

GALICIA CLÍNICA

Volumen 75
Número 1
Marzo 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



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
Óvidio 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 Carballada

Comité científico

Mercedes Bai Alvarado
Arturo Cabarcos Ortiz de Barrón
José Luis Díaz Díaz
Elena Fernández Bouza
Manuel Fernández Muñelo
Javier de la Fuente Aguado
Juan Carlos García García
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
José Masferrer 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 Sarnbade

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 Lopez Castro (Vocal Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras)
Juan José González Soler (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
Qué solña quedache

Edita: SOGAMI

ISSN: 0304-4866

Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info

ISSN: 1989-3922

www.meiga.info



Índice

Summary

EDITORIAL

- 4 **Thinking big**
Pensar a lo grande
González Quintela A

ORIGINAL

- 7 **Diagnostic accuracy of spider naevi for liver naevi for liver disease detection in alcoholics**
Precisión diagnóstica de las arañas vasculares para detectar enfermedad hepática en alcohólicos
Fernández-Somoza J, Rodríguez I, Tomé S, Bermúdez M, Gude F, Barrio E, González-Quintela A

ARTÍCULO ESPECIAL

- 12 **El certificado médico de defunción**
Medical certificate of death
Bugarin González E, Seoane Díaz B

PREGUNTA CLÍNICA

- 17 **Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes**
Multi-drug resistant organisms infection/colonization
Rodríguez Camacho E, Díaz García B

CASO CLÍNICO

- 22 **Pancreatitis del surco**
Groove pancreatitis
Araújo-Fernández S, Fernández-Villaverde A, González-Vázquez M, de la Fuente-Aguado J
- 25 **Vasculite leucocitoclástica e infección crónica por Hepatite B**
Leukocytoclastic vasculitis and chronic infection by hepatitis B
Pires M, Sousa M, Montez A, Julião I
- 28 **Doença pulmonar intersticial como primeira manifestação de síndrome anti-sintetase**
Interstitial lung disease as the first manifestation of anti-synthetase syndrome
Pires M, Sousa M, Montez A, Araújo A
- 31 **Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad: Síndrome de Kounis**
Acute coronary hypersensitivity disorder: Kounis Syndrome
Pampin F, Rial Prado MJ, Vázquez Vigo R, González Guzmán LA
- 33 **Síndrome de Erasmus (exposición à sílica e esclerose sistémica): um caso clínico**
Erasmus Syndrome (exposure to silica and systemic sclerosis): a case report.
S. Silva C, T. Silva G, Andrade L, Saraiva A
- 36 **Pseudotumor inflamatório do fígado: o imitador bom das neoplasias hepáticas**
Inflammatory pseudotumor of the liver: A good imitator of hepatic neoplasms
Soares M, Honovar M, Pimentel Barbosa J

IMÁGENES EN MEDICINA

- 39 **Mujer con acúfeno pulsátil y soplo craneal**
Woman with pulsatile tinnitus and cranial bruit
Pias-Peleteiro JM, Aldrey-Vázquez JM
- 40 **Dolor cervical incoercible**
Incoercible cervical pain
F Narváez-Muñoz A
- 41 **Choque anafilático com exantema azul durante cirugía da mama**
Anaphylactic shock with blue rash during breast surgery
Pires M
- 42 **Síndrome de Joubert**
Joubert Syndrome
Vilas-Boas A, Correia F
- 43 **Mesotelioma a una edad inesperada**
Mesothelioma case occurring at an unexpected age
Álvarez Otero J, Cobas Paz A
- 44 **Pulmão do Cuspidor de Fogo**
Fire-Eater's Lung
M. Ferreira R, Vasco Barreto J
- 45 **Um trânsito baritado insólito**
An unusual barium transit
Soares M, Rosário C
- 46 **Lesão pulmonar exuberante**
Exuberant lung injury
Canha C, Meira E

Thinking big

Pensar a lo grande

Arturo González Quintela

Presidente de la SOGAMI

“Believe it can be done. When you believe something can be done, really believe, your mind will find the ways to do it”.

David J. Schwartz, Magic Of Thinking Big

Se cumplen 85 años desde que la revista Galicia Clínica fuera fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano. En su primer número, fechado el 15 de Abril de aquel año, un editorial titulado *Nuestros Propósitos* revelaba las intenciones futuras de una publicación periódica que se autodefinía como *científica e informativa*. La revista se mantuvo activa a lo largo de las siguientes décadas hasta mediados los años 90. Tras unos pocos años de inactividad, ya en el siglo XXI, la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI) retomó la cabecera de la revista en una nueva época, que el entonces Director (Dr. Ramón Rabuñal) y el Presidente de la Junta Directiva (Dr. Ricardo Fernández) calificaron acertadamente, en sendos comentarios editoriales, como *Reanudando una Aventura* y como *La Recuperación de Nuestra Historia y la Ilusión de una Nueva Etapa*, respectivamente. En un mundo cambiante, en perpetua evolución de la que no están exentas las revistas científicas, puede ser oportuno reflexionar sobre qué deseamos que sea la revista en el futuro y la forma de adaptarla a esos cambios.

La expresión *thinking big* (literalmente, pensar a lo grande) refleja el planteamiento habitualmente ambicioso de los proyectos en algunos países angloparlantes y es una exaltación de la autoconfianza. Es seguro que a todos los amantes de la tradición, y por estas tierras solemos serlo, nos gusta tener en las manos una revista en papel, pensar que contribuye a mantener una trayectoria que va camino del siglo y leer en lengua castellana, en gallego, o en el vecino y amigable idioma portugués los artículos escritos mayoritariamente por colegas de nuestro entorno

a los que conocemos y apreciamos. En ocasiones, sin embargo, un planteamiento ambicioso y un tanto rompedor puede ser la única forma de garantizar la supervivencia a largo plazo. Lo cierto es que, hoy en día, la literatura científica sólo existe como tal si está en lengua inglesa, si está indexada en las bases de datos bibliográficas internacionales de uso común y si está disponible en formato electrónico desde un ordenador personal o corporativo. El resto, por digna y de calidad que sea, se convierte en la llamada *literatura gris*, de difícil acceso y escasa repercusión. La repercusión de una revista es clave para mejorar su calidad, pues retroalimenta la espiral de captación de artículos originales de mérito. Los investigadores eligen para sus resultados las revistas con los mejores índices bibliométricos (el totémico y sobrevalorado *Factor de Impacto* y otros) buscando el interés científico (la máxima y más rápida difusión) y el más pragmático (el interés curricular, obedeciendo al clásico aforismo *publish or perish*). En todo ello, la disponibilidad del formato digital y la inmediatez son claves para la difusión científica en el mundo en que vivimos. Algunos, ya con un cierto número de canas, recordamos con cariño las bibliotecas de los hospitales y de las universidades como lugar obligado de paso y de contactos, plagadas de compañeros leyendo la revista del mes o revisando aquellos tomos interminables del Index Medicus, que recogían las referencias de todos los artículos de un año ordenados por tema o por autor y que eran la única forma de hacer una búsqueda bibliográfica por aquel entonces. Hoy en día, las bibliotecas se han despoblado de ese perfil de usuarios y muchas de

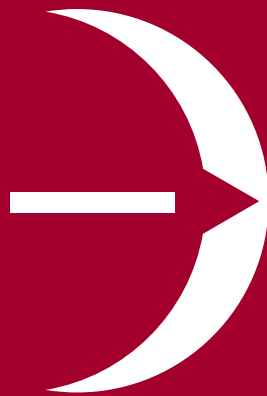
La repercusión de una revista es clave para mejorar su calidad, pues retroalimenta la espiral de captación de artículos originales de mérito

Uno piensa que si el fundador tuvo la audacia de lanzar la revista en aquellos tiempos, hoy la tendría para intentar adaptarla a los nuevos

las 25000 revistas científicas que aproximadamente existen en el mundo se están planteando publicarse sólo en formato digital, lo han decidido ya, o nacieron directamente en ese formato. El formato digital es más dinámico, su publicación no sólo es más accesible sino también mucho más rápida, no tiene la limitación de espacio del papel y permite añadir imágenes, videos, información complementaria e incluso los datos originales para que sean reanalizados por otros investigadores que, con sus comentarios y los comentarios de los revisores (que en algunas revistas empiezan a ser públicos), están cambiando el paradigma de la publicación científica. No hace falta decir que los gastos de edición sin papel y sin impresión son mucho menores. No todo son ventajas, sin embargo, con el formato exclusivo digital. Además de la pérdida del *calor del papel* para el lector, el formato electrónico obliga a buscar fuentes alternativas de financiación porque se pierden los ingresos por la publicidad entre las páginas. Más aún, si la revista opta por el formato abierto o libre, que es el preferido por los lectores (por el acceso) y los investigadores (porque al estar su trabajo mejor difundido tiene más probabilidades de ser citado), se pierden también los ingresos por suscripciones. Mantener una revista no es fácil, máxime si no forma parte de un grupo editorial de gran tamaño, como nuestra Galicia Clínica, que se mantiene gallardamente como el único órgano de difusión de una sociedad autonómica española (por lo menos en nuestra especialidad). El enorme esfuerzo de los responsables de la revista en estos años ha de ser públicamente reconocido y agradecido.

En este escenario, muchas revistas médicas de países asiáticos y europeos de habla no inglesa (incluido el nuestro) han modificado su estructura para publicarse en inglés o hacerse bilingües, con o sin una segunda cabecera o título de la revista en inglés, que no es necesariamente una traducción de la cabecera principal. En la mayoría de los casos, ello va acompañado del acceso libre a los contenidos *online*, cosa que Galicia Clínica ya ofrece y, en algunos casos, de la desaparición de la versión en papel. Para muchas de esas revistas ha sido un éxito, por lo menos en términos de presencia en las bases bibliográficas más utilizadas y posteriormente en la adquisición de “impacto”. Nos podríamos preguntar si algo parecido sería conveniente y posible con Galicia Clínica. Ello no significaría romper con la tradición. Uno piensa que si el fundador tuvo la audacia de lanzar la revista en aquellos tiempos, hoy la tendría para intentar adaptarla a los nuevos. No se trata de un desafío tremendista del tipo de “renovarse o morir” ni de hacer rápidos cambios drásticos. La versión actual es, como ya se ha dicho, encomiable y entrañable. Lo peor sería que perdiéramos lo conseguido por *thinking too big*. Hay que mantener los pies en la tierra, *por onde pisa o boi*, como solemos decir en la Galicia que orgullosamente da nombre a la publicación. Pero precisamente por la responsabilidad que hemos adquirido como sociedad científica, quizá deberíamos pensar en sentar hoy las bases para que la revista sea perdurable en el futuro.

**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 Universidade 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

Diagnostic accuracy of spider *naevi* for liver disease detection in alcoholics

Precisión diagnóstica de las arañas vasculares para detectar enfermedad hepática en alcohólicos

¹Juan Fernández-Somoza, ¹Isidro Rodríguez, ¹Santiago Tomé, ¹María Bermúdez,

²Francisco Gude, ¹Emilio Barrio, and ¹Arturo González-Quintela

Departments of ¹Internal Medicine and ²Clinical Epidemiology.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, SERGAS. Santiago de Compostela

Abstract

Introduction: Spider *naevi* are traditionally considered a sign of liver cirrhosis, particularly in patients with alcoholism. However, systematic evaluation of their diagnostic value in alcoholic patients has been scarcely performed. The aim of this study was to determine the diagnostic accuracy of the presence of spider *naevi* for liver disease detection in alcoholics using percutaneous liver biopsy as the reference standard.

Methods: Cross-sectional study of 229 alcoholics admitted to the hospital (67% males) undergoing percutaneous liver biopsy.

Results: Spiders were least prevalent in patients with fatty liver (4/104 cases, 4%). The prevalence of spiders was greater in patients with alcoholic hepatitis (15/80, 19%) than in patients with fatty liver ($P=0.002$). Prevalence was even higher in patients with cirrhosis (6/21, 29%, $P<0.001$), and was highest in patients with cirrhosis and superimposed alcoholic hepatitis (11/24, 46%, $P<0.001$). The presence of spiders had a sensitivity of 25% (95% CI 18-34%), a specificity of 95% (95% CI 90-99%), and a positive likelihood ratio of 6.6 (95% CI 2.4-18.2) for the diagnosis of severe underlying liver disease (alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, or both). The presence of spiders was associated with biological markers of liver dysfunction and with additional cutaneous stigmata (facial telangiectasia and palmar erythema).

Conclusion: The presence of spiders in an alcoholic patient strongly indicates the presence of severe underlying liver disease (liver cirrhosis and/or alcoholic hepatitis).

Key words: alcoholism; alcoholic hepatitis; cirrhosis; spider *naevi*.

Resumen

Introducción: Las arañas vasculares son consideradas tradicionalmente como un signo de cirrosis hepática, especialmente en pacientes con alcoholismo. Sin embargo, la evaluación sistemática de su valor diagnóstico en pacientes alcohólicos apenas se ha realizado. El objetivo de este estudio fue determinar la precisión diagnóstica de la presencia de arañas vasculares para la detección de enfermedad hepática en alcohólicos usando la biopsia hepática percutánea como patrón de referencia.

Métodos: Estudio transversal de 229 alcohólicos ingresados en el hospital (67% varones) sometidos a realización de biopsia hepática percutánea.

Resultados: Las arañas vasculares fueron menos prevalentes en pacientes con hígado graso (4/104 casos, 4%). La prevalencia de las arañas fue mayor en pacientes con hepatitis alcohólica (15/80, 19%) que en pacientes con hígado graso ($P=0.002$). La prevalencia fue aún mayor en los pacientes con cirrosis (6/21, 29%, $P<0.001$), y la más alta fue en pacientes con cirrosis y hepatitis alcohólica sobreañadida (11/24, 46%, $P<0.001$). La presencia de arañas tuvo una sensibilidad del 25% (IC 95% 18-34%), una especificidad del 95% (IC 95% 90-99%), y una razón de verosimilitudes de 6,6 (IC del 95%: 2,4 a 18,2) para el diagnóstico de enfermedad hepática de base grave (hepatitis alcohólica, cirrosis hepática, o ambas). La presencia de arañas se asoció con marcadores biológicos de disfunción hepática y con estigmas cutáneos adicionales (telangiectasias faciales y eritema palmar).

Conclusión: La presencia de arañas en un paciente alcohólico indica firmemente la presencia de enfermedad hepática de base grave (cirrosis hepática y/o hepatitis alcohólica).

Palabras clave: alcoholismo, hepatitis alcohólica, cirrosis, arañas vasculares.

Introduction

Frequently, clinical signs are preserved in textbooks and doctor's minds despite a lack of scientific evaluation according to evidence-based medicine^{1,2}. Spider *naevi* in alcoholics may be an example of this. Cutaneous spider *naevi*, vascular spiders, arterial spiders or spider angiomas ("spiders") are telangiectases consisting of a large arteriole with numerous radiating small vessels giving the impression of the legs of a spider³. For unknown reasons, spiders are found in the region drained by the superior vena cava, i.e. the face, neck, arms and upper torso. A small number of spiders (usually less than 3) can be found in 10 percent of the general population. They may appear in large numbers during pregnancy and usually

disappear after parturition, although some persist. They may also be seen in patients treated with estrogen and in women taking oral contraceptives³⁻⁵.

Traditionally, spiders are considered a clinical sign of chronic liver disease, particularly in patients with alcoholism. They are recognized as such in common textbooks of internal medicine⁶, hepatology^{7,8}, and dermatology⁴, as well as in clinical practice, and even by barmaids in order to diagnose liver cirrhosis in a customer⁹. However, disagreements between textbooks recommendations and actual literature are not uncommon^{1,2}. Along this line, it is noteworthy that evaluation of the value of spiders as a diagnostic test for underlying liver disease in alcoholics is scarce. Among patients with liver disease, particularly

Figure 1. Vascular spiders in an alcoholic



hepatitis C, spiders predict the presence of advanced liver fibrosis¹⁰⁻¹². In patients with cirrhosis, spiders are associated with alcoholism¹³, liver dysfunction¹³, variceal haemorrhage¹⁴, and hepatopulmonary syndrome¹⁵. Spiders predict long-term mortality in patients with alcoholic cirrhosis¹⁶. In the only study evaluating the accuracy of clinical signs in predicting the presence of liver disease in alcohol abusers, Hamberg et al.¹⁷ found that the presence of spiders was an independent predictor of cirrhosis. However, the study included only males and only a small number of patients with alcoholic hepatitis. The potential role of gender may be important because sex hormones are implicated in the pathogenesis of vascular spiders^{5,18,19}. The inclusion of patients with alcoholic hepatitis is important because it is an inflammatory disease with significant mortality and pre-cirrhotic potential^{7,8}. Furthermore, superimposed alcoholic hepatitis may complicate liver cirrhosis²⁰.

The present study aimed to investigate the value of the presence of spiders for the diagnosis of underlying liver disease in alcoholic patients using percutaneous liver biopsy as the reference standard. The study included both males and females, and patients with a diagnosis of fatty liver, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, or liver cirrhosis with superimposed alcoholic hepatitis.

Methods

Setting, patients and study design

This observational study includes a consecutive series of 256 percutaneous liver biopsies performed in heavy drinkers admitted to the Internal Medicine Department of a University Hospital. A detailed description of this series has been published elsewhere²¹. Briefly, liver biopsy was routinely offered during the study period to heavy drinkers with either biochemical or clinical signs of liver disease and no contraindication for the procedure. Exclusion criteria for participation in the study

were: (a) current hospital admission due to complications of liver disease; (b) contraindication for percutaneous liver biopsy (including massive ascites and clotting abnormalities); and (c) evidence for additional causes of liver disease (including serological evidence of either hepatitis C virus or active hepatitis B virus infection). The present study includes the 229 patients with complete data regarding the presence of spiders. Median age was 41 years (range, 19-75 years), and 153 (67%) were males. The indications for hospital admission were as follows: alcohol withdrawal syndrome in 81 cases, infection in 34 cases, evaluation of liver biochemical alterations in 28 cases, pancreatitis in 18 cases, digestive haemorrhage in 17 cases, unspecific abdominal pain in 15 cases, and miscellaneous causes in 35 cases. All patients consented to participate in the study, which was conducted according to the Helsinki declaration. The local Ethics Committee reviewed and approved the study.

Main determinations

Vascular spiders. Only typical radiating vascular lesions which blanched on pressure to the central arteriole with a pointed object and refilled again from the centre outwards were considered diagnostic of spiders (Figure 1). Vascular spiders were considered to be present when >3 of these typical lesions were present in the face, neck, arms, or upper torso. Atypical lesions were not considered and facial telangiectasia (see below) was considered separately. In a study of concordance between two independent observers using the same criterion for the presence of spiders in 30 additional alcoholic patients, the kappa index was 0.79.

Additional physical stigmata. Facial telangiectasia was considered to be present when vascular dilatations with the appearance of "paper money" skin were evident over the malar surfaces with persistent erythema²². Palmar erythema or "liver palms" was defined as an exaggerated mottling of the palms

or well-demarcated erythema over the hypothenar eminence spreading to other parts of the hand²². Parotid enlargement was considered when parotid glands were both visible and palpable.

Assessment of alcohol intake. An interviewer-administered structured questionnaire was undertaken in all patients during the first seven days of hospital admission. The questionnaire included items related to the duration of alcohol abuse (registered in years) and the average daily consumption of alcoholic beverages during the preceding six months, registered as the total number of standard drinking units (one bottle of beer, one glass of wine, or one unit of spirit, all of them approximately equivalent to 10g of alcohol).

Liver histopathology. Percutaneous liver biopsies performed during admission were examined by a single pathologist who was unaware of the presence or absence of spiders. Standard criteria were employed for the definition of fatty liver (with or without mild liver fibrosis –fibrosteatosis-), alcoholic hepatitis (liver cell ballooning degeneration or necrosis, Mallory bodies, neutrophil infiltration and fibrosis) or liver cirrhosis²³. Furthermore, cases with liver cirrhosis were divided into two categories depending on the presence or not of superimposed alcoholic hepatitis²⁰.

Statistical analyses. Sensitivity, specificity and positive likelihood ratios were calculated with their respective confidence intervals. Statistical differences between proportions were assessed by the Chi-square test with continuity correction, when needed. Mann-Whitney U-test was employed for comparison of continuous variables. For some analyses, liver steatosis (the minimal liver lesion observed, almost mandatory in heavy drinkers) was employed as the reference category. In order to assess the influence of variables which were associated with each other as well as with either alcoholic hepatitis or liver cirrhosis, two multivariate analyses (logistic regressions) were performed. The binary dependent variables were: (a) presence of cirrhosis in liver biopsy (with or without alcoholic hepatitis), and (b) presence of alcoholic hepatitis in liver biopsy (with or without cirrhosis). In these models, predictor variables (gender, duration of alcohol consumption, average daily quantity, and presence of vascular spiders) were forced to enter the equation. Age was not included in the model because of collinearity with duration of alcohol consumption. Two-tailed p-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Vascular spiders were present in 36 patients (17%). Table 1 compares alcoholic patients with and without spiders. The age distribution was similar in both groups, with a slightly higher proportion of females in the spider group. In comparison with patients with no spiders, patients with spiders showed

Table 1. Characteristics of patients with and without spiders

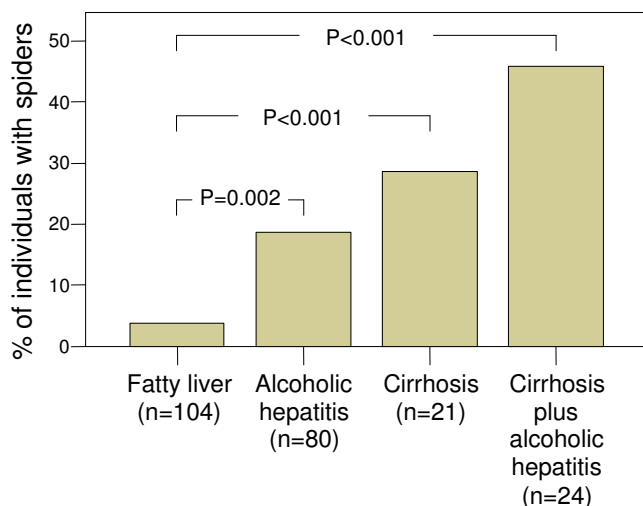
Characteristic	Patients with spiders (n= 36)	Patients without spiders (n= 193)	P-value
Age (years)	44 (25-78)	41 (19-75)	0.46
Gender (female)	16 (45)	60 (31)	0.11
Alcohol consumption			
Duration (years)	19 (9-40)	16 (4-51)	0.04
Average quantity (g/day)	220 (100->400)	175 (70->400)	0.01
Stigmata of liver disease or alcoholism			
Facial telangiectasia	31 (86)	95 (49)	<0.001
Parotid enlargement	21 (58)	66 (34)	0.006
Palmar erythema	7 (19)	9 (5)	0.001
Liver function tests			
Serum AST (U/L)	54 (12-135)	45 (8-655)	0.17
Serum GGT (U/L)	286 (26-1710)	219 (8-2480)	0.15
Serum bilirubin (mg/dL)	2.3 (0.5-51.0)	1.1 (0.2-26.3)	<0.001
Prothrombin index (%)	70 (36-100)	87 (40-100)	<0.001
Liver biopsy			
Fatty liver	4 (11)	100 (52)	<0.001
Alcoholic hepatitis	15 (42)	65 (34)	
Cirrhosis	6 (17)	15 (8)	
Cirrhosis plus alcoholic hepatitis	11 (30)	13 (6)	

Figures are medians and ranges (within parentheses) or absolute frequencies and percentages (within parentheses). Percentages were approximated to the nearest whole number

a longer history of excessive drinking and a higher average daily alcohol intake. The presence of spiders was strongly associated with the presence of additional stigmata on physical examination, including liver palms, facial telangiectasia, and parotid enlargement. Patients with spiders showed biochemical indicators of poorer liver function than patients without spiders, such as higher serum bilirubin levels and longer prothrombin times. However, there were no significant differences regarding markers of recent alcohol consumption or acute liver damage (serum GGT and AST, respectively) between patients with and without spiders (Table 1).

Patients with spiders showed a higher prevalence of severe liver injury (alcoholic hepatitis and/or cirrhosis) than patients without spiders (89% vs 48%, $P<0.001$, Table 1). The lowest prevalence of spiders was observed in patients with fatty liver. The prevalence of spiders was greater in patients with alcoholic hepatitis versus those with fatty liver. It further increased in patients with cirrhosis, and was highest in patients with cirrhosis and superimposed alcoholic hepatitis (Figure 2). After

Figure 2. Prevalence of vascular spiders in patients with the different stages of liver injury



adjusting for gender, duration of alcohol consumption, and average daily alcohol consumption, the presence of spiders was associated with liver cirrhosis (with or without alcoholic hepatitis) (OR 4.5, 95% CI 1.97-10.2, $P<0.001$), and with alcoholic hepatitis (with or without liver cirrhosis) (OR 3.6, 95% CI 1.59-8.2, $P=0.002$).

Overall, the presence of spiders had a low sensitivity for the diagnosis of severe underlying liver disease (alcoholic hepatitis and/or cirrhosis) in alcoholic patients (Table 2). In contrast, specificity was high. Accordingly, the positive predictive value of vascular spiders for the presence of severe underlying liver disease was high in this population with a high prevalence of alcoholic hepatitis and/or cirrhosis.

Discussion

Clinical manifestation of disease can be thought of as a “test” for the presence of that disease¹. We found that the presence of vascular spiders in an alcoholic patient strongly indicates a severe underlying liver disease (i.e. alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, or both). Supporting this association, the presence of spiders was associated with biochemical markers of liver dysfunction (i.e., increased serum bilirubin levels and prolonged prothrombin times). In addition, spiders were associated with

additional stigmata of liver disease such as facial telangiectasia and palmar erythema, suggesting the possibility of a common pathogenetic mechanism. Importantly, cutaneous spiders are easy to detect with a good interobserver agreement²⁴, as confirmed in the present study and therefore adding validity as a “test”.

From early comprehensive descriptions³ and commonly used textbooks^{5,7}, spiders have been most frequently associated with cirrhosis, especially of alcoholic origin. However, interest in the significance of spiders in the alcoholic patient has been limited. The only (to the best of our knowledge) systematic study included 303 consecutively hospitalized, alcohol-abusing men, who underwent liver biopsy performed irrespective of clinical and biochemical findings¹⁷. This specifically investigated the accuracy of clinical diagnosis, and found spiders to independently predict liver cirrhosis (present in 49 patients) with an odds ratio of 6.1 (95% CI, 2.1-17.9). The present analysis has several similarities and indeed we observed a similar odds ratio (4.5, 95% CI 1.97-10.2) of spiders for the diagnosis of cirrhosis. However, our study, which was performed in alcoholics with biochemical evidence of liver damage, provides additional information. First, we included both males and females. This is important because sex hormone imbalance has been proposed as a mechanism for the development of spiders^{5,18}. This hypothesis derives from the analogous presence of spiders in patients with relative estrogen excess, such as pregnancy or replacement therapy, and because estrogens have an enlarging, dilating effect on the spiral arterioles of the endometrium^{4,18}. In addition, feminization of male cirrhotic patients is a well-known phenomenon^{7,8}. The hypothesis is further supported by the finding of an increased serum estradiol/free testosterone ratio in male cirrhotic patients with spiders¹⁹, although controversy exists¹³ and additional humoral factors could be involved²⁴. In our study, there was a trend towards a higher prevalence of spiders in female than in male alcoholics, although this trend was attenuated after adjusting for underlying liver disease (data not shown). This likely reflects the increased risk of alcoholic liver disease among females, as observed in the present series²¹. Second

Table 2. Diagnostic performance of vascular spiders for liver histopathology in alcoholics

Diagnostic outcome	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Positive likelihood ratio
Alcoholic hepatitis (with or without liver cirrhosis)	25 (17-35)	92 (85-96)	72 (54-85)	59 (52-66)	3.1 (1.6-6.2)
Liver cirrhosis (with or without alcoholic hepatitis)	38 (24-53)	90 (84-93)	47 (31-64)	85 (79-90)	3.6 (2.1-6.4)
Severe liver injury (alcoholic hepatitis and/or liver cirrhosis)	25 (18-34)	96 (90-99)	89 (73-96)	52 (44-59)	6.6 (2.4-18.2)

Percentages were approximated to the nearest whole number. 95% confidence intervals are represented within parenthesis.

and most important, our study included a significant number of patients with alcoholic hepatitis (35%) in contrast to the study of Hamberg et al.¹⁷, which included only 10 patients (3%) with this diagnosis. In our cohort, an additional 10% of patients had alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis. This probably derives from the mode of selection, which included many patients with severe dependence and alcohol withdrawal syndrome, which is linked to alcoholic hepatitis²¹. The large number of patients with alcoholic hepatitis allowed for the independent analysis of its relationship with spiders. According to our results, alcoholic hepatitis *per se* is associated with spiders, and alcoholic hepatitis superimposed on liver cirrhosis represents the group with the highest prevalence of spiders. Thus, the presence of spiders in an alcoholic patient not only indicates underlying liver cirrhosis, but may also indicate the presence of alcoholic hepatitis. According to evidence-based medicine²⁶, and considering alcoholic hepatitis and liver cirrhosis altogether, these results indicate that the presence of spiders may be a good indicator of severe underlying liver disease in the alcoholic patient.

The study has some limitations. The diagnostic accuracy of a given test can only be evaluated with a specific reference to the population in question. Particularly, predictive values are very dependent on the prevalence of the outcome considered. In addition, the sensitivity of a test is often higher in studies with a higher proportion of patients with more advanced stages of the disease²⁷. Along this line, it should be noted that the study population consisted of in-hospital patients with a long history of heavy alcohol intake and without a history or evidence of overt liver disease. Unfortunately, neither the total number nor the size of spiders was recorded in this study, precluding more in-depth analyses of their association with liver disease. Finally, it should be noted that hepatitis C virus antibodies were not systematically determined in the studied patients, although their prevalence in alcoholics from our area is very low²⁸.

Outward and visible signs of internal disease have been fundamental to the art and science of medicine from ancient times^{2,3}. Liver biopsy, the gold standard for the diagnosis of liver disease in alcoholism, is an invasive procedure. Updating and enhancing the literature on bedside diagnosis by systematic analysis of their accuracy may aid the physicians in clarifying the role of these signs in current practice and preventing patients from unwarranted testing². Our data suggest that, in clinical practice, the presence of >3 spiders in heavy drinkers admitted to the hospital is indicative of severe underlying liver disease (alcoholic hepatitis and/or cirrhosis).

Acknowledgement

The study was supported by a grant from the *Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia*, Spain (No. XUGA 90204A91).

References

- Richardson WS, Wilson MC. Textbook descriptions of disease--where's the beef? *Evid Based Med* 2002;7:100-2.
- Babu AN, Kymes SM, Carpenter Fryer SM. Eponyms and the diagnosis of aortic regurgitation: what says the evidence? *Ann Intern Med* 2003;138:736-42.
- Bean WB. The cutaneous arterial spider: a survey. *Medicine* 1945;24:243-332.
- Graham-Brown RAC, Sarkany I. The hepatobiliary system and the skin. In Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (5th Edition) McGraw-Hill, New York, 1999, 1918-29.
- Sherlock S. Spiders and capillaries. *Hepatology* 1989;10:388-9.
- Ghany M, Hoofnagle JH. Approach to the patient with liver disease. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th Edition) McGraw-Hill, New York, 2008, 1918-26.
- Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the liver*, 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA, 2007.
- Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and the biliary system* (10th Edition). Blackwell Science, Oxford UK, 1997.
- Woeber K. The skin in diagnosis of alcoholism. *Ann NY Acad Sci* 1975;252:292-5.
- Gordon A, Bailey MJ, Gibson PR, Roberts SK. Comprehensive clinical assessment improves the accuracy of predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:825-32.
- Niederer C, Lange S, Fruhauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int* 2008;28:659-66.
- Romagnuolo J, Andrews CN, Bain VG, Bonacini M, Cotler SJ, Ma M, et al. Simple clinical variables predict liver histology in hepatitis C: prospective validation of a clinical prediction model. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1365-71.
- Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:520-3.
- Foutch PG, Sullivan JA, Gaines JA, Sanowski RA. Cutaneous vascular spiders in cirrhotic patients: correlation with hemorrhage from esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1988;83:723-6.
- Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:651-7.
- Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983;3:896-905.
- Hamberg KJ, Carstensen B, Sorensen TI, Eghoje K. Accuracy of clinical diagnosis of cirrhosis among alcohol-abusing men. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1295-301.
- Beranek JT. Histogenesis of vascular spiders. *Hepatology* 1990;11:328-9.
- Pirovino M, Linder R, Boss C, Kochli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* 1988;66:298-302.
- Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210-6.
- Barrio E, Tomé S, Rodríguez I, Gude F, Sánchez-Leira J, Pérez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:131-6.
- Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1-16.
- Baptista A, Bianchi L, de Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, et al. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981;1:707-11.
- Espinoza P, Ducot B, Pelletier G, Attali P, Buffet C, David B, et al. Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1987;32:244-7.
- Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Lu RH, Lee WP, Chao Y, et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor. *World J Gastroenterol* 2003;9:2832-5.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703-7.
- Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Eng J Med* 1978;299:926-30.
- Gonzalez-Quintela A, Alende R, Aguilera A, Tomé S, Gude F, Pérez-Becerra E, et al. Hepatitis C virus antibodies in alcoholic patients. *Rev Clin Esp* 1995;195:367-72.

El certificado médico de defunción

Medical certificate of death

R. Bugarín González, B. Seoane Díaz.

Miembros de la Junta Directiva del Colegio Oficial de Médicos de A Coruña

La palabra “certificar” viene del latín *certificare* y quiere decir asegurar, afirmar, dar por cierto algo. Así, un certificado o certificación es un documento en el que se asegura la verdad, se da fe, de un hecho y, en nuestro contexto, hace referencia al estado de salud o de enfermedad de una persona. Por tanto, en su redacción deben constar únicamente datos objetivos, caso que no ocurre, por ejemplo, en los informes médicos en los que sí se pueden incluir argumentos valorativos o especulativos (aunque no arbitrarios sino debidamente razonados) como cuando se redactan los epígrafes referentes a “comentarios”, “juicio clínico” o “impresión clínica”.

En consecuencia, podemos decir que un certificado médico de defunción (CMD) es un documento, que sólo puede ser elaborado por un médico, en el que se da fe de la muerte de un ser humano.

En él, además, también se informa de la cadena de causas que produjo dicha muerte. Este proceso se determina o deduce con la misma sistemática que la mayor parte de los actos clínicos: a través de la historia clínica y de la exploración física. El diagnóstico de la causa o causas de la muerte es pues, con carácter general, un diagnóstico de presunción dado que no es necesaria la confirmación a través del *gold standard* que sería la autopsia. El diagnóstico de certeza se reserva para determinadas situaciones especiales como veremos en el desarrollo de este artículo.

Esto es importante tenerlo en cuenta ya que podría darse el caso de que cometamos un error diagnóstico (se da por supuesto que nos referimos a la causa, no al diagnóstico de la muerte en sí) lo cual no debería ser un motivo de preocupación si hemos sido rigurosos y sistemáticos en la elaboración de dicha hipótesis aunque posteriormente se demostrara errónea. En efecto, existe unanimidad en que es altamente improbable que se persiga judicialmente a algún médico que, de buena fe y con una actuación metódica, certifique como natural una muerte que no lo sea^{1,2}.

¿En qué impreso se certifica?

El nuevo CMD entró en vigor en 2009 y consiste en un impreso que unifica el certificado médico y el boletín estadístico de defunción. Esta actualización fue realizada por la Organización Médica Colegial y el Instituto Nacional de Estadística tras consulta a los Ministerios de Justicia y de Sanidad¹. Cumple con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud³.

El CMD tiene una doble función. Por un lado, documentar la muerte en el Registro Civil lo que hace posible la inhumación o incineración y, por otro, servir como soporte para las estadísticas de mortalidad. Por razones obvias, es de extraordinaria importancia la fiabilidad de dichos datos ya que tienen múltiples aplicaciones⁴. Así por ejemplo, permiten monitorizar los principales problemas de salud por los que muere la población, información de enorme utilidad para la planificación sanitaria. También se utilizan para realizar la vigilancia epidemiológica de alguna enfermedad. Asimismo, son imprescindibles para evaluar la calidad de la asistencia sanitaria de un servicio de salud. Por eso, es fácil entender que la incorrecta declaración de las causas de defunción repercutirá en las estadísticas de mortalidad ya que no reflejarán la realidad de las causas de muerte y esto tiene importantes implicaciones en diversos ámbitos sanitarios.

¿Cuándo se debe cubrir el CMD?

El médico asistencial debe cubrir el CMD, exclusivamente, en los casos de muerte natural y debe abstenerse ante la sospecha o posibilidad de un origen artificial. Por tanto, es imprescindible tener en cuenta estos conceptos⁵:

Muerte natural. Aquella que tiene un origen interno. Es decir, la causa se originó “dentro del propio cuerpo”. Hay que matizar que las muertes de etiología infecciosa también se consideran naturales aunque hay excepciones como podrían ser el tétanos secundario a una herida adquirida en un accidente de trabajo o el VIH contagiado tras una agresión con una jeringuilla.

Muerte violenta. La que tiene un origen exógeno. La causa que la motivó puede ser accidental o intencional y ésta, a su vez, suicida o criminal. Desde el punto de vista de la temporalidad, suele ser inmediata si bien, más raramente ocurre de forma retardada, es decir, diferida. Así por ejemplo, una fractura abierta debida a un accidente puede provocar, como secuela, una osteomielitis crónica y, bastante tiempo después, un shock séptico que conduzca a la muerte.

Muerte sospechosa de criminalidad. Es realmente un cajón de sastre. Se consideran aquí situaciones de diversa índole en las que, si bien externamente no hay signos de violencia, no hay datos que nos permitan conocer cuál ha sido la causa de la defunción. Dentro de este grupo se incluyen las muertes súbitas, las muertes sin asistencia médica y las muertes en el curso de un proceso clínico de evolución atípica. Por razones

obvias, no podemos certificar en estos casos. Tampoco se debe hacerlo en muertes con posible responsabilidad médica (mala praxis) y en muertes de personas privadas de libertad^{6,7}.

¿Quién debe cubrir el CMD?

Son ya clásicas las reticencias de los médicos a firmar los CMD. En ocasiones subyace el temor de que se le pase por alto un homicidio. Con frecuencia alegan, como motivo, que no conocen al paciente y que esta labor compete exclusivamente al médico de cabecera. Sin embargo, el Reglamento del Registro Civil⁸ dice textualmente en su artículo 274 que “el facultativo que haya asistido al difunto en su última enfermedad o cualquier otro que reconozca el cadáver enviará inmediatamente al Registro el parte de defunción”. Por tanto, aun siendo reiterativos, vale la pena insistir en que, según este precepto, el CMD no tiene por qué firmarlo el médico que mejor conoce la historia clínica del paciente. Ni tan siquiera aquel que lo atendió en la enfermedad que le produjo la muerte sino que puede hacerlo cualquier médico que tenga la posibilidad de explorar el cadáver. La Declaración realizada por la Organización Médica Colegial sobre las Peculiaridades del certificado médico de defunción⁹ recomienda que dicho documento ha de extenderlo el médico que asistió al paciente durante el proceso que le condujo a la muerte, o el que estuvo presente en los últimos momentos, o el que lo atendió en su última enfermedad. Sólo en último caso, podrá redactarlo cualquier otro médico que haya reconocido el cadáver y pueda reconstruir fiablemente los mecanismos de muerte.

Por ello, a nuestro parecer, se puede decir que cualquier médico puede certificar una defunción siempre que se den todas y cada una de las siguientes tres premisas:

1. Tener la posibilidad de conocer los antecedentes patológicos del paciente.
2. Poder averiguar los pormenores del cuadro clínico que condujo a la muerte.
3. Poder realizar una exploración física del cadáver.

El conocimiento de los antecedentes del paciente se podrá obtener a través de informes clínicos o de la historia clínica electrónica.

La obtención de información del cuadro clínico que precedió a la muerte depende de cada caso en particular. Desde simplemente el interrogatorio a los allegados, cuando no se asistió en vida al paciente, o bien mediante datos averiguados a través de la anamnesis, exploración física e incluso de pruebas complementarias, cuando sí se tuvo la oportunidad de hacerlo. También puede ser útil recabar información a través de contacto telefónico con otros colegas, como por ejemplo con el médico de cabecera del fallecido.

La exploración física del cadáver deberá ser metódica y riguro-

sa. Irá encaminada a buscar signos que nos permitan explicar la causa de la muerte (así por ejemplo una trombosis venosa profunda, en una pierna, nos orientaría como causa a una embolia pulmonar) y, sobre todo, para descartar la existencia de indicios que nos hagan pensar en un origen violento.

En este sentido, hay que tener en cuenta algunas particularidades. Los pacientes de edad avanzada, con frecuencia sufren cierto grado de púrpura senil y, si además están a tratamiento con corticoides, antiagregantes o anticoagulantes orales, son frecuentes las equimosis en los antebrazos sin que ello signifique un origen violento¹⁰. Tampoco debe confundirnos la herida en el cuero cabelludo producida por la caída tras una crisis epiléptica de un paciente que sufre un tumor cerebral. También es importante que el médico asistencial tenga habilidades para distinguir entre un hematoma y una lividez cadavérica⁵. Las livideces se producen al cesar la circulación lo que hace que la sangre se desplace a las partes declives debido a la fuerza de la gravedad. Tienden a la confluencia excepto en las zonas de apoyo. Aparecen a las 2-4 horas de la muerte, inicialmente se desvanecen a la vitropresión pero dejan de desaparecer con esta exploración cuando adquieren su máxima expresión en torno a las 12 horas. En la tabla 1 se recogen signos de alarma que nos pueden hacer sospechar que la muerte fue de origen violento.

Tabla 1. Signos de alarma

Excoriaciones alrededor de los labios, boca o cuello (pueden indicar intento de sofocación)
Hematomas en la cara interna de los labios (intento de sofocación)
Petequias en la conjuntiva o en la esclera (homicidio por asfixia), no confundir con la mancha de Sommer-Larcher (fenómeno cadavérico)
Ojos de mapache o hematoma en antifaz (fractura de la base del cráneo)
Hematoma en el mastoideo o signo de Battle (fractura de la base del cráneo)
Hongo de espuma en las fosas nasales y en la boca (puede estar en relación con una intoxicación por heroína o con una inmersión) (también puede ocurrir en muertes naturales como el edema agudo de pulmón)
Lesiones de defensa (hematomas en el borde interno de los antebrazos y en las manos)

Fuente: modificado de Subirana (5)

Queda por tanto claro que existe una obligación legal de certificar y este deber no sólo compete al médico de cabecera sino que también se extiende a los médicos de urgencias, ya sea de las ambulancias medicalizadas del 061, como de los PAC o de los servicios de urgencias hospitalarios y, por supuesto, a los médicos de servicios hospitalarios cuando se trate de personas ingresadas.

Además, también existe un deber ético. Muchas veces la inhibición del facultativo, fundamentalmente los fines de semana, alegando, como vimos, que no tuvo relación profesional previa con el fallecido o bien por un miedo infundado a cometer un error, genera que la muerte se convierta en judicial y sea obligatoria la autopsia. Esto provoca un sufrimiento innecesario a los familiares con una importante carga de angustia. Es prioritario que contribuyamos a la humanización y a la creación de un adecuado clima emocional en tales situaciones. Por eso, coincidimos con Monsó¹¹ cuando dice que “si legalmente puedo, éticamente debo”.

El Código de Deontología Médica de la Organización Médica Colegial¹², en el artículo 36.6 recoge que aunque el médico que haya tenido la mayor carga asistencial sobre el paciente es el que tiene la mayor responsabilidad ética de cumplimentar el certificado de defunción en todos sus apartados, no es deontológicamente aceptable rehuir el compromiso de certificarla cuando se produce si se ha presenciado la misma, se conoce al paciente o se tiene a disposición la historia clínica. Cuando la defunción tiene lugar en un paciente ingresado en un centro sanitario o sociosanitario, salvo en raras excepciones, la certificación no suele plantear problemas. Las dificultades ocurren cuando el óbito se produce en el ámbito comunitario. Nos parece muy interesante el Acuerdo de Colaboración realizado entre el Departamento de Justicia y el Servicio Vasco de Salud¹³ ya que establece un protocolo que puede servir de gran ayuda para contribuir a disipar los “temores” de los profesionales. Consideramos que está muy bien sistematizado por lo que sería deseable que se realizaran iniciativas similares en otras Comunidades. En primer lugar delimita las competencias de cada institución: el servicio de salud se deberá encargar del CMD de todas las muertes excepto de las violentas o sospechosas de criminalidad que dependerán del Instituto Vasco de Medicina Legal. Así, ante un fallecimiento en el medio extrahospitalario, el médico asistencial (ya sea de PAC o del servicio de emergencias) debe realizar una inspección externa del cadáver para descartar lesiones compatibles con violencia, averiguar los antecedentes patológicos y los síntomas previos a la muerte y observar las circunstancias del entorno (ambiente sospechoso). Incluso recomienda que se tenga en cuenta la edad del fallecido. Si la impresión es que se trata de una muerte natural y existe la posibilidad de contactar con el médico de familia en las siguientes 24 horas, se le remitirá el informe asistencial de urgencias para que sea éste el que certifique la muerte. Si, en ese tiempo, no va a ser posible el contacto con el médico de familia por ser fin de semana o día festivo, el CMD lo cubrirá el propio médico que ha confirmado el éxitus. Incluso explicita que ante el fallecimiento de un paciente anciano en el que no haya indicios de muerte violenta o sospechosa de criminalidad y no

existiesen antecedentes clínicos, se procederá a firmar el CMD indicando, si procede, senilidad. Por ello, tras la confirmación de la muerte por parte de un facultativo y excluida de forma razonable la muerte violenta o sospechosa de criminalidad, el cadáver podrá ser movilizadado y trasladado a la funeraria.

Este Acuerdo, también establece indicaciones ante los pacientes fallecidos en servicios de urgencias hospitalarias. En las muertes naturales que fallecen en dicho servicio será el médico de urgencias el que certifique mientras que en los que ingresan ya cadáver, el CMD lo extenderá el médico que ha realizado la asistencia con la información recibida por familiares, por informes médicos previos o con la obtenida a través de la historia clínica informatizada.

En Madrid se elaboró un documento similar enfocado básicamente a la emisión de certificados de defunción por parte de los médicos del SUMMA112. En él se recoge una declaración que dice textualmente que, en la emisión de los certificados de defunción, no es exigible a dichos facultativos una infalibilidad absoluta en cuanto a la determinación de las causas del fallecimiento, siempre que se entiendan dichas causas como naturales¹⁴.

También creemos que es interesante la aportación que se hace desde la página web de la Consejería de Sanidad y Política Social de Murcia¹⁵. Una vez descartada la muerte violenta o sospechosa de criminalidad, puede ocurrir que el médico interviniente, con todos los datos disponibles, no sea capaz de llegar a una decisión adecuada para construir un criterio de causa de muerte que le sirva de esquema y así certificar. En cuyo caso recomienda dos alternativas: si se considera importante aclarar la duda clínica o epidemiológica debe solicitar una autopsia clínica al hospital de referencia. Por el contrario, si la duda no es relevante, el médico asistencial debe firmar la defunción como muerte natural utilizando como causa la más lógica dentro de los datos que haya podido obtener del fallecimiento.

Un último matiz, el artículo 274 del Reglamento del Registro Civil, al que antes aludimos⁸, incluye dentro de los datos identificativos del facultativo que suscribe, el número de colegiación por lo que entendemos que, según esta normativa, es imprescindible estar colegiado para poder cumplimentar un CMD.

¿Cómo se debe cubrir el CMD?

Nuestro modelo de certificación sigue las directrices de la Organización Mundial de la Salud⁹. Así, debe existir una secuencia lógica, fisiopatológica, y por tanto también temporal, de la concatenación de causas que condujeron a la muerte, de tal manera que la más cercana es la denominada causa inmediata que será consecuencia de una o unas causas intermedias y ésta o éstas, a su vez, estarán motivadas por una causa inicial o fundamental. Asimismo, pueden existir otros

procesos que, si bien no están dentro de la cadena etiológica, forman parte de los antecedentes patológicos del fallecido y, por tanto, podrían haber contribuido de alguna manera al referido deceso. Por tanto, el médico certificador tiene que explicitar las causas concretas con los siguientes criterios:

- Causa inmediata de la defunción: enfermedad o estado patológico que produjo la muerte directamente. Es importante tener en cuenta que no se trata de indicar las maneras de morir sino la enfermedad, el traumatismo o la complicación causante del fallecimiento. Así el paro cardíaco es una manera de morir y por tanto debe evitarse su mención como causa.
- Causa o causas intermedias: son los estados morbosos que conducen a la causa inmediata y que son consecuencia de la causa fundamental. Lógicamente, no tienen por qué existir siempre.
- Causa inicial o fundamental: es la enfermedad o lesión que inició los hechos anteriormente mencionados que condujeron a la muerte. Se anotará únicamente una causa. A partir de aquí, el organismo responsable de la estadística, elegirá, teniendo en cuenta la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, la causa básica de la defunción y será ésta la que se tenga en cuenta a efectos estadísticos.
- Otros procesos: se trata de otros estados patológicos significativos que contribuyeron a la muerte, pero no están relacionados con la enfermedad o estado patológico que la produjo.

Al lado de cada uno de los estados patológicos inscritos en el CMD se reserva espacio para indicar el intervalo entre el presunto comienzo de la enfermedad y la fecha de la defunción. Este intervalo se anotará aunque sólo se conozca aproximadamente. En el impreso se facilitan cuatro unidades de tiempo (horas, días, meses y años) que son mutuamente excluyentes, es decir, hay que expresar el período en una única unidad de tiempo.

Una de las novedades del actual impreso de certificación es que incluye epígrafes para obtener información sobre si el óbito ha sido consecuencia diferida de un accidente de tráfico o laboral. Según Cicera y Segura¹ esto puede generar al médico certificador dudas sobre la repercusión legal de su indicación ya que hay que tener en cuenta que toda defunción a consecuencia diferida de accidente es objeto del ámbito judicial.

En contraposición al anterior modelo de CMD, el impreso actual solamente recoge como forma de corroborar la identidad del cadáver, la identificación a través de un documento ya sea éste el DNI, el pasaporte o la tarjeta de residencia. Sin embargo, sigue vigente el artículo 274 del Reglamento del Registro Civil que admite otras dos fórmulas ya sea porque el fallecido es conocido de ciencia propia por el certificador o bien acreditada y, en este supuesto, se deben aportar, además, menciones de identidad de la persona que lo acredita, la cual también firmará el documento.

Tabla 2. Decálogo a tener en cuenta al certificar una defunción

- | |
|--|
| 1. Utilizar mayúsculas y preferentemente bolígrafo de tinta negra |
| 2. Utilizar información real |
| 3. Evitar abreviaturas, siglas y signos ortográficos, distintos de la coma |
| 4. Describir la secuencia lógica de patologías |
| 5. Certificar una única causa fundamental |
| 6. Certificar enfermedades y síndromes sin ambigüedades |
| 7. Evitar certificar entidades mal definidas como causa fundamental |
| 8. Evitar certificar signos y síntomas |
| 9. Evitar al máximo certificar mecanismos (diagnósticos) de muerte |
| 10. Cumplimentar personalmente el Certificado Médico de Defunción |

Fuente: www.certificaweb.es¹⁷

En determinados pacientes pluripatológicos puede ser complicado determinar cuál fue la causa fundamental. Como sólo se puede hacer constar una única causa, queda a criterio del clínico la elección de aquella que sea la más plausible.

Son numerosas las publicaciones que advierten del uso erróneo de “paro cardíaco” o “parada cardio-respiratoria” en los CMD. Raba y col¹⁶ consideran que posiblemente este hecho se deba a un conjunto de factores. Es más complicado conocer la causa inmediata de la muerte que la fundamental. Además, es menos importante la primera ya que la que se va a tener en cuenta, a efectos estadísticos, es la segunda. Esto hace que, con frecuencia, se utilice el término “paro” o “parada” como si fuera un comodín. Por otra parte, estos mismos autores señalan que también puede deberse a una deficiente formación en medicina legal que lleva a confundir las causas de la muerte con los mecanismos.

En ocasiones el facultativo debe decidir donde acota la temporalidad de la concatenación de causas. Así, un paciente de 78 años, fumador desde la adolescencia, diagnosticado en la edad media de una bronquitis crónica obstructiva que sufre una neumonía y muere, puede seleccionar como causa inicial o fundamental el tabaquismo o bien la enfermedad pulmonar de base y en ambos casos el CMD estará bien cumplimentado, independientemente de que el estadístico, posteriormente, seleccione como causa básica la bronquitis crónica obstructiva ya que las normas de codificación dan prioridad a la enfermedad respiratoria⁴.

También puede ocurrir que la implicación etiológica de un evento sobre otro no esté perfectamente establecida. A modo de ejemplo, un individuo, diabético desde hace bastantes años, que sufre una cardiopatía isquémica y muere como consecuencia de un infarto agudo de miocardio, la certificación podría partir, como causa inicial o fundamental, de la cardiopatía isquémica o de la diabetes⁴.

Por último, es importante insistir en que en la cumplimentación del CMD se deben tener en cuenta una serie de recomendaciones para asegurar la calidad de los registros. Así, por ejemplo, para facilitar el reconocimiento óptico de caracteres, es recomendable que se escriba con letras mayúsculas y preferentemente con un bolígrafo de tinta negra. Por supuesto, se deben evitar símbolos y abreviaturas que puedan dificultar su lectura. También se aconseja evitar las interrogaciones sustituyéndolas con términos como por ejemplo “probable”. Estas y otras recomendaciones se han recogido en forma de “Decálogo” (tabla 2) en la página web elaborada por el Ministerio de Sanidad, la Organización Médica Colegial, el Instituto Nacional de Estadística y algunas Comunidades Autónomas, entre ellas la gallega¹⁷.

Bibliografía

1. Cicera L, Segura A. Documentos médicos de la defunción actualizados: certificado médico de defunción y boletín estadístico de parto. *Aten Primaria*. 2010; 42: 431-437.
2. Barbería E, Xifró A, Martín-Fumadó C, Arimany J. Consideraciones sobre la emisión del certificado médico de defunción. *Aten Primaria*. 2013; 45: 396-397.
3. Organización Mundial de la Salud. Certificación Médica de Causa de Defunción. Instrucciones para los médicos sobre el empleo del Modelo Internacional del Certificado Médico de Causa de Defunción. Ginebra: OMS; 1980. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/924356062X.pdf> [Fecha de acceso: 19/10/2013]
4. Borrel C, Martos D. Cómo cumplimentar correctamente un boletín estadístico de defunción. *FMC*; 2002; 9: 383-392.
5. Subirana M. Cuándo sospechar que una muerte no es natural. *FMC*. 2012; 19: 402-410.
6. Delgado G, Vila M. Consideraciones en la certificación de la muerte. *Jano*. 2009; 1742: 37-39.
7. Salla RM. Certificados médicos de defunción. En: *Semfyc. Guía de Actuación en Atención Primaria*. 4ª edición. Barcelona: Semfyc ediciones; 2011. p. 1510-1514.
8. Reglamento del Registro Civil. Decreto de 14 de noviembre de 1958, BOE del 11 de diciembre. (Actualización en el BOE de 19 de septiembre de 1986). Disponible en: www.mjusticia.gob.es [Fecha de acceso: 23/10/2013]
9. OMC. Declaración sobre las cualidades del certificado médico y sobre sus diferencias con los partes y los informes médicos. Peculiaridades del certificado médico de defunción; 2007. Disponible en: www.cgcom.es/sites/default/files/07_01_26_certificados_0.pdf [Fecha de acceso: 23/10/2013]
10. Casas J, Solé J. La púrpura en la visita de atención primaria. *AMF*. 2011; 7: 635-641.
11. Monsó C. ¿Firmo el certificado de defunción? Legalidad y ética. *Aten Primaria*. 2012; 44: 20-22.
12. Organización Médica Colegial de España. Código de Deontología Médica. Guía de Ética Médica. Organización Médica Colegial de España; 2011.
13. Acuerdo de colaboración entre el Departamento de Justicia, Empleo y Seguridad Social a través de la dirección de relaciones con la Administración de Justicia y de Osakidetza a través de las direcciones de emergencias, de urgencias hospitalarias y extrahospitalarias de Osakidetza. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/264565-ACUERDO.pdf>. [Fecha de acceso: 24/10/2013]
14. Procedimiento de actuación para la emisión de certificados y partes de defunción en el Servicio de Urgencias de la Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://www.icomem.es/verDocumento.ashx?Id=831> [Fecha de acceso: 26/10/2013]
15. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Información jurídico-legal. 7. ¿Muerte judicial? Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=149757&idsec=3714&expand=1> [Fecha de acceso: 25/10/2013]
16. Raba S, Villa M, Royano M, Ortiz I, Solar A, Díez A. Errores en la cumplimentación de los certificados médicos de defunción: la parada cardio-respiratoria como causa inmediata de muerte y sus consecuencias. *Revista de la SEMG*. 2004; 65: 349-353.
17. Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Conselleria de Sanidade da Xunta de Galicia, Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia, Instituto de Salud del Gobierno Vasco, Organización Médica Colegial, Instituto Nacional de Estadística. Certifica. Disponible en: certificaweb.es [Fecha de acceso: 26/10/2013]

Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes

Multi-drug resistant organisms infection/colonization

Elena Rodríguez Camacho¹, Bárbara Díaz García²

¹Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña.

²Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias. Hospital Comarcal de Barbanza. SERGAS. Riveira.

Resumen

Una infección/colonización nosocomial es la contraída en un hospital por un paciente internado por razón distinta de esa infección/colonización. Si dicha infección/colonización se produce por un germen multirresistente (GMR) el pronóstico empeora, ya que la misma se asocia a más morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento. Un GMR se caracteriza por presentar resistencia a dos o más grupos antimicrobianos habitualmente utilizados en el tratamiento de las infecciones.

El uso generalizado de antimicrobianos para tratamiento o profilaxis es el principal factor desencadenante de resistencia.

Es esencial realizar un adecuado control y aislamiento de los pacientes infectados/colonizados por GMR mediante medidas universales y específicas que incluyan según proceda higiene de manos, uso de guantes, bata y mascarillas.

Se deben recoger las muestras en el medio de transporte adecuado según el microorganismo sospechoso de la infección/colonización.

Para poder finalizar el aislamiento del paciente se realizará un tratamiento descolonizador con frotis de control hasta conseguir resultados negativos en varios cultivos.

Es muy importante informar al paciente adecuadamente y tener en cuenta que la infección/colonización por GMR no debe impedir la realización de técnicas diagnósticas o terapéuticas.

Palabras clave: Infección. Colonización. Gérmenes multirresistentes. Aislamiento. Tratamiento descolonizador.

Abstract

A hospital-acquire infection, also known as nosocomial infection/colonization refers to the one contracted by any patient admitted in a hospital setting for treatment of other conditions. If the infection / colonization is caused by a multi-drug resistant organism (MDRO) the prognosis worsens, due to a higher morbidity, mortality and cost of treatment. A MDRO is characterized by resistance to two or more antimicrobials currently used in the treatment of infections.

The widespread use of antimicrobials for treatment or prophylaxis is the main trigger of resistance.

Adequate control and isolation its essential for patients infected / colonized by MDRO, by using universal and specific measures including hand hygiene, use of gloves, gowns and masks.

Samples must be collected in an appropriate transport medium according to the microorganism suspected to be the cause of the infection / colonization.

To end patient's isolation the appropriate treatment is necessary plus a number of negative smear samples.

It is very important to inform the patient properly and bear in mind that the infection / colonization with MDRO should not prevent any diagnostic or therapeutic techniques.

Keywords: Infection. Colonization. Multi-drug resistant organism. Isolation. Decolonization treatment.

1. Infección/colonización nosocomial

Una infección/colonización nosocomial es la que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección/colonización no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado¹.

Las infecciones/colonizaciones contraídas en los propios centros de atención sanitaria están entre las principales causas de defunción y de aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados.

Las infecciones/colonizaciones nosocomiales incrementan los costes económicos de la asistencia sanitaria, fundamentalmente porque generan estancias prolongadas que conllevan un aumento tanto de los costes directos para los pacientes o la administración, como de los indirectos por causa del trabajo perdido. Además precisan un mayor uso de medicamentos, necesidad de aislamiento y la realización de más estudios de laboratorio y otros con fines de diagnóstico que también elevan los costes.

La tabla 1 recoge los principales factores de riesgo para contraer una infección o colonización nosocomial.

La transmisión de un agente desde una fuente infectiva a un huésped susceptible depende, en parte, de las características de los microorganismos, incluso la resistencia a los antimicrobianos, la virulencia intrínseca y la cantidad de material infeccioso (inóculo)².

Las infecciones/colonizaciones pueden ser causadas por un microorganismo transmitido de otra persona en el hospital (cruzadas) o por la propia flora del paciente (endógenas). Las infecciones/colonizaciones por algunos microorganismos pue-

Tabla 1. Factores de riesgo de infección/colonización nosocomial

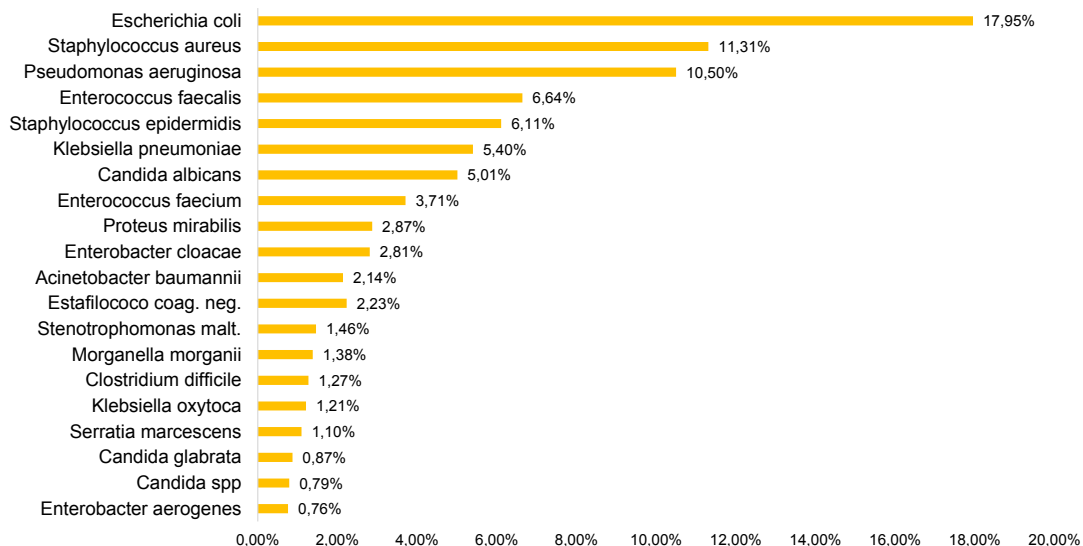
Immunodepresión
Procedimientos médicos
Técnicas invasivas
Edad avanzada de los pacientes
Aumento de enfermedades crónicas
Medidas de higiene que no alcanzan el nivel necesario
Uso inadecuado de antibióticos

Correspondencia: barbaradiazgarcia@hotmail.com

Como citar este artículo: Rodríguez Camacho E, Díaz García B. Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes. Galicia Clin 2014; 75 (1): 17-21

Recibido: 11/9/2013; Aceptado: 10/12/2013

Figura 1. Patógenos más prevalentes en las infecciones nosocomiales. Distribución porcentual. EPINE 2012



den ser transmitidas por un objeto inanimado o por sustancias recién contaminadas provenientes de otro foco humano de infecciones/colonizaciones (ambiental).

2. Gérmenes multirresistentes (GMR)

Se considera un germen multirresistente (GMR) aquel que es resistente a dos o más grupos antimicrobianos, habitualmente utilizados en el tratamiento de las infecciones y que esta resistencia tenga relevancia clínica, pudiendo existir algunas excepciones.

La resistencia a dicho tratamiento aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados en el cromosoma o por diversos elementos móviles que favorecen la aparición de brotes y añaden mayor gravedad al problema; se reduce la proliferación de microorganismos en la flora humana normal sensibles al medicamento administrado, pero las cepas resistentes persisten y pueden llegar a ser endémicas en el hospital.

El uso generalizado de antimicrobianos para tratamiento o profilaxis (incluso de aplicación tópica) es el principal factor determinante de resistencia. Con la mayor intensificación del uso de un agente antimicrobiano, a la larga surgirán bacterias resistentes a ese producto, que pueden propagarse en el establecimiento de atención de salud.

Según los últimos datos publicados del estudio EPINE³ (Estudio Prevalencia Infección Nosocomial en España) del año 2012, existe un 7,61% de prevalencia global en España de pacientes con infección nosocomial. Se constata un marcado aumento de infecciones quirúrgicas y bacteriemias, disminuyendo las infecciones urinarias y respiratorias.

La figura 1 muestra los patógenos más prevalentes en las infecciones nosocomiales³.

A pesar de que el *Escherichia coli* es el patógeno más prevalente, sigue sin existir consenso en cuanto a sus medidas de control, ya que difícilmente se transmite de paciente a paciente, por lo que lo importante en estos casos es implementar el uso correcto de antibióticos más que las estrategias de aislamiento. No obstante, lo correcto sería aplicar en conjunto ambas medidas adaptándolas a la epidemiología de cada centro^{4,5}.

2.1. Medidas de control y aislamiento en pacientes colonizados/infectados por GMR

En el momento actual las recomendaciones de aislamiento, según la Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, se establecen para los siguientes gérmenes causantes de infecciones/colonizaciones⁶:

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR).
- *Enterococcus sp* resistente a vancomicina (ERV).
- *Acinetobacter baumannii* multirresistente, sólo sensible a colistina y/u otra familia de antibióticos.
- *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, sólo sensible a colistina y/u otra familia de antibióticos.
- *Stenotrophomona*, todos los casos aislados en Unidades de Cuidados Intensivos o Reanimación.

Es importante informar correctamente al paciente del proceso, especialmente explicándole que podrá desarrollar su actividad diaria habitual (en cuanto a lo que corresponde a su colonización/infección) ya que no existe riesgo de infección para los familiares inmunocompetentes o para los contactos fuera del hospital.

Figura 2. 5 Momentos de Higiene de Manos



En caso de conocerse la colonización/infección del paciente por algún GMR deberán llevarse a cabo tanto las Precauciones Universales⁷ como las medidas específicas para impedir la transmisión por contacto de la piel, material orgánico o un objeto contaminado del entorno del paciente con la piel de personas susceptibles de contaminarse^{2,6,8,9}:

- Higiene de manos (figura 2). Empleo de solución hidroalcohólica del personal antes y después de la asistencia al paciente.
- Empleo de bata y guantes de un solo uso al contactar con el paciente colonizado/infectado (quitárselos antes de abandonar el entorno del paciente).
- Empleo de mascarilla cuando la localización del GMR sea en tracto respiratorio y la realización de una técnica de cuidados (aspiración bronquial, limpieza de heridas. . .) pueda determinar la producción de aerosoles o salpicaduras.

En caso de que el paciente acuda a un centro de Atención Primaria, en la medida de lo posible, se deberá citar en último lugar del turno, para evitar la posible transmisión del GMR a otros pacientes, así como llevar a cabo las medidas de ais-

lamiento previamente enumeradas y posteriormente realizar una limpieza de las superficies que han entrado en contacto con el paciente con lejía en dilución 1:10 (9 partes de agua, por 1 de lejía).

Será imprescindible la limpieza y correcta desinfección de todo aquel material que entre en contacto con el paciente colonizado/infectado (fonendoscopio, manguito tensión, material de curas. . .).

La colonización/infección de un paciente por un GMR no impide la realización de ninguna técnica terapéutica o diagnóstica necesaria para el mismo.

2.2. Recogida y transporte de muestras

Para la realización de un correcto seguimiento del paciente infectado/colonizado por un GMR se recomienda solicitar las muestras señaladas en la tabla 2, en función de cada caso⁸.

Los medios de transporte que se emplearán serán:

- Escobillón con mango rígido y medio de transporte de Stuart para frotis y exudados.

Tabla 2. Lugar para obtención de muestras en función del patógeno

GÉRMENES	MUESTRAS					
	Ex. Nasal	Ex. Faringeo / S. bronquial (1)	Frotis Axilar	Heces / F. rectal	Frotis perineal	Heridas (quirúrgicas o úlceras)
<i>S. aureus</i> resistente a metilina	•	•			•	•
<i>Enterococcus sp.</i> resistente a vancomicina				•		•
<i>A.baumannii</i> multirresistente		•	•	•	•	•
<i>Ps. aeruginosa</i> multirresistente		•		•		•
<i>Stenotrophomonas</i>		•		•		•

En pacientes con ventilación mecánica se recogerá aspirado traqueal. En caso de clínica infectiva respiratoria se solicitará secreción bronquial.

- Frasco estéril boca ancha de tapón de rosca para esputo, heces u orina.
- Extractor de mucosidades para secreción o aspirado bronquial.

Para la recogida mediante frotis, se ha de humedecer previamente el escobillón con suero salino estéril y a continuación proceder a frotar sobre la zona anatómica a estudiar¹⁰.

3. Pacientes infectados/colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SAMR)

El *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SAMR) es una importante causa de infección nosocomial y durante muchos años ha sido considerado un patógeno clásicamente hospitalario; sin embargo, en los últimos años ha aumentado su importancia como patógeno comunitario.

Según datos del estudio EPINE 2012, sobre el total de *S. aureus* detectados, existe un 41,79% de SAMR en infecciones nosocomiales y un 32% en infecciones comunitarias³.

En el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS) del año 2012 se observó que de los microorganismos aislados en las principales infecciones intrauci, el SAMR suponía un 1,68%¹¹.

Dados los factores de riesgo para contraer una infección/colonización por un GMR, los centros de larga estancia con pacientes geriátricos pueden presentar altas tasas de colonización por SAMR. En un estudio practicado durante el año 2007 en 9 centros geriátricos de Cataluña y las Islas Baleares se observó una prevalencia promedio de colonización por SAMR del 16,8%¹².

3.1. Detección de SARM

En los últimos años varios estudios han analizado la necesidad de implementación del cribado universal dentro de los programas de control del SAMR. Las limitaciones del cribado universal se basan, fundamentalmente, en la incapacidad de realizar el screening en todos los pacientes a su ingreso, a la prolongación del tiempo necesario para la asignación de una cama hospitalaria desde el servicio de urgencias y a los aislamientos innecesarios que puede dar lugar esta estrategia. Por otro lado, los estudios económicos publicados sugieren que en los centros sanitarios con prevalencias al ingreso inferiores al 5%, la estrategia más rentable sería el cribado selectivo^{13,14}.

Actualmente se defiende la necesidad de adaptar la estrategia de cribado a cada centro sanitario y/o especialidad. Esta decisión debe estar basada, fundamentalmente, en la prevalencia de infección o colonización por SARM, la factibilidad y el aspecto económico¹³⁻¹⁵.

De forma selectiva se recomienda evaluar el estado de portador en aquellos pacientes con historia reciente de colonización/

infección por SAMR y que en el momento del alta estuvieran colonizados¹³.

Se valorará según la prevalencia y los medios disponibles en cada centro la necesidad de realizar cribado a pacientes con antecedentes de portadores persistentes, ingreso en unidades de alto riesgo (UCI, diálisis o quemados), cirugía urgente y de alto riesgo o en brotes epidémicos de SARM^{14,16}.

3.2. Recogida y transporte de muestras de SARM

Se seguirán las medidas indicadas en epígrafe general y las localizaciones especificadas de la tabla 2.

Para determinar el estado de portador con una única muestra se escogerá el exudado nasal por ser el lugar de colonización más frecuente.

3.3. Medidas de control y aislamiento ante SARM^{10,17}

- Ubicación del paciente en habitación individual. En caso de necesidad se podrían agrupar casos según los factores de riesgo de cada enfermo y considerando cada entorno como un aislamiento independiente.
- Señalizar la habitación con recomendaciones de aislamiento de contacto en la puerta.
- Realizar las Precauciones Universales⁷ detalladas previamente en este texto que incluyen higiene de manos y medidas de barrera.
- Bolsa de residuos en el interior de la habitación donde se eliminarán bata, guantes y mascarilla una vez finalizado el contacto.
- El material clínico de uso frecuente debe permanecer en el interior de la habitación y de uso exclusivo para dicho paciente. Se debe realizar una correcta desinfección del material que se comparta con otros pacientes. La historia clínica y las gráficas deben permanecer fuera de la habitación.
- Las visitas deben ser restringidas y deben seguir las medidas de aislamiento de contacto. Realizar sólo los desplazamientos estrictamente necesarios.

3.4. Tratamiento de pacientes infectados/colonizados por SARM

El tratamiento descolonizador para pacientes asintomáticos portadores de SARM consiste en la aplicación de pomada de Mupirocina en parafina base en fosas nasales (si *S. aureus* resistente a metilina (SAMR) positivo en esa localización) y Mupirocina en pomada en lesiones cutáneas o Ácido Fusídico (en caso de presentar resistencia a la Mupirocina) cada 8 horas durante 5 días. Se debe completar dicho tratamiento con la utilización de solución jabonosa de Diguconato de Clorhexidina al 4% para el aseo diario del paciente (debe considerarse la posibilidad de reacciones cutáneas adversas), incidiendo en pliegues (ingles y axilas) y lavado de cabello al menos una vez a la semana¹⁸⁻²¹.

Estudios recientes realizados en UCI y en pacientes ingresados para cirugía de alto riesgo defienden el tratamiento descolonizador sistemático con resultados prometedores.

Sin embargo parece que son necesarios más estudios para generalizar dicha práctica siendo la aparición de resistencias al propio tratamiento descolonizador uno de los principales problemas^{22,23}.

En pacientes sintomáticos con infección demostrada por SARM debe individualizarse el tratamiento en cada caso según la localización y la gravedad de la infección. Podrían emplearse vancomicina, teicoplanina, tigeciclina, cotrimoxazol, ceftazolina o la asociación de imipenem y fosfomicina²⁴.

3.5. Seguimiento postratamiento descolonizador

Se solicitará al menos un frotis de control semanal por cada localización positiva. Se realizarán frotis de control tras finalizar tratamiento de descolonización nasal con mupirocina/ac.fusídico a las 48 y 72 horas finalizado el tratamiento⁸.

Se continuará pidiendo frotis de control (a pesar de que en alguna localización se obtenga resultado negativo) hasta que todas las localizaciones indicadas se negativicen.

- Si el primer aislamiento de GMR se produjo en muestras obtenidas por técnicas invasivas (hemocultivos, líquidos pleurales, sinoviales, etc.) se valorará la situación clínica del paciente, tratamiento recibido y localizaciones alternativas de control.

Se considerará descolonización cuando:

- En *S.aureus* meticilín-resistente (SAMR) y cualquier germen multirresistente de localización respiratoria se obtengan un mínimo de tres cultivos negativos consecutivos en las localizaciones que fueron positivas a los gérmenes multirresistentes.
- Para otros GMR y otras localizaciones no respiratorias cuando se obtenga un mínimo de dos cultivos negativos consecutivos en las localizaciones que fueron positivas a los GMR.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza; 2003 [acceso: 29.11.2013]. Prevención de las infecciones nosocomiales: Guía Práctica. 2ª Edición. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf.
2. Promoción de la Calidad. Guía de Buenas Prácticas. Prevención y control de las enfermedades transmisibles en Atención Primaria. Comunidad de Madrid. 2006.
3. Vaqué J, Grupo de Trabajo EPINE. Resultados del "Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE-EPPS 2012)", en el contexto del: "European Prevalence Survey on Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use (EPPS)". Versión 1.1. 19 Junio 2013.
4. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yague G, Herrero JA, et al. Bacteraemia due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL): clinical relevance and today's insights. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(2):57-66.
5. Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):37-45.
6. Guía de Aislamientos. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. CHUJC-VO705. Mayo 2007.
7. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza; 2005 [acceso: 29.11.2013]. Directrices de la OMS sobre Higiene de las manos en la atención sanitaria (borrador avanzado): resumen. Alianza mundial para la seguridad del paciente. Disponible en: http://www.who.int/patientsafety/information_centre/Spanish_HH_Guidelines.pdf.
8. Guía de Prevención de la Infección Nosocomial. Servicio Cántabro de Salud. Santander, 2008.
9. Álvarez-Tuñón Z, Fernández-Muñoz P, Martínez-Ortega MC, Menéndez-Gutiérrez ML, Prada-Roces MT, Rodríguez-Rodríguez P et al. Guía de Aislamiento para pacientes con infecciones transmisibles. Edición resumida. [acceso: 29.11.2013] Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/dirmedica/almacen/preventiva/Gu%C3%ADa%20aislamiento%20Resumida.pdf>.
10. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D et al. Vigilancia y el control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. 2007.
11. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS. Informe 2012. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>.
12. Manzur A, Gavalda L, Ruiz de Gopegui E, Mariscal D, Domínguez MA, Pérez JL, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(9):867-72.
13. Gilligan P, Quirke M, Winder S, Humphreys H. Impact of admission screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the length of stay in an emergency department. *J Hosp Infect*. 2010;75(2):99-102.
14. Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(2):110-7.
15. Edmond MB, Wenzel RP. Screening inpatients for MRSA--case closed. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2314-5.
16. Sociedad Madrileña de Medicina Preventiva. Protocolo de Actuación ante pacientes infectados/colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). Madrid. Disponible en: [http://www.saludpreventiva.com/web/pdf/PROTOCOLO-S.AUREUS-\(SAMR\).pdf](http://www.saludpreventiva.com/web/pdf/PROTOCOLO-S.AUREUS-(SAMR).pdf).
17. Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DJ, Farrington M, Fry C, Humphreys H, et al. Guidelines for the control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. *J Hosp Infect*. 2006;63 Suppl 1:S1-44.
18. Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1:S62-80.
19. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
20. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(5):849-61.
21. Aureden K, Burdsall D, Harris M, Rosenbaum P. Guide to the elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the long-term care facility. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) 2009: 1-74.
22. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2255-65.
23. Wenzel RP. Minimizing surgical-site infections. *N Engl J Med*. 2010; 362: 75-7.
24. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F, editores. Guía de terapéutica antimicrobiana. 23ª ed. Barcelona: Escofet; 2013.

Pancreatitis del surco

Groove pancreatitis

Susana Araújo-Fernández¹, Alberto Fernández-Villaverde², María González-Vázquez³, Javier de la Fuente-Aguado¹

¹Servicio Medicina Interna, ²Servicio Digestivo, ³Servicio Radiología. Hospital Povisa Vigo.

Resumen

La pancreatitis del surco o pancreatitis groove es una forma segmentaria de pancreatitis crónica caracterizada por la presencia de fibras cicatriciales en el área del surco pancreatoduodenal.

Dada la infrecuencia de dicha patología se expone el caso de un varón de 60 años que acude a las consultas externas por dolor epigástrico episódico de años de evolución asociado en los últimos meses a un cuadro constitucional. Se realizaron análisis sanguíneos incluyendo marcadores tumorales y una TAC abdominal que fueron normales. Ante la persistencia de los síntomas se realizó una colangiorresonancia en la que se evidenció la presencia de una lesión compatible con una pancreatitis del surco. Se inició tratamiento conservador con analgésicos y abstención del tabaco con remisión de los síntomas hasta el momento actual.

Es una entidad rara, pero que habría que tener presente en el paciente con dolor abdominal de origen inexplicado y como diagnóstico diferencial del carcinoma de cabeza de páncreas, ya que tanto el tratamiento como el pronóstico difieren en gran medida, por lo que creemos importante la comunicación de un nuevo caso.

Palabras clave: Pancreatitis crónica. Ductos pancreáticos. Carcinoma.

Introducción

La pancreatitis del surco o pancreatitis groove es una forma segmentaria de pancreatitis crónica caracterizada por la presencia de fibras cicatriciales en el área del surco pancreatoduodenal. Este surco está delimitado por la cabeza del páncreas, la tercera porción duodenal y el colédoco.

Es una entidad muy poco frecuente que habría que tener presente en el paciente con dolor abdominal de origen inexplicado y como diagnóstico diferencial del carcinoma de cabeza de páncreas, puesto que tanto el tratamiento como el pronóstico difieren en gran medida, por lo que creemos importante la comunicación de un nuevo caso.

Caso clínico

Presentamos un paciente de 60 años fumador de 60 paquetes/año y ex bebedor desde hace 6 años de 80 g de etanol/día con antecedentes de una prostatectomía radical por un adenocarcinoma de próstata que acude por dolor epigástrico de años de evolución tipo cólico, no irradiado, en ocasiones asociado a náuseas y no relacionado con la ingesta que en los últimos meses se había asociado a un cuadro de astenia, anorexia y pérdida de peso. La exploración física no reveló ninguna anomalía de interés. Se realizaron análisis sanguíneos incluyendo hemograma, bioquímica, función renal y hepática, estudio ferrocínico, amilasa, lipasa, hormonas tiroideas, marcadores tumorales (CEA, Ca 19,9), reactantes de fase aguda y sangre oculta en heces sin alteraciones. La endoscopia digestiva alta apreció una duodenitis eritematosa cuya anatomía patológica fue compatible con

Abstract

Groove pancreatitis is a segmental chronic pancreatitis characterized by the presence of fibrous scars in the anatomic space between the dorsocranial part of the head of the pancreas, the duodenum and the common bile duct.

Being this disease unusual we report the case of a 60-year-old man who presented with episodic epigastric pain of several years duration. In the last months he was very tired and he had unintentional weight loss. Blood tests, including tumour markers and CT scan were normal. As symptoms were unremitting, an abdominal MRI was performed, which showed an image that supports the diagnosis of groove pancreatitis. The patient was treated with analgesics and smoking cessation was recommended. Until now, the patient is free of symptoms.

It is a rare disease, but we must keep it in mind when we make the differential diagnosis of patients with abdominal pain of unknown origin. It is very important to distinguish this pathology from a pancreatic head carcinoma, as both treatment and prognosis differ greatly, so we believe important communication of a new case.

Key words: Chronic pancreatitis. Pancreatic ducts. Carcinoma.

gastritis crónica con metaplasia intestinal. No se demostró la presencia de *Helicobacter pylori*. Se realizó una TC abdominal observándose cambios post-prostatectomía y colecistectomía sin otras alteraciones. Dado que la clínica del paciente persistía, se completó el estudio con una colangiorresonancia informada como existencia de una lesión de 18 mm que se interpone entre la cabeza del páncreas y la pared del duodeno que presenta calcio en su interior, es heterogénea y se comporta en su señal, de forma diferente al tejido pancreático normal. Estos hallazgos son típicos de pancreatitis crónica del surco pancreático-duodenal. (Figura 1).

Se inició tratamiento conservador con analgésicos y se recomendó abstención del tabaco y del alcohol, presentando mejoría de los síntomas.

Discusión

La pancreatitis del surco fue descrita en 1973 por Becker *et al*. Posteriormente Becker y Mischke clasificaron la pancreatitis del surco en *pura*, la que afecta exclusivamente al área del surco y *segmentaria* que además del surco pancreatoduodenal afecta a la porción dorso-cranial de la cabeza del páncreas².

Es una entidad rara cuya incidencia es desconocida^{3,4}. Se ha descrito con mayor frecuencia en varones entre la 4ª y 5ª década de la vida con historia previa de alcoholismo moderado-severo⁵, como el paciente previamente comentado.

La clínica más frecuente es la presencia de dolor en el hemiabdomen superior acompañado de náuseas postprandiales y asociado a pérdida ponderal que puede variar entre pocas semanas a más de un año de evolución. También se puede

Figura 1. Imagen potenciada en T1 tras la administración de contraste mostrando una masa (M) con menor captación que el resto de la cabeza de páncreas (P) y limitada externamente por el duodeno (D).



presentar como ictericia secundaria a la compresión del colédoco y, ocasionalmente, no produce síntomas⁴.

La patogenia no está definida. Una de las teorías más aceptadas sería la presencia de un conducto de Santorini anómalo que produciría una interrupción de la salida del jugo pancreático por hiperplasia de las células de Brunner provocando un retroceso de la secreción pancreática de la cabeza del páncreas y con esto, la pancreatitis del surco. También puede haber otros factores desencadenantes como la presencia de heterotopia pancreática en el duodeno, la resección gástrica o la presencia de quistes verdaderos en la pared duodenal^{6,7}.

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen como la TC o RM abdominal. La presencia de pseudoquistes y el afilamiento progresivo y liso del colédoco, son datos que apoyan el diagnóstico radiológico de la pancreatitis del surco. La principal implicación clínica de esta entidad sería el excluir la presencia de un adenocarcinoma de la cabeza del páncreas, que puede presentar una clínica y unos hallazgos radiológicos similares.

Además habría que completar el diagnóstico diferencial con otras causas de pancreatitis, como las descritas en la tabla 1⁸⁻¹¹.

Hay autores que defienden que dicho diagnóstico diferencial, especialmente si no hay quistes en el interior de la masa, se debería completar con la realización de un eco-endoscopia (con posibilidad de realizar una PAAF) o una CPRE y cepillado para citología. Si persisten las dudas, estaría indicada la realización de una biopsia de la mucosa duodenal^{8,9}.

El tratamiento inicial debe ser conservador con analgésicos, abstinencia del tabaco y del alcohol, aconsejando un estrecho seguimiento¹⁰. Si persisten los síntomas o hay dudas de una etiología neoplásica se debería realizar como primera elección la duodenopancreatectomía mediante la técnica de Whipple⁴.

Bibliografía

1. Becker V. Proceedings: Fundamental morphological aspects of acute and chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 1973; 334: 317-22.
2. Becker V, Mischke U. Groove pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1991; 10: 173-82.
3. Kim JD, Han YS, Choi DL. Characteristic clinical and pathologic features for preoperative diagnosed groove pancreatitis. *J Korean Surg Soc.* 2011; 80: 342-7.
4. Balakrishnan V, Chatni S, Radhakrishnan L, Narayanan VA, Nair P. Groove pancreatitis: a case report and review of literature. *J Pancreas (online)* 2007; 8: 592-7.
5. Manzelli A, Petrou A, Lazzaro A, Brennan N, Soonawalla Z, Friend P. Groove pancreatitis. A mini-series report and review of the literature. *J Pancreas (online)* 2011; 12: 230-3.
6. Levenick et al. A comprehensive, case-based review of groove pancreatitis. *Pancreas* 2009 (38) 169-75.
7. Badía C, Díaz FJ, Rodríguez R, Marchena J. Pancreatitis del surco y su diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de páncreas. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32 (1):22-8
8. Rosendahl J, Bodeker H, Mössner J, Teich N. Hereditary chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 1.
9. Dettlefsen S, Drew AM. Autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44 (12):1391-407.
10. Rao RN, Pandey R, Kumar Rana M, Rai P, Gupta A. Pancreatic and peripancreatic tuberculosis presenting as hypoechoic mass and malignancy diagnosed by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *J Cytol.* 2013 Apr-Jun; 30(2): 130-5.
11. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003;79:606-15
12. Gabata T, Kadoya M, Terayama N, Sanada J, Kobayashi S, Matsui O. Groove pancreatic carcinomas: radiological and pathological findings. *Eur Radiol* 2003; 13: 1679-84.
13. Yu J, Fulcher AS, Turner MA, Halvorsen RA. Normal anatomy and disease processes of the pancreatoduodenal Groove: imaging features. *AJR* 2004;183:839-46
14. Germán V, Ekmektzoglou KA, Kyriakos N, Patouras P, Kikilas A. Pancreatitis of the gastroduodenal groove: a case report. *Case Report Med.*2010; 2010: 329587.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial con distintos tipos de pancreatitis crónica.

TIPO	EDAD	CLÍNICA	LABORATORIO	RADIOLÓGICO	TRATAMIENTO
Tóxico-metabólica	4ª-5ª década	Dolor abdominal. Esteatorrea.	Amilasa y lipasa frecuentemente normales. Colestasis.	Calcificaciones, dilatación de conductos y atrofia del páncreas.	Evitar tabaco-alcohol. Analgesia. Enzimas pancreáticas.
Hereditaria	2ª década	Dolor abdominal. Esteatorrea.	Test genéticos: PRSS1, CFTR y SPINK1	Calcificaciones pancreáticas.	Evitar alcohol y tabaco. Antioxidantes y analgésicos. Pancreatectomía.
Autoinmune	5ª-6ª década	Ictericia obstructiva. Dolor abdominal leve. Pérdida de peso.	Colestasis. Amilasa y lipasa normales o ligeramente elevada. IgG4 elevada. ANA positivos.	TAC: parénquima difusamente agrandado y halo de hipotenuación tras contraste. RM: incremento en la intensidad de señal en las imágenes en T2 y ocasionalmente un borde peripancreático hipointenso	Glucocorticoides
Tuberculosa	4ª-5ª década	Dolor epigástrico, ictericia, fiebre y pérdida de peso.	Mantoux positivo (70%). Elevación VSG y PCR.	Habitualmente masas pancreáticas multiquísticas, más frecuentemente en cabeza del páncreas.	Tratamiento antituberculoso con 4 fármacos durante 6-12 meses
Tropical	2ª-3ª década	Dolor intenso y recurrente. Esteatorrea. DM años después.	Déficit de vitaminas y oligoelementos (selenio magnesio). Hiperglucemia.	Calcificaciones pequeñas, irregulares y espiculadas. Conductos pancreáticos dilatados con cálculos intraductales bien delimitados y densos.	Analgesia, antioxidantes enzimas pancreáticas.

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

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

Nuevo

■ PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN RÁPIDA

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

acceso contenidos ›

Nuevo

■ BANCO DE PREGUNTAS TEST EN MEDICINA INTERNA

Nuevo

■ AFORISMOS EN EPOC-IC

Grupo de trabajo EPOC-IC de la SOGAMI

acceso contenidos ›

■ PREGUNTAS CLÍNICAS EN M. INTERNA

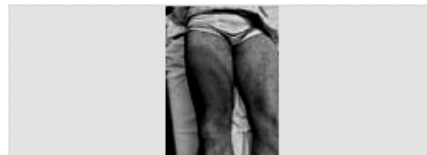
acceso contenidos ›

GUÍAS DE LA SOGAMI

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

Nuevo

■ CASO DEL MES: MARZO



Casos anteriores ›

Nuevo

■ REUNIONES CIENTÍFICAS

- › Avances en Infección de prótesis articulares y endovasculares

- › 3ª Sesiones Intrahospitalarias de Medicina Interna.

acceso contenidos ›



GALICIA CLÍNICA
la revista

■ EDITORIALES

■ REVISIONES CLÍNICAS

■ A PROPÓSITO DE UN CASO

■ ESCALAS EN M. INTERNA

■ MEDICINA E HISTORIA



"Unos retazos de luz para una crisis interminable" Julio Montes Santiago.

Vasculite leucocitoclástica e infecção crónica por Hepatite B

Leukocytoclastic vasculitis and chronic infection by hepatitis B

Mário Pires, Magda Sousa, Ana Montez, Ivo Julião

¹ Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Baixo Vouga – Aveiro. Portugal

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente de 79 anos, internada para estudo de uma vasculite, cuja investigação etiológica nos levou a ponderar a associação com hepatite B crónica. A vasculite leucocitoclástica pode ter variadas etiologias. A associação com hepatite vírica é mais frequente com a hepatite C, havendo no entanto alguns casos relatados sobre a associação à hepatite B. A etiologia vírica tem de ser sempre considerada nestas situações, pois a resolução do quadro pode passar pelo tratamento da patologia de base.

Palavras chave: Vasculitis leucocitoclástica. Hepatitis B crónica. Crioglobulinas.

Abstract

The authors present a case report of a 79 year old patient who was admitted for the study of vasculitis, whose etiological investigation led us to consider the association with chronic hepatitis B infection. Leukocytoclastic vasculitis may have varied etiologies. The association with viral hepatitis is more common with hepatitis C, but there are some cases reported about the association with hepatitis B. The viral etiology must always be considered in such situations because the case resolution can implicate the treatment of the underlying disease.

Keywords: Leukocytoclastic vasculitis. Chronic hepatitis B. Cryoglobulin

Introdução

As vasculites de pequenos vasos englobam um grupo heterogéneo de doenças como a vasculite leucocitoclástica, a granulomatose de Wegener, a síndrome de Churg-Strauss e a púrpura de Henoch Schönlein. Na vasculite leucocitoclástica ocorre depósito de imunocomplexos e infiltrado inflamatório com fragmentação de neutrófilos localizados na parede vascular, além de presença de necrose fibrinóide.

Afecta principalmente a pele, mas o envolvimento sistémico pode ocorrer em cerca de 50% dos casos, com atingimento renal, articular, pulmonar, muscular, cardíaco, gastrointestinal e dos nervos periféricos^{1,2}. Quanto à etiologia, esta entidade

pode ser idiopática ou estar relacionada com o uso de medicamentos, infecções e neoplasias, podendo ser também uma manifestação de algumas colagenoses³. A associação com a infecção com hepatite B é uma possibilidade sendo muito pouco comum.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de uma paciente de 79 anos que desenvolveu ao longo de duas semanas um exantema purpúrico, palpável, não pruriginoso, nos membros inferiores. Sem queixas de artralguas, dores abdominais ou febre.

Apresentava lesões de púrpura palpável, simétricas, envolvendo ambos os membros inferiores, até às coxas (Fig. 1). Apresentava

Figura 1. Lesões de vasculite leucocitoclástica, no primeiro dia de internamento.



também hiperpigmentação sugestiva de insuficiência venosa crónica. Sem alteração da coloração cutânea em outros locais, abdómen indolor e sem massas palpáveis. Tratava-se de uma doente com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, dislipidémia, insuficiência venosa crónica, hipertensão arterial e gonartrose bilateral, estava medicada com sinvastatina, losartan+hidroclorotiazida, amlodipina, neivolol, metformina+sitagliptina, ácido alendrónico e cloxazolam. Nenhum destes medicamentos tinha sido introduzido recentemente. Logo no serviço de urgência foi iniciada prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia (80mg).

Do estudo analítico realizado, de salientar a alteração da função renal, com proteinúria em amostra de urina de 24h. A maioria dos restantes parâmetros era normal, nomeadamente hemograma e proteinograma electroforético. Do estudo imunológico, anti-dsDNA, pANCA, cANCA e os anticorpos anti-nucleares foram negativo. O factor reumatoide foi positivo e estudo do complemento mostrou um valor baixo do componente C4 com C3 normal. A pesquisa de crioglobulinas foi positiva, no entanto não dispomos de resultado quantitativo (Tabela 1).

O resultado da biópsia cutânea confirmou tratar-se de vasculite leucocitoclástica (“...vasculite leucocitoclástica dos pequenos vasos da derme...”). Na sequência do estudo etiológico, foram realizadas as serologias para sífilis, VIH, Hepatite C e Hepatite B. Os primeiros resultados vieram negativos, mas a serologia do vírus da hepatite B foi sugestiva de infecção crónica. (Tabela 2)

Neste contexto, realizou ecografia abdominal (que mostrou um fígado ligeiramente aumentado de volume, hiperreflectivo, sugestivo de infiltração esteatósica), biópsia hepática (“...lesões de hepatite crónica, compatível com etiologia vírica (...) ausência de fibrose portal (...) pesquisa de antigénios HBs positiva...”) e doseamento da carga viral do vírus da Hepatite B (Tabela 2).

Após os primeiros dias de corticoterapia foi visível a melhoria das lesões cutâneas (Fig. 2), tendo posteriormente desaparecido na totalidade. Actualmente (cerca de 6 meses após o quadro inicial) a doente é seguida em consultas de infecciologia e medicina interna,

a dose de corticoide foi reduzida progressivamente até à suspensão, sem agravamento da situação clínica, nem novas lesões cutâneas. Foi efectuada nova avaliação renal, com melhoria da função e da proteinúria (Tabela 1).

Discussão

As vasculites representam um grupo muito heterogéneo de doenças, quer quanto à sua gravidade, afectação de órgãos e etiologia. A vasculite leucocitoclástica é idiopática em 50% dos casos, mas pode ser secundária a doenças infecciosas, auto-ímmunes, neoplásicas ou induzida por fármacos³.

Na investigação, as infecções víricas devem ser sempre consideradas, principalmente quando não há outros factores etiológicos aparentes.

As crioglobulinémias podem ser do tipo I, II ou III⁴. A crioglobulinemia mista (tipo II ou III), representa 80% dos casos, estando relacionada com estados inflamatórios crónicos, nomeadamente doenças autoimunes e infecções víricas, sendo a situação mais provável neste caso. Já a crioglobulinemia do tipo I associa-se com doenças linfoproliferativas, havendo produção de uma crioglobulina monoclonal.

As crioglobulinas podem estar presentes em casos de vasculite leucocitoclástica, especialmente quando associados a infecção (hepatite C, hepatite B, endocardite)⁵. A vasculite leucocitoclástica por depósitos de crioglobulinas é frequentemente associada a infecção pelo vírus da hepatite C^{6,7}, sendo a sua relação com a infecção pelo vírus da hepatite B é algo controversa, havendo no entanto alguns casos relatados^{8,9,10}. A presença de factor reumatóide positivo¹¹ e a hipocomplementémia são dados a favor da formação de imunocomplexos¹².

A infecção por hepatite B está relacionada mais frequentemente com poliarterite nodosa (PAN), estando presente em 10 a 54% dos casos de PAN⁶.

Figura 2. Lesões à data da alta

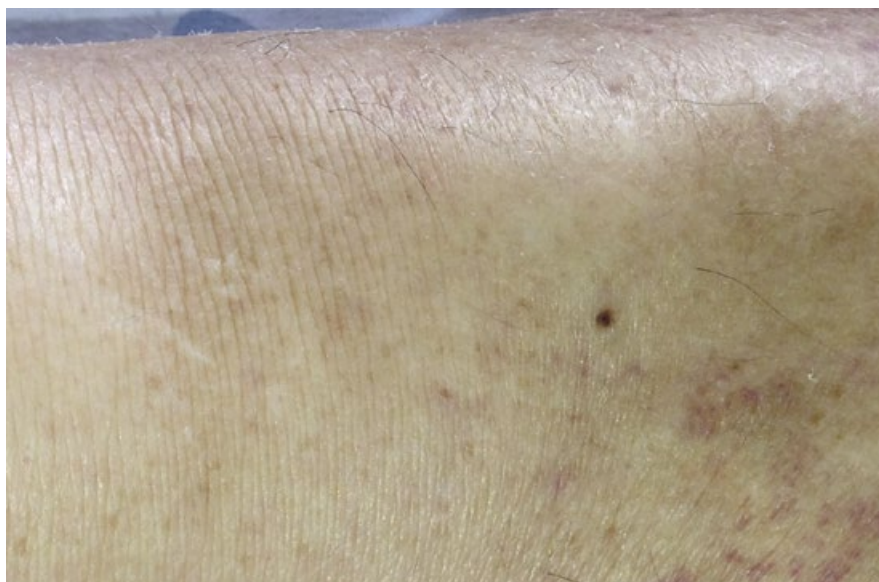


Tabela 1. Parâmetros analíticos

Internamento	
Hemoglobina	11 g/dl
Leucócitos	12.00x10 ⁹ /L
Neutrófilos	10.20x10 ⁹ /L
Creatinina	1,9 mg/dl
Clearance Creatinina	75,83 ml/min
Ureia	78 mg/dl
TGO	30
TGP	50
LDH	242
Anti-dsDNA	Negativo
ANA	1/160
Factor Reumatoide	168 U/ml
C3	137 mg/dl
C4	2 mg/dl
pANCA	Negativo
cANCA	Negativo
Proteinúria 24h	1080 mg
Consulta	
Creatinina	0,7 mg/dl
Proteinúria 24h	258mg/dl
ANA	<1/160
C4	29 mg/dl

Tabela 2. Serologias víricas e carga viral vírus hepatite B

anti-HBs	-
agHBs	+
antiHbc	+
anti-HBc IgM	-
anti-HBe	+
agHBe	-
Carga Viral (UI/ml)	9000

Na maioria dos casos a vasculite leucocitoclástica é limitada à pele, mas alguns pacientes têm lesões vasculares sistêmicas, principalmente com atingimento renal, muscular, articular, do trato gastrointestinal e dos nervos periféricos^{1,2}.

Na generalidade, o tratamento da vasculite deve ser dirigido ao processo patológico subjacente, sempre que possível. Na PAN associada a hepatite B crónica, está descrita a melhoria do quadro após tratamento com lamivudina e interferão alfa¹³. A carga viral da doente é baixa e a histologia hepática não mostrou fibrose, pelo que foi considerado não ter indicação para iniciar tratamento para a hepatite B. De acordo com a gravidade e atingimento de órgãos alvo, as condutas terapêuticas podem passar pelo seguimento sem introdução de qualquer

atitude terapêutica, até à utilização de imunossuppressores¹¹. Nesta doente foi iniciado *ab initio* corticoterapia sistémica, com melhoria progressiva das lesões. Podia-se ter assumido uma atitude expectante, mas devido à alteração da função renal (apesar de eventualmente poderem ser por nefropatia diabética), optou-se por introduzir logo terapêutica.

No caso apresentado temos então uma biópsia de pele característica de vasculite leucocitoclástica, pesquisa de crioglobulinas positiva e foi documentada infecção crónica pelo vírus da hepatite B. Uma vez que não houve possibilidade de efectuar a pesquisa de depósitos de componentes virais na histologia da pele, não se pode estabelecer definitivamente uma relação de causalidade entre a infecção pelo vírus da hepatite B e a vasculite. No entanto não foram identificadas outras causas para a situação, pelo que, a hipótese é plausível. Será importante o seguimento a longo prazo desta doente, pois esta poderá também ser a manifestação inicial de outra entidade, nomeadamente doença auto-imune ou com menor probabilidade doença linfoproliferativa.

Conclusão

As causas das vasculites são vastas, a sua procura e identificação pode permitir um tratamento mais dirigido e, conseqüentemente, mais eficaz e com menos efeitos secundários. Com este caso, pretendemos alertar para a importância do estudo etiológico destas entidades e da necessidade de excluir sempre infecção vírica. Além disso, apesar de na maioria dos casos os resultados irem de encontro às descrições clássicas, devemos ter sempre presente etiologias menos frequentes.

Referências

- Brandt HRC, Amone M, et al. Vasculite cutânea de pequenos vasos: etiologia, patogênese, classificação e critérios diagnósticos – Parte I. An Bras Dermatol. 2007;82(5):387-406.
- Arvan ME, Brodell RT. A palpable clue to vasculitis. Post Grad Med 1999;105:229-32.
- Bonnefoy M, Claudy A L. Etude prospective de facteurs associés aux vascularites leucocytoclastiques. Ann Dermatol Venerol, 1988;115: 27-32
- Takada S, Shimizu T, et al. Cryoglobulinemia (review). Mol Med Rep. 2012 Jul;6(1):3-8
- Baerlecken NT, Schmidt RE. Essential mixed cryoglobulinemia type III with leukocytoclastic vasculitis: remission by rituximab. Clin Rheumatol. 2013 Mar;32 Suppl 1:S19-20.
- Cristina C. Belizna, Mohamed A. Hamidou, et al. Infection and vasculitis. Rheumatology (2009) 48 (5): 475-482
- Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. Semin Immunopathol. 2013 Jan;35(1):73-85.
- Michele Barone, Raffaele Licinio, et al. Lesson from an intriguing case of cryoglobulinemia. World J Gastroenterol. 2013 January 14; 19(2): 304-306.
- Levo Y, Gorevic PD, et al. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. N Engl J Med 1977;296:1501-4.
- Levo Y. Hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. Ann Intern Med 1981;94:282.
- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2006;18:54-63.
- Diagnostic significance of hypocomplementemia. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Kidney Int. 1991 May;39(5):811-21.
- D. Maclachlan, M. Battegay, et al. Successful treatment of hepatitis B-associated polyarteritis nodosa with a combination of lamivudine and conventional immunosuppressive therapy: a case report. Rheumatology (2000) 39 (1): 106-108.

Doença pulmonar intersticial como primeira manifestação de síndrome anti-sintetase

Interstitial lung disease as the first manifestation of anti-synthetase syndrome

Mário Pires¹, Magda Sousa¹, Ana Montez¹, Ana Araújo¹

¹ Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Baixo Vouga – Aveiro, Portugal.

Resumo

Considera-se a presença do síndrome em pacientes com anticorpos anti-sintetase associados a duas das seguintes características, doença pulmonar intersticial, miopatia inflamatória e poliarterite inflamatória.

Apresentamos o caso de um homem com diagnóstico efectuado há 13 anos, durante um internamento por "pneumonia", apresentando queixas de dispneia para esforços e cansaço fácil com 3 meses de evolução. Durante o internamento é identificada uma doença pulmonar intersticial e posteriormente surge um quadro de mialgias com elevação marcada das enzimas musculares. A electromiografia mostrou um padrão sugestivo de miopatia e identificou-se anticorpos anti-Jo-1, estabelecendo-se o diagnóstico de síndrome anti-sintetase. Sob terapêutica imunossupressora desde então, mantém seguimento em consulta externa, encontrando-se clinicamente bem.

Palavras chave: síndrome antisintetasa; enfermidade pulmonar intersticial; miositite; anti-Jo-1.

Abstract

The syndrome is generally considered present in patients with an anti-synthetase antibody plus two of the following features, interstitial lung disease, inflammatory myopathy, and inflammatory polyarthritis.

We report the case of a man with diagnosis made 13 years ago, during hospitalization for "pneumonia" with complaints of effort dyspnea and tiredness with 3 months of evolution. Non infectious interstitial lung disease was finally demonstrated and subsequently myalgia occurs with a marked elevation of muscle enzymes. Electromyography shows a pattern suggestive of myopathy and with identification of anti-Jo-1 the diagnosis of anti-synthetase syndrome is established. The patient is on immunosuppressive treatment since then, being followed at the outpatient clinic, without symptoms at the present moment.

Keywords: anti-synthetase syndrome; interstitial lung disease; anti-Jo-1; myositis.

Introdução

O síndrome anti-sintetase caracteriza-se pela associação de duas das seguintes características, doença pulmonar intersticial (DPI), miopatia inflamatória e poliarterite inflamatória com a presença de anticorpos anti-sintetase. Laboratorialmente é marcada pela presença de anticorpos anti-aminoacil-RNAt sintetase (anti-sintetase), sendo mais frequente o anti-Jo-1¹. Trata-se de uma doença pouco comum, com uma prevalência de 1,5 por 100.000 habitantes², tendo sido descrita em 1990 por Marguerie C, *et al.*³

Apesar de se tratar de uma doença sistémica, pode manifestar-se inicialmente apenas com envolvimento pulmonar e este pode dominar o quadro clínico⁴. A principal causa de morbimortalidade é a evolução da doença pulmonar^{5,6}.

Caso Clínico

Apresentamos o caso de um homem, de 65 anos, não fumador, com antecedentes de hiperplasia benigna da próstata e doença coronária, que apresentava queixas de dor pré-cordial, cansaço fácil e dispneia para pequenos esforços com 3 meses de evolução associado nas duas ultimas semanas a sudorese nocturna e tosse produtiva. Recorreu à consulta de Cardiologia (em Junho de 2000) tendo realizado prova de esforço e ecocardiograma que não mostraram alterações. Posteriormente recorreu ao Serviço de Urgência (SU), onde no estudo realizado se constatou a presença no RX de tórax

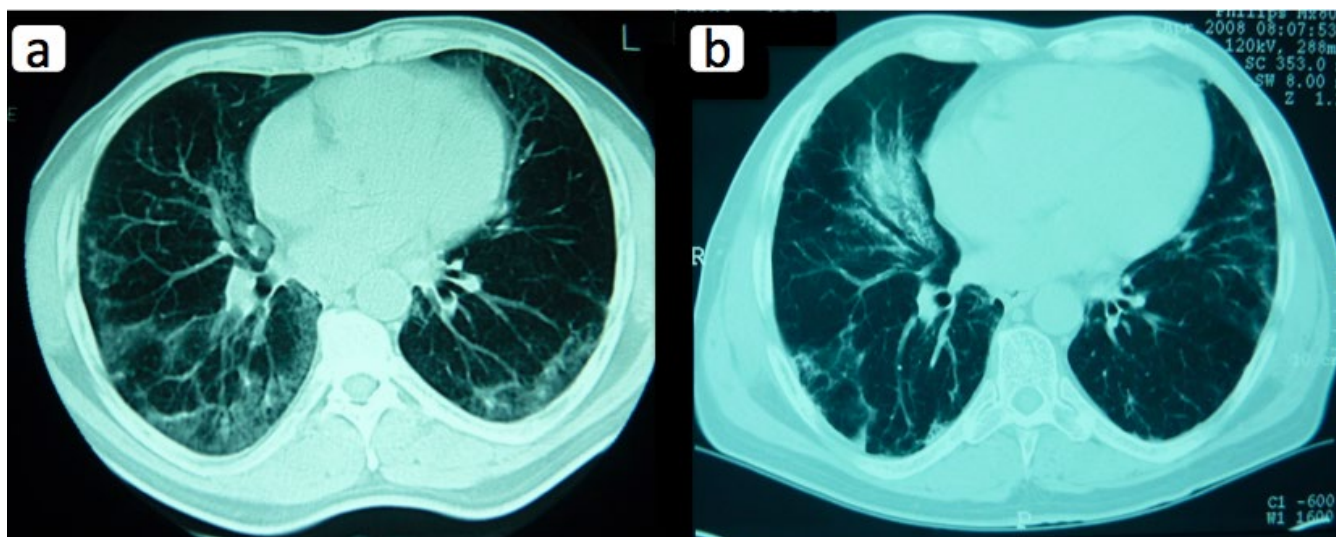
de opacidades heterogéneas de ambas as bases e hipoxémia (pO₂ de 69,1mmHg) na gasimetria arterial. Este quadro foi interpretado como pneumonia adquirida na comunidade e foi iniciada terapêutica com amoxicilina + ácido clavulâmico. Houve melhoria da tosse, febre e a expectoração, mas manteve as restantes queixas. Pondo-se em causa o diagnóstico inicial de pneumonia da comunidade, foi realizada pesquisa de BK, que foi negativa, e TC-torácica que mostrou no lobo médio direito e em ambos os lobos inferiores áreas irregulares em vidro despolido, densificação intersticial e alterações fibróides de aspecto organizado em favo (imagem 1).

Na sequência realizou-se broncofibroscopia com lavado broncoalveolar que apenas mostrou sinais inflamatórios com hiperemia da mucosa, e no lavado células epiteliais descamadas com alguns linfócitos e polimorfonucleares neutrófilos. Foram realizados outros exames complementares de diagnóstico realizados, nomeadamente ecografia abdominal, cultura de expectoração e proteinograma electroforético, cujos resultado foram normais.

Perante este quadro de doença pulmonar intersticial iniciou-se prednisolona 60mg por dia, com melhoria clínica. Na história clínica não foram identificados factores sugestivos da etiologia das alterações pulmonares, nomeadamente exposição ocupacional.

Duas semanas após a alta, mantendo corticoterapia (prednisolona 60mg/dia) o quadro clínico agrava-se. Surgem mialgias dos membros, rigidez das cinturas pélvica e escapular (principalmente matinal) e novamente cansaço fácil com dispneia. Ao exame objectivo constatou-se défice de força muscular e rigidez das cinturas.

Imagem 1. TC Torácica realizada em 2000 (a) e em 2008 (b).



Não apresentava alterações cutâneas, das mãos (nomeadamente fenómeno de Raynaud, fissuras ou hiperqueratose), sinais de artrite ou artralgias. No estudo analítico de salientar a elevação da CPK e a presença de auto-anticorpos (ANA e anticorpo anti-Jo-1). Foram realizadas electromiografia, cujo resultado sugeriu um processo inflamatório, e biópsia muscular que não demonstrou alterações.

Perante a presença de doença pulmonar intersticial associada a miosite (biópsia sem alterações, mas clínica compatível e CPK elevada) com anticorpos anti-aminoacil-RNAt sintetase, neste caso anti-Jo-1, estabeleceu-se o diagnóstico de síndrome anti-sintetase¹. Iniciou-se azatioprina na dose de 50mg id e a dose de prednisolona foi aumentada para 75mg. Com o início da imunossupressão houve melhoria clínica significativa. Na continuação do estudo, em 2001, efectuou-se estudo funcional respiratório que mostrou capacidade pulmonar total ligeiramente diminuída, sem outras alterações.

Em 2008 repetiu TC-torácico (imagem 1) cujo resultado mostrou agravamento das alterações fibroticas, "(...) acentuadas alterações

da organização estrutural atingindo sobretudo os andares inferiores (...) espessamento intersticial intra-lobular e septal intra-lobular. (...) Estes achados traduzem já alterações de fibrose." No entanto o paciente não voltou a desenvolver sintomatologia respiratória.

Ao longo dos anos, a terapêutica imunossupressora foi sendo ajustada de acordo com as queixas do doente (principalmente mialgias e cansaço, sem queixas de dispneia). Numa tentativa de melhor controlo da doença houve um período de 6 meses em que a azatioprina foi substituída por metotrexato mas sem melhoria clínica, pelo que foi retomada a Azatioprina associada a corticóide. Desde há 5 anos que a terapêutica está estabilizada nos 100mg de azatioprina e 15mg de prednisolona. Em 2012 realizou novo ecocardiograma que não mostrou sinais de hipertensão pulmonar (PSAP de 34mmHg). Clinicamente não tem apresentado queixas musculares ou respiratórias e a CPK tem-se mantido em valores aceitáveis (Imagem 2).

Imagem 2. Evolução dos valores de CPK ao longo dos anos, correlacionado com a terapêutica imunossupressora.

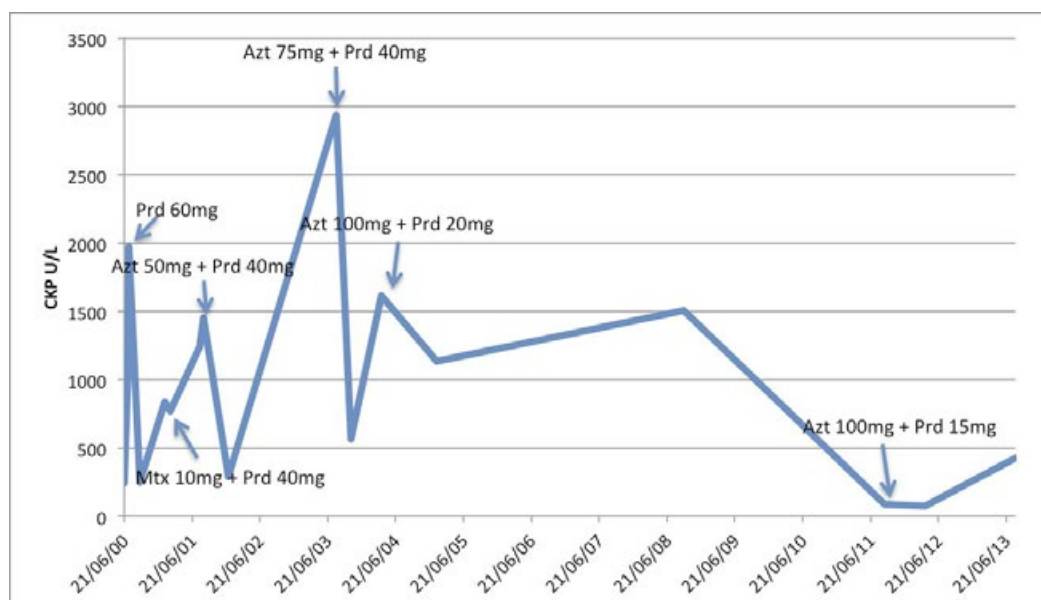


Tabela 1. Parâmetros analíticos

	1º Internamento	Reinternamento
	21/06	27/07
Hemoglobina (g/dl)	14.7	13.8
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	12,00	11,70
Neutrófilos (%)	72%	69%
Linfócitos (%)	19.7%	22.2%
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	211	239
VS (mm)	38	35
PCR (mg/dl)	1.6	1.4
LDH (U/L)	273	472
CK (U/L)	242	1972
Mioglobina (ng/ml)	103	360
ANA	-	<1/40
Anti-dsDNA	-	negativo
anti-RNP	-	negativo
anti-Sm	-	negativo
anti-Sm	-	positivo

Discussão

Os elementos principais para o diagnóstico do síndrome anti-sintetase são a presença de um anticorpo anti-aminoacil-RNAT sintetase, acompanhado de miosite, doença pulmonar intersticial ou ambas⁷. Podem existir também artrite e fenômeno de Raynaud. Estão descritos 6 anticorpos anti-sintetase: Jo 1, PL 7, PL 12, EJ, OJ e KS, sendo o anti-Jo 1 o mais frequente⁸.

Em mais de 60% dos casos de síndrome anti-sintetase, ocorre atingimento pulmonar³, mas esta não é a forma inicial de apresentação mais frequente. Em 50% dos doentes a miosite e a DPI surgem simultaneamente, enquanto que em 37% a DPI é a manifestação inicial^{9,4}. A instalação da dispneia nos doentes com DPI pode ocorrer gradualmente (ao longo de meses, como no caso aqui apresentado), mas em alguns doentes a instalação pode ser aguda ou subaguda (dias ou semanas)¹⁰.

A terapêutica habitual consiste no uso de corticosteróides em combinação com um agente imunossupressor (azatioprina, ciclofosfamida ou metotrexato)¹¹. Em casos resistentes à terapêutica convencional tem sido usado rituximab com

algum sucesso¹². É mais frequente haver uma boa resposta à terapêutica a nível muscular, mas apesar do tratamento imunossupressor pode continuar a haver deterioração pulmonar, sendo esta a principal causa de morbimortalidade⁶. A hipertensão pulmonar tem uma prevalência significativa nos doentes com DPI e acarreta um aumento significativo da mortalidade. Nestes casos a estratégia terapêutica pode passar pelo transplante pulmonar.¹³

Neste caso em particular as queixas iniciais foram pulmonares seguidas pouco depois por sintomas musculares. Com a terapêutica os sintomas respiratórios foram mais facilmente controlados do que os musculares. Apesar de imagiologicamente existir agravamento e embora não exista novo estudo funcional respiratório, ao longo destes 13 anos não houve deterioração da clínica respiratória, nem sinais de hipertensão pulmonar, o que torna o prognóstico mais favorável.

Referencias

1. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patients groups. *Medicine* 1991;70:360-374.
2. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase Syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003;70(3):161-8.
3. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990;77(282):1019-38.
4. Plastiras SC, Soliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* 2007;26:108-111.
5. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245-250.
6. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* 2004; 251:859-4.
7. Solomon, Joshua; Swigris, Jeffrey J and Brown, Kevin K. Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *J. bras. pneumol.* [online]. 2011, vol.37, n.1, pp. 100-109. ