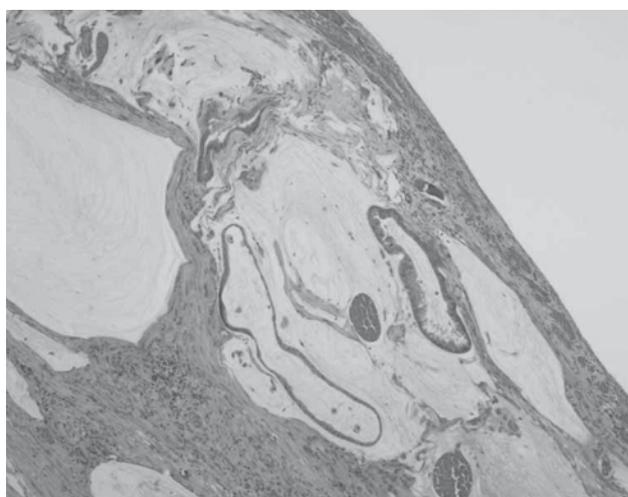


Figura 2. Tomografia abdominal: entalhe do contorno das ansas do delgado



Figura 3. Biópsia do peritoneu (H&E 40x): envolvimento do peritoneu por lagos de muco com ninhos de adenocarcinoma mucinoso de alto grau



Thrombosis associated with a large mass in the hypogastrium

Trombosis asociada a una gran masa en hipogastrio

The patient was a 47-year-old non-smoking woman, gravida 2, para 2, with no definite risk of thrombosis, who had not previously received hormone therapy such as oral contraceptives. Her last delivery was 21 years ago. She was referred to our hospital because of left lower limb pain, with edema and functional disability. Additionally, she had a recent history of anaemia due to menorrhagia, requiring blood transfusion. On admission, our findings included left leg edema of the ankle and calf, with Homan's sign, and a large, hard and painless mass in the hypogastrium. Computed tomography angiography revealed thrombosis of the left common and superficial femoral veins and thromboembolism of the right branch of the pulmonary artery. Low molecular weight heparin was started, followed by administration of warfarin sodium. A large heterogeneous uterine mass (19x16x10cm) with central areas of necrosis was noted on pelvic computed tomography. Furthermore, pelvic magnetic resonance imaging showed enhancement of tumor mass. Since these features are suggestive signs of malignancy^{1,2}, the patient subsequently underwent subtotal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. However, instead of leiomyosarcoma, pathology was consistent with uterine leiomyoma, which is a benign tumor with an incidence of malignant degeneration less than 1.0% and whose surgical treatment is definitive.

References

1. Rha SE, Young J, Jung SE, Lee SL, Cho SM, Hwang SS. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *Am J Roentgenol.* 2003; 181:1369-1374.
2. Ramirez PT, Mundt AJ, Muggia FM. Cancers of the uterine body. In: DeVita T, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2011:1345-1362.

Diagnóstico:

Thrombosis associated with a large leiomyomatous uterus

Elisa Meira, Rui Pina

Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal

Correspondencia: elisa_meira@yahoo.com

Como citar este artículo: Meira E, Pina R

Thrombosis associated with a large mass in the hypogastrium. Galicia Clin 2014; 75 (3): 151

Recibido: 17/11/2013; Aceptado: 04/02/2014

Figure 1. Abdominal–pelvic Computed Tomography Scan: a large heterogeneous uterine mass, with central areas of necrosis, with 16.9 cm of transverse axis. (A) Coronal view; (B) Sagittal view; (C) Axial view, without contrast; (D) Axial view, with contrast.

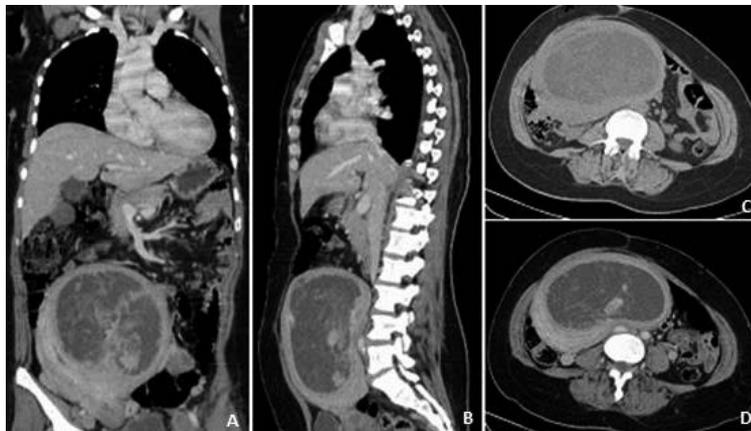
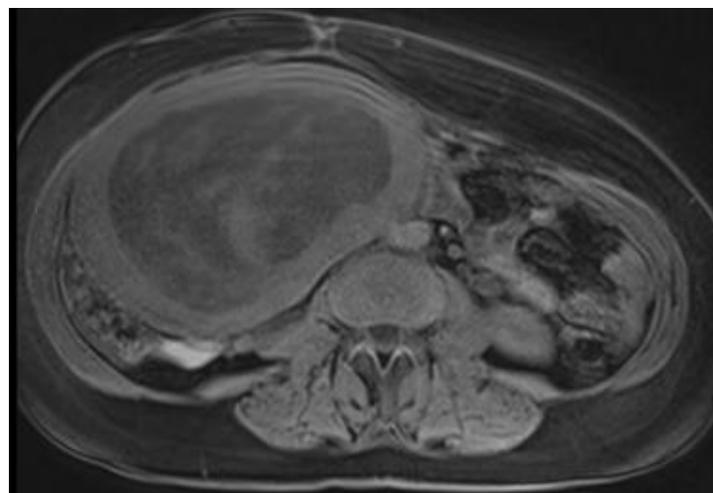
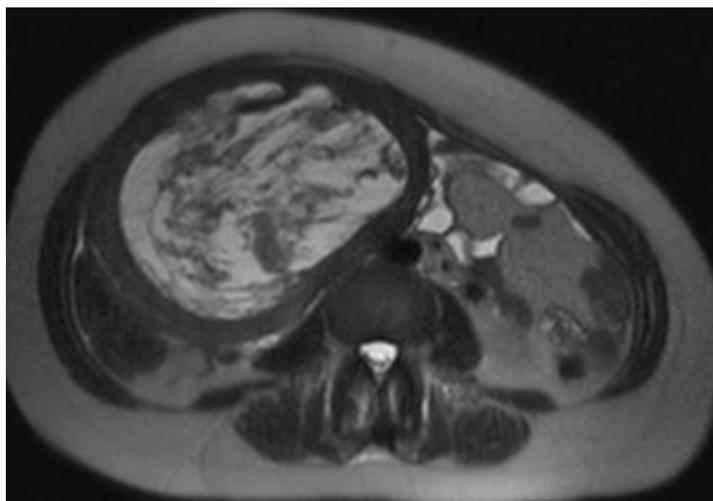


Figure 2. Magnetic resonance imaging: Massive uterine mass, 3x12x16cm, with predominant hypersignal on T2-weighted (E) and hyposignal on T1-weighted (F).



Neumomediastino secundario a estornudos

Spontaneous pneumomediastinum after sneezing

Varón de 16 años sin antecedentes médicos de interés que acudió a nuestro centro por cuadro brusco de dolor centrotóxico de carácter opresivo, que empeoraba con la inspiración profunda, acompañado de aumento del perímetro de la zona cervical y supraclavicular bilateral. Refería un cuadro de rinorrea y estornudos de varios días de evolución. En la exploración física destacaba la presencia de crepitación sobre los músculos esternocleidomastoideos, trapecios y zona supraclavicular. La auscultación cardiopulmonar era normal. Se realizó radiografía de tórax y TC de cuello y tórax (figura 1) que evidenció un extenso neumomediastino desde pilares diafragmáticos englobando receso pleuropericárdico hasta los planos del cuello, asociado a un importante enfisema subcutáneo. Se instauró tratamiento con analgesia, oxigenoterapia y reposo con progresiva mejoría en los días posteriores hasta total resolución clínica y radiológica.

El neumomediastino espontáneo (NE) se define como la aparición de aire libre en el mediastino sin antecedentes previos de traumatismo, cirugía o procedimientos médicos. Se trata de una patología poco frecuente que se suele presentar de forma brusca con dolor torácico y/o cervical, disnea o síntomas de enfisema subcutáneo. Es más frecuente en adultos jóvenes y solo en un tercio de los pacientes se detectan factores precipitantes (inhalación de drogas, tos, asma, vómitos y actividades deportivas)^{1,2}.

Se trata de una entidad que suele presentar buena evolución clínica pero se puede complicar si se presenta asociada a neumotórax o si existe patología cardio-pulmonar previa requiriendo tratamientos invasivos y cuidados intensivos.

Bibliografía

1. Vivek N. Iyer, Avni Y. Joshi, Jay H. Ryu. Spontaneous Pneumomediastinum: Analysis of 62 Consecutive Adult Patients. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84:417-421.
2. De la Fuente Aguado J, Roman F, Hernaez JM, Provencio M, de Letona JM. Pneumomediastinum after belching. *Lancet.* 1990; 336(8727):1390.

Diagnóstico:

Neumomediastino secundario a estornudos

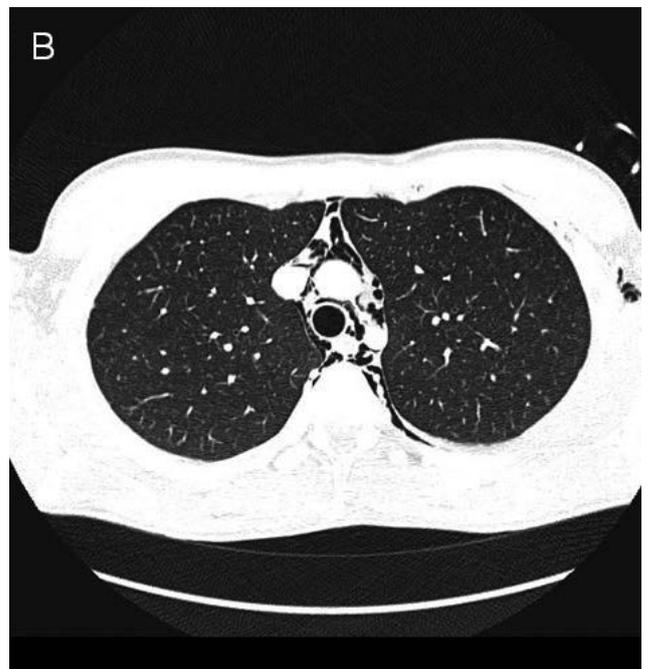
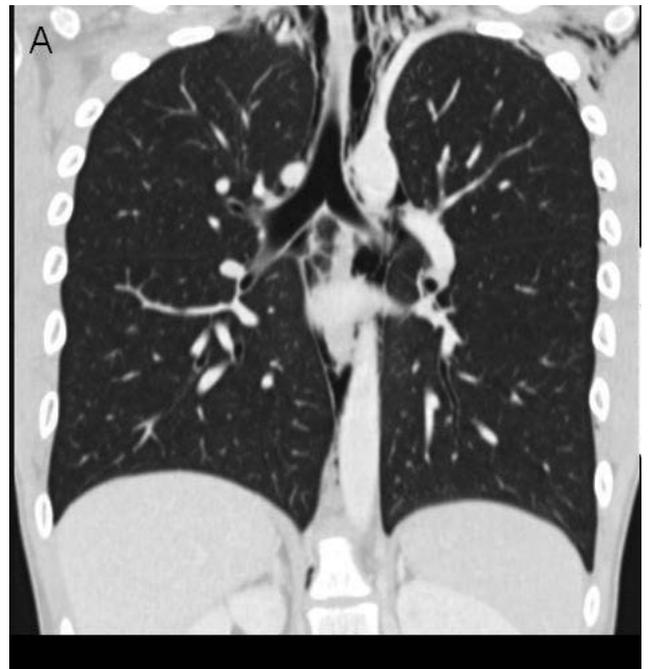
Lucía González-González; Javier de la Fuente Aguado

Servicio de Medicina Interna. Hospital POVISA. Vigo

Correspondencia: luciagg82@hotmail.com.

Como citar este artículo: González-González L, de la Fuente Aguado J. Neumomediastino secundario a estornudos. *Gaceta Clínica* 2014; 75 (3): 152

Recibido: 28/01/2014; Aceptado: 24/04/2014



Las tres Marías

The three Mary's

Se llama María N., tiene 83 años, vive sola, nunca se casó. Su único familiar vivo reside en una lejana ciudad. Hace dos años tuvo un ictus. Le ocasiona inestabilidad crónica. Sobrevive porque una vecina la cuida, le hace la compra y la limpieza, y frecuentemente le hace compañía y la invita a comer. Reingresa ahora por otra caída. Ha tenido suerte de no haberse roto la cadera. Estrictamente no precisa hospitalización pero está sola; un problema burocrático la ha privado de su pensión y se ha acentuado la pérdida de memoria y la inestabilidad. La Trabajadora Social y yo intentamos hallar una solución posible a una situación imposible. Al final, la acoge su abnegada vecina, mientras gestionamos una exigua ayuda domiciliaria.

Con un trasfondo de las terribles incursiones piratas del siglo XVII en las rías gallegas, Celso Emilio Ferreiro compuso su emocionante poema María Soliña. Lo dedica a esa mujer que había perdido marido y hermano en una de tales correrías. Acusada de brujería, en realidad por envidia y oscuros intereses económicos, paseó su "soidade" —hermoso y desolado término gallego— por las playas de Cangas del Morrazo. Rememoro su historia y la de la otra María cuando estalla periódicamente la polémica sobre hospitales con tecnologías de vanguardia pero incapaces de dar salida a enfermos crónicos abandonados socialmente. Rosalía de Castro recordaba las "viudas de vivos"—las esposas de emigrantes que quedaban en Galicia—, y las "viudas de muertos"—de los marineros desaparecidos en la mar. ¿Quién se acuerda hoy de las "viudas" de nuestro estado del "bienestar"?

También se llama María. Tras errar por media Europa, huyendo de persecuciones y barbaries, recaló en Norteamérica. Problemas de inmigración le separarán definitivamente de su esposo. Ahora una hemiplejía la retiene inmovilizada. Una sobrina la atiende, pero su instante más preciado es aquel nocturno en que, junto al lecho, su ocupadísimo hermano le lee calmamente pasajes de sus libros preferidos. Cuando los escucha en el idioma materno, su cuerpo olvida la pesadez y corretea libre, como cuando niña en su lejano país. A su muerte, su hermano, que se jactó en ocasiones de tener la piel más dura que un elefante para no ceder a las emociones, revelará con ojos húmedos que "no se atrevía a confesar lo mucho que la echaba de menos". Ella se llamaba María, pero todos la llamaban Maja. Su hermano se llamaba Albert Einstein.

Como Médico Internista, una de las expresiones que más odio escuchar a mis colegas especialistas es aquella de "ahora hazte cargo tú de este paciente porque yo no tengo más que hacerle".



*Polos caminos de Cangas
a voz do vento xemía
ai, que soliña quedache,
María Soliña.*

Celso Emilio Ferreiro en *Longa noite de pedra*

Así intentan traspasar aquellos pacientes, en muchas ocasiones tras largos años de ocuparse de su atención, cuando llega un momento en que sus dolencias parecen ya irreversibles. Puedo decir que casi siempre he aceptado tales traspasos, aunque en muchas ocasiones forzando a quien me hacía tales propuestas a seguir compartiendo la atención. Sin embargo, me parece tremendamente desolador que quienes han desarrollado una relación prolongada con dichos pacientes, no tengan ahora el valor y coraje de enfrentarse al momento más decisivo en la vida de otros seres humanos. Y si, llegado el ocaso de su vida, la Medicina no puede ofrecer ya curación, siempre puede brindar una voz amiga, un oído que escuche o alguien que permanezca en silencio, acompañando a los familiares en la aceptación de la pérdida del ser querido. Volvemos a necesitar personas que se encarguen de personas, es decir aquellas que recuperen la labor sempiterna del MÉDICO: que alivien, conforten, tranquilicen y se solidaricen con sus semejantes.

Siempre me gustó contemplar la constelación de Orión en las gélidas noches invernales. Las "tres Marías" de su cinturón se hacen compañía y parece que abrazan la tierra. Desearía que "mis" tres Marías no estuvieran ya solas. Celebro que Maja Einstein encontrara un alma gemela en sus postreros pasos. No puedo hacer ya nada por María Soliña, excepto emocionarme al leer su historia y "com-padecer" su soidade. Pero me gustaría ejercer con María N. ese oficio del corazón que constituye mi vocación de médico. Hasta que llegue el naufragio total de las palabras —como definía el poeta Valentín Paz Andrade a la muerte— intentar que mi voz y compañía fueran su consuelo. Y que éste brote de aquel corazón, del cual afirmaba Paracelso que "no existe corazón más grande que el corazón del médico".

Julio Montes Santiago

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario Vigo. SERGAS. Vigo

ECOS DE SOCIEDAD 2014

Society notes

A fecha actual, nuestra Sociedad cuenta con la importante cifra de 416 miembros. Aunque ésta supone un pequeño descenso respecto a años previos, podemos afirmar que seguimos “siendo grandes” en todos los aspectos. Los residentes constituimos un porcentaje considerable del total; este año nos hemos hecho ver más que nunca participando enérgicamente en la actividad de la Sociedad, intentando reflejarnos en aquellos “seniors” a los que tanto debemos y admiramos. Cada día, pese a las trabas, ponemos todo nuestro empeño en formarnos y reunirnos para intercambiar conocimientos, opiniones y experiencias con el fin de atender lo mejor posible a nuestros pacientes. Leemos que hay “28.496 trabajadores menos en el Sistema Nacional de Salud...”, “918 puestos recortados en Galicia entre 2010 y 2014...”. Personal (personas) irremplazables para algunos de nosotros, insustituibles y a veces no sustituidas por la situación de crisis económica que vivimos. Frente a eso y frente a la desilusión de ver como aquellos compañeros que nosotros considerábamos “excelentes” engrosan las listas del paro o acceden a trabajos precarios, los más jóvenes albergamos todavía esperanza en el futuro, creyendo fielmente en lo que representa la palabra “internista”.

El año 2013 fue un año de cambios. Coincidiendo con el Congreso anual de la Sociedad celebrado en Lugo, se renovaron varios cargos de la Junta Directiva. El Dr. Arturo González Quintela fue nombrado nuevo Presidente de la Sociedad tomando el relevo al Dr. Julio Montes, cuya labor en estos últimos años será difícilmente superable.

Desde entonces, en la medida de lo posible, hemos tratado de sustentar el trabajo de nuestros predecesores, intentando además elaborar nuevas propuestas. Adaptándonos a las “nuevas tecnologías” y a la situación económica actual, pusimos en marcha las reuniones “online”, que no sólo suponen un sustancial ahorro de recursos, sino también facilitan

el propio acto de reunión. Esto no ha eliminado por completo las reuniones presenciales, como la que se llevó a cabo en Santiago con los expresidentes de la Sociedad y representantes de los diferentes Servicios de Medicina Interna de Galicia; en ella se discutió la necesidad de elaborar un plan estratégico para nuestra Sociedad.

La Reunión de Internistas Noveis se celebró este año en Sanxenxo los días 25 y 26 de Abril. Hubo un gran aforo con asistencia de la mayoría de los Residentes de nuestra Comunidad. Fue crucial el respaldo de los tutores a quienes debemos gran parte del éxito de la reunión. Los más jóvenes fueron unos dignos defensores de sus respectivos servicios, demostrando una vez más su implicación, entusiasmo y por supuesto conocimientos en cada una de las intervenciones. Como todos los años, los “noveis” supusieron además un momento para el reencuentro con viejos amigos y un ambiente óptimo para entablar nuevas amistades.

Nuestro Congreso, en su trigésimo primera edición, se celebró el 13 y 14 de Junio en Ourense. En la reunión general extraordinaria coincidente con el mismo, se renovó el puesto de vocal por Ourense, que tras el cese del Dr. Javier Chamorro -por su traslado a Salamanca- recayó en el Dr. José López. El trabajo llevado a cabo por la Organización fue extraordinario y la asistencia fue un éxito pese a hallarnos inmersos en un “Mundial”. Manteniendo lo mejor de anteriores formatos se introdujeron novedades que sin duda perdurarán en años próximos, como la asistencia de un pequeño grupo de estudiantes de Medicina. Hubo talleres dinámicos de grupos reducidos con temas tan diversos como la técnica e interpretación de los hemocultivos, la exploración neurológica, el manejo de la insuficiencia cardíaca o las técnicas de radiología intervencionista en la patología hepatobiliar. Asistimos a presentaciones magistrales a cargo de ponentes de nuestra Comunidad Autónoma (y fuera

A fecha actual, nuestra Sociedad cuenta con la importante cifra de 416 miembros. Aunque ésta supone un pequeño descenso respecto a años previos, podemos afirmar que seguimos “siendo grandes” en todos los aspectos.

...nuestro propósito retomar las “buenas costumbres”: las reuniones formativas, sesiones interhospitalarias, las ayudas a la “tan necesitada” investigación y a las estancias en el extranjero...

de ella) con amplio bagaje y reconocimiento; mesas en torno a la patología vascular, enfermedades infecciosas, atención al paciente pluripatológico y deprescripción. Hubo incluso una sesión interactiva, con premio incluido, acerca de interacciones medicamentosas y un merecido ganador que en el último momento cedió el premio al que había sido “su residente”. Disfrutamos de comunicaciones orales que reflejaron la actividad investigadora de nuestros hospitales. Y como fondo, un claro mensaje que a veces se nos olvida, pero que gracias a nuestros organizadores llevaremos siempre en la solapa de la bata; una pequeña chapa con un gran lema: “soy internista”. Por otra parte, el ambiente tras la jornada no pudo ser más distendido y confortable; música, recital poético... más de uno se atrevió con algún clásico de la canción tras la cena.

Pese a las adversidades, seguimos “resistiendo”. Mantenemos nuestro congreso anual. La revista Galicia Clínica, dirigida por el Dr. De la Iglesia sigue saliendo a la luz trimestralmente tanto en formato en papel como digital. En la medida de lo posible, homenajeamos a nuestros socios honoríficos eximiéndolos de la (pequeña) aportación económica. Se mantienen las becas a residentes gallegos para acudir a la Escuela de Verano de la SEMI. Los grupos de trabajo en Enfermedades

Infecciosas, Riesgo Vascular, Enfermedades Autoinmunes y Patología relacionada con el Alcohol mantienen su actividad. Entre otros, se organizó en Pontevedra una Reunión sobre Infección de Prótesis Articulares y Endovasculares, se participó activamente en la organización de la VI Reunión del Grupo de Enfermedades Autoinmunes y la III Reunión del Grupo de Alcohol y Alcoholismo de la SEMI y desde Lugo se continúa con la coordinación nacional del Registro de Síndrome de Abstinencia Alcohólica. Nuestra página web (www.meiga.info) incrementa anualmente su número de visitantes y como mencioné antes, adaptándonos a los nuevos tiempos, ya tenemos presencia en las redes sociales Facebook y Twitter.

Sin duda, queda mucho por mejorar, y es nuestro propósito retomar las “buenas costumbres”: las reuniones formativas, sesiones interhospitalarias, las ayudas a la “tan necesitada” investigación y a las estancias en el extranjero... No será un trabajo fácil, pero la Dra. Viviana Rodil, nuestra anterior secretaria, lo describió a la perfección hace exactamente un año: “juntos saldremos adelante”.

María Bermúdez Ramos
Secretaria de la SOGAMI

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Eliquis 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Eliquis 2,5 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de apixaban. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película de 2,5 mg contiene 51,43 mg de lactosa (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Eliquis 5 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 5,0 mg de apixaban. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película de 5 mg contiene 102,86 mg de lactosa (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Eliquis 2,5 mg: Comprimidos de color amarillo, redondos, con 893 grabado en una cara y 2½ en la otra. Eliquis 5 mg: Comprimidos de color rosa, ovalados, con 894 grabado en una cara y 5 en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Eliquis 2,5 mg:** Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA). Eliquis 5 mg: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA). **Posología y forma de administración. Posología. Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.** La dosis recomendada de Eliquis es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. Para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico. *En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera:* La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días. *En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla:* La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días. **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV):** La dosis recomendada de Eliquis es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. **Reducción de dosis:** La dosis recomendada de Eliquis es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l). El tratamiento debe continuarse a largo plazo. **Dosis omitidas:** Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Eliquis inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes. **Cambio de tratamiento:** El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixaban (v viceversa) puede hacerse en la siguiente dosis programada (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis:** Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Eliquis, discontinue el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con Eliquis cuando la Ratio Internacional Normalizado (INR) sea $< 2,0$. **Cambio de tratamiento con Eliquis a antagonistas de la vitamina K (AVK):** Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, continúe con la administración de Eliquis durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Eliquis con AVK, mida el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Continúe la coadministración de Eliquis y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. **Insuficiencia renal:** Debido a la ausencia de experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). **Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en esta población de pacientes, por lo que apixaban debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV):** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica completa). Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. **Insuficiencia hepática:** Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado (ver sección "Contraindicaciones"). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT $> 2 \times$ LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. **Peso corporal:** Prevención de TEV - No se requiere ajuste de dosis (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección "Posología y forma de administración"). **Sexo:** No se requiere ajuste de dosis (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). **Pacientes de edad avanzada:** Prevención de TEV - No se requiere ajuste de dosis (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). FANV - No se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis (ver *Reducción de dosis* al inicio de la sección "Posología y forma de administración"). **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eliquis en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. **Forma de administración:** Uso oral. Eliquis debe ingerirse con agua, con o sin alimentos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes". Sangrado activo, clínicamente significativo. Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracranial; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales. Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivoxabán, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de estas a apixaban y viceversa (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa) o cuando las heparinas no fraccionadas se administran a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Riesgo de hemorragia:** Como en el caso de otros anticoagulantes, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Eliquis y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de Eliquis en el caso de una hemorragia grave (ver secciones "Reacciones adversas" y "Sobredosis"). Aunque el tratamiento con apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a apixaban, el ensayo Rotachrom® anti-factor Xa puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). **Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia:** Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección "Contraindicaciones"). El uso concomitante de Eliquis con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios. En un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año). **Uso de agente trombolítico para el tratamiento del ictus isquémico agudo:** Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban. **Pacientes con prótesis valvulares cardíacas:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en este grupo de pacientes.

Cirugía y procedimientos invasivos: Eliquis debe discontinuarse al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Eliquis debe discontinuarse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención. El tratamiento con apixaban debe reiniciarse tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada. **Interrupción temporal:** La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Eliquis, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Deben evitarse períodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Eliquis debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible. **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:** Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis. No hay experiencia clínica sobre el uso de apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice apixaban en presencia de bloqueo neuroaxial. **Insuficiencia renal:** Como no hay experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver secciones "Posología y forma de administración" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). **Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:** No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en esta población de pacientes; por tanto, el apixaban solo o en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) se debe utilizar con precaución en estos pacientes debido a un mayor riesgo potencial de sangrado (ver secciones "Posología y forma de administración" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV):** No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones "Posología y forma de administración" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). Los pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) deben recibir una dosis menor de apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día (ver sección "Posología y forma de administración"). **Pacientes de edad avanzada:** La coadministración de Eliquis con AAS debe realizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado. **Insuficiencia hepática:** Eliquis está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante (ver sección "Contraindicaciones"). No se recomienda a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) (ver secciones "Posología y forma de administración" y en la FT completa "Propiedades farmacocinéticas"). Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT $> 2 \times$ LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, Eliquis debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). Antes de iniciar el tratamiento con Eliquis, se debe medir la función hepática. **Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp):** No se recomienda el uso de Eliquis en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción") o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave). **Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp:** La administración concomitante de Eliquis con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de $\sim 50\%$ en la exposición a apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Cirugía de fractura de cadera:** No se ha estudiado apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes. **Parámetros de laboratorio:** Las pruebas de coagulación (p.ej. TP, INR, y TTPa) se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). **Información acerca de los excipientes:** Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:** La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la C_{max} media de apixaban. No se recomienda el uso de Eliquis en los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo ritonavir) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, amiodrona, verapamilo y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. De hecho, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,3 veces la C_{max} . Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la C_{max} de apixaban, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. **Inductores del CYP3A4 y de la P-gp:** La administración concomitante de apixaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la C_{max} , respectivamente. El uso concomitante de apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben administrarse concomitantemente con precaución (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Anticoagulantes. Inhibidores de la agregación plaquetaria y AINEs:** Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección "Contraindicaciones"). Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa. No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró apixaban con 325 mg de AAS una vez al día. La administración concomitante con clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del apixaban solo. Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la C_{max} de apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de apixaban. No se observaron cambios en el efecto de naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido aráldónico y tampoco se observó ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno. A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministra fármacos antiplaquetarios con apixaban. Eliquis se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de apixaban, AAS y clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No

se recomienda el uso concomitante de Eliquis con medicamentos asociados con sangrados graves como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores P2Y₁₂/IIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipyridamol, dextrano y sulfpirazona. Otros tratamientos concomitantes: No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró apixaban con atenolol o famotidina. La administración concomitante de 10 mg de apixaban con 100 mg de atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la C_{max} de apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró apixaban solo. La administración de 10 mg de apixaban con 40 mg de famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de apixaban. Efecto de apixaban sobre otros medicamentos: Los ensayos *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC₅₀>45 μM) y mostraron un bajo efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP2C19 (IC₅₀>20 μM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 μM. Por lo tanto, no es de esperar que apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp. En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol. **Digoxina:** La administración concomitante de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la C_{max} de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp. **Naproxeno:** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la C_{max} de naproxeno. **Atenolol:** La administración concomitante de dosis únicas de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un beta-bloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol. **Carbón activado:** La administración de carbón activado reduce la exposición a apixaban (ver sección "Sobredosis"). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No existen datos sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. No se recomienda apixaban durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (C_{max} alrededor de 8, AUC alrededor de 30), posiblemente debido al transporte activo en la leche. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban. **Fertilidad:** En los ensayos con animales a los que se les administró apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad" en la FT completa). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Eliquis no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad:** La seguridad de apixaban se ha investigado en 5.924 pacientes incluidos en estudios de prevención del TEV y 11.886 pacientes incluidos en estudios de FANV, con una exposición total media al fármaco de 20 días y 1,7 años respectivamente. En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas frecuentes fueron anemia, hemorragias, contusiones y náuseas. En los dos estudios Fase III de FANV, el 24,4% (apixaban vs warfarina) y 9,6% (apixaban vs aspirina) de los pacientes, tratados con apixaban (5 mg o 2,5 mg) dos veces al día, presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas frecuentes fueron epistaxis, contusión, hematuria, hematomas, hemorragia ocular y hemorragia gastrointestinal. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con apixaban fue del 24,3% en el estudio de apixaban frente a warfarina y el 9,6% en el estudio de apixaban frente a aspirina (ver sección "Propiedades farmacodinámicas" en la FT completa). En el estudio de apixaban frente a warfarina la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor según ISTH (incluyendo sangrado del tracto gastrointestinal superior, del tracto gastrointestinal inferior y sangrado rectal) fue de 0,76%/año con apixaban. La incidencia de sangrado ocular mayor según ISTH fue de 0,18%/año con apixaban. **Tabla de reacciones adversas:** En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 y < 1/100); raras (≥ 1/10000 y < 1/1000); muy raras (< 1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) tanto para la prevención del TEV como para la FANV.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención TEV	FANV
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Anemia (incluyendo anemia post-operatoria y hemorrágica y los respectivos parámetros de laboratorio)	Frecuentes	-
Trombocitopenia (incluyendo disminución del recuento de plaquetas)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Hipersensibilidad (incluyendo rash cutáneo, reacciones anafilácticas y edema alérgico)	-	Poco frecuentes
Hipersensibilidad	Raras	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraniales o intraespinales (incluyendo hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea y hematoma espinal)	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>		
Hemorragia ocular incluyendo hemorragia conjuntival)	-	Frecuentes
Hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival)	Raras	-
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hemorragia (incluyendo hematoma y hemorragia vaginal y uretral)	Frecuentes	-
Otras hemorragias, hematomas	-	Frecuentes
Hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	-
Hemorragia intra-abdominal	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio (incluyendo hemorragia pulmonar alveolar, hemorragia laríngea y hemorragia faríngea)	-	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Náuseas	Frecuentes	-
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival	-	Frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención TEV	FANV
Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hematoquecia	Poco frecuentes	-
Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, hemorragia bucal	-	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	-
Hemorragia retroperitoneal	-	Raras
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Aumento de las transaminasas (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa y alanina aminotransferasa anormal), aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamyl transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Hemorragia muscular	Raras	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Hematuria	-	Frecuentes
Hematuria (incluyendo los respectivos parámetros de laboratorio)	Poco frecuentes	-
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Sangrado en sitio quirúrgico	-	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Sangre oculta en heces positiva	-	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión (incluyendo hematoma en el sitio de la incisión), hemorragia operatoria	Poco frecuentes	-
Hemorragia traumática, hemorragia post-operatoria, hemorragia en el lugar de la incisión	-	Poco frecuentes

El uso de Eliquis puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades farmacodinámicas"). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis:** No se dispone de un antídoto para Eliquis. Una sobredosis de apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado). En los ensayos clínicos controlados, tras administrar apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante. En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo la AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la C_{max}. La semivida de eliminación de apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixaban solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixaban. Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban. Debe considerarse la re-dosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado. Dependiendo de la disponibilidad local, debe considerarse la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores. La hemodilísis disminuyó el AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal, cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodilísis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina (E460), Croscarmellose sódica, Laurilsulfato de sodio y Estearato de magnesio (E470b). Cubierta pelicular: Lactosa monohidrato, Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Triacetina (E1518). Eliquis 2,5 mg: Óxido de hierro amarillo (E172). Eliquis 5 mg: Óxido de hierro rojo (E172). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Eliquis 2,5 mg: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60 y 168 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/11/691/001-013. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre de 2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la oferta del SNS con aportación reducida. Visado de inspección. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** Eliquis 2,5 mg. Envase de 20 comprimidos (C.N. 654803.5): PVL: 19,40 €; PVP: 29,12 €; PVP IVA: 30,29 €. Envase de 60 comprimidos (C.N. 654804.2): PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 605460.4): PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **Eliquis 5 mg.** Envase de 60 comprimidos (C.N. 694840.8): PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 606138.1): PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA DEL PRODUCTO ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Si necesita información adicional, diríjase al Servicio de Información Médica de Bristol-Myers Squibb (en nombre de la Alianza Bristol Myers Squibb y Pfizer) a través del teléfono 900 150 160, de la siguiente dirección de correo electrónico: informacion.medica@bms.com, o del siguiente enlace: <http://www.globalbmsmedinfo.com/index.aspx>.

FE DE ERRATAS

En el número 2 del volumen 75 de Galicia Clínica, en la página 95 donde dice:

FIEBRE Q CRÓNICA

Matute G, Gozález-Rivero C, Guillén C, Martínez M.
MEDICINA INTERNA E. C. H. UNIVERSITARIO A CORUÑA.

Debe decir:

FIEBRE Q CRÓNICA

Matute G, González-Rivero C, Guillén C, Iglesias A, Moreno JA, Castro B, Martínez M.
MEDICINA INTERNA E. C. H. UNIVERSITARIO A CORUÑA.

En el mismo número 2 del volumen 75 de Galicia Clínica, no se publicó la siguiente Comunicación aceptada como Poster por el Comité científico:

NEUMONIA ORGANIZATIVA CRIPTOGÉNICA (NOC). NEUMONÍA QUE RESPONDE A CORTICOIDES.

González Vigo V, Naveiras Calvo A, Vázquez Rodríguez P.
Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La NOC es una entidad de diagnóstico difícil por falta de sospecha y confusión con procesos más prevalentes como la neumonía bacteriana. Pretendemos dar a conocer la neumonía organizativa como diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción de un caso clínico y revisión de literatura.

RESULTADOS

Varón de 86 años alérgico a penicilina, HTA y cardiopatía isquémica remitido por empeoramiento de lesiones pulmonares. El mes previo realizó Rx tórax que mostró lesiones ocupantes de espacio basales bilaterales. Diagnosticado de neumonía es tratado inicialmente con levofloxacino. En Rx de control se objetivó aumento de las lesiones, pérdida de volumen y probable cavitación en LID, reintroduciéndose tratamiento con levofloxacino y clindamicina. El paciente sólo refería disnea ocasional y tos con expectoración blanquecina, presentando analíticamente insuficiencia respiratoria parcial, elevación de VSG y PCR con hemograma y autoinmunidad normales. Hemocultivos y cultivos de esputo (convencional, micobacterias y hongos) negativos. Se realiza TAC torácico y finalmente broncoscopia que resultó diagnóstica de NOC iniciando esteroides sistémicos con resolución clínica y radiológica.

CONCLUSIÓN

En el contexto de una neumonía que no mejora con tratamiento ha de plantearse la presencia de NOC. Se trata de una respuesta inespecífica ante lesiones agudas del pulmón que se observa en diversas entidades (infecciones, tóxicos y fármacos, tras trasplante de médula ósea y pulmonar, conectivopatías). El término criptogénica se reserva a casos con datos clínico-patológicos compatibles sin encontrar etiología. La Rx tórax suele presentar una consolidación periférica bilateral. La biopsia se caracteriza por inflamación alveolar y cuerpos de Manson (tejido de granulación en alveolos y bronquiolos). El tratamiento son los corticoides aunque algunos estudios muestran resolución con azitromicina por su poder antiinflamatorio.

Normas de publicación Galicia Clínica

Galicia Clínica es la revista oficial de la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI). Se publican 4 números al año, simultáneamente en papel y en www.galiciaclinica.info, incluyéndose en el segundo de ellos las comunicaciones enviadas a la correspondiente Reunión Ordinaria de la SOGAMI.

GALICIA CLÍNICA evaluará para su publicación trabajos médicos relacionados preferentemente con la Medicina Interna y sus subespecialidades, y/o con problemas médicos prevalentes en la Comunidad Autónoma de Galicia.

Se admitirán para evaluación trabajos en castellano, gallego, inglés y portugués.

Para el envío de originales se ha habilitado un formulario en la página web www.galiciaclinica.info. El sistema confirmará la entrega y permitirá consultar el estado del manuscrito. No se aceptarán originales enviados por otros métodos.

El comité editorial, eventualmente con la ayuda de revisores externos, evaluará los trabajos enviados decidiendo si procede su publicación, si es necesario realizar correcciones o si se desestima la publicación. Una vez aceptado, se enviarán al autor las pruebas de imprenta para la corrección de posibles erratas.

Los trabajos reunirán los requisitos de uniformidad habituales en revistas biomédicas. Dichos requisitos se pueden consultar en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010", disponible en <http://www.icmje.org>. Se recomienda encarecidamente leer en especial la sección "Preparing a Manuscript for Submission to a Biomedical Journal" (http://www.icmje.org/manuscript_1prepare.html) y seguir fielmente sus indicaciones a la hora de redactar el trabajo a enviar.

Se recomienda el empleo de los programas más habituales de edición de texto (Ej., Word) tanto para el texto como para las tablas.

Dado que la mayoría de las páginas se imprimirán en blanco y negro, se aconseja evitar en tablas y figuras en la medida de lo posible el uso de colores o tramas que no tengan el adecuado contraste para su identificación.

Las figuras o imágenes se enviarán en archivo aparte, como archivo de imagen (jpeg o similar) o como PDF con una resolución de 300 ppp, a tamaño de impresión definitivo.

La revista presenta las siguientes secciones:

Editoriales

Habitualmente encargados por la dirección de la revista. Su extensión máxima será de 8 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y quince citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de dos.

Originales

Trabajos de investigación sobre cualquier aspecto médico. La estructura general de los trabajos será la tradicional: Título: en el idioma original y en inglés, Resumen y Abstract en inglés, Palabras clave y Key words (que deben corresponder a los medical subjects headings -MESH- del Index Medicus), Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía

La extensión máxima recomendada del texto es de 20 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 5 figuras y 5 tablas, y un máximo de 30 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de ocho.

Originales breves

Trabajos de investigación que por sus características no precisan un mayor espacio. Estructura similar a la de los originales. Su extensión máxima será de 10 páginas de 30 líneas, 3 figuras, 3 tablas y 20 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de seis.

Revisiones

Habitualmente encargadas por la dirección de la revista. La extensión máxima recomendada del texto es de 30 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 6 figuras y 6 tablas, y un máximo de 50 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de tres.

Preguntas clínicas

En esta sección se tratará de responder de forma concreta y sucinta a preguntas clínicas concretas que, bien han motivado una controversia, o cuestionan actitudes arraigadas en la práctica diaria. La extensión máxima será de 6 páginas de 30 líneas, dos figuras y dos tablas y 15 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de dos.

Notas clínicas

Descripción de casos clínicos de excepcional interés. Constarán de una breve introducción, caso clínico, y discusión correspondiente. Su extensión máxima será de 6 páginas, 2 figuras y dos tablas y 15 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de cuatro.

Cartas al director

Comentarios, opiniones u observaciones sobre los diversos trabajos publicados con anterioridad en la revista. La extensión máxima será de 4 páginas de 30 líneas y se admitirá una figura o una tabla y diez citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de dos.

Imágenes médicas

Imágenes curiosas, insólitas o demostrativas. Se acompañarán con un texto breve, como máximo 1 página de 30 líneas, en el que se explique el caso clínico, con una breve discusión acerca de la importancia de la imagen.

El número máximo de firmantes será de dos.

Resúmenes de Tesis doctorales

Elaborados por el autor, describirán el trabajo realizado; su extensión máxima será de 2 páginas de 30 líneas. Debe incluirse un apéndice con los datos correspondientes a Universidad, departamento, director de la tesis y fecha de presentación.

Otros

La dirección de la revista considerará para su publicación cualquier artículo relacionado con la medicina en cualquier aspecto, aunque no se incluya exactamente dentro de los supuestos anteriores. En este caso se recomienda antes de su envío contactar con la dirección para acordar las características del mismo.

En el caso de que los trabajos enviados incluyan imágenes, figuras, tablas o textos sometidos a copyright, será responsabilidad de los autores la obtención de los permisos necesarios para su publicación.

Todas las opiniones o afirmaciones expresadas en los artículos corresponden a los autores de los mismos. Tanto el comité editorial como la SOGAMI declinan cualquier responsabilidad a este respecto.

Los trabajos publicados serán propiedad de GALICIA CLÍNICA, cediendo los autores todos los derechos a la misma.

Tenda.

NUEVO COMERCIO URBANO

Todo lo que
tu ciudad
puede ser.

EXPOCoruña
18-19 Octubre

BÚSCANOS EN:
www.tenda.com.es
www.expocoruna.com



CO LA BO RA N:



Incluido en las guías de la ESC 2012 sobre el manejo de la FA^{1*}

Eliquis[®]
apixaban

NUEVO
Para la prevención del ictus en la FANV

Porque cada objetivo importa

ELIQUIS[®]: superior a warfarina en tres criterios de valoración fundamentales

a

Eficacia **superior** en la prevención del ictus y de la embolia sistémica²
21%RRR[†], $p=0,01$

b

Perfil de seguridad **más favorable** con menor riesgo de sangrado mayor²
31%RRR, $p<0,001$

c

Eficacia **superior** en la prevención de la muerte por cualquier causa²
11%RRR, $p=0,047$

d

No requiere control del INR³

ELIQUIS[®]: el primer anticoagulante oral que proporciona

E

TODOS LOS BENEFICIOS ANTERIORES

§ ELIQUIS[®]: un nuevo inhibidor oral directo del factor Xa indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad de 75 años en adelante; hipertensión; *diabetes mellitus*; insuficiencia cardíaca sintomática (≥Clase II escala NYHA).³

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

* ESC: iniciales correspondientes a las siglas en inglés de la Sociedad Europea de Cardiología.

† RRR: Reducción del Riesgo Relativo.

BIBLIOGRAFÍA. 1.- Camm, A. J. *et al.* Eur Heart J. 2012 Nov; 33 (21):2719-47. 2.- Granger, C.B. *et al.* N. Engl. J. Med., 2011; 365:981-992. 3.- Ficha técnica de ELIQUIS[®] (apixaban).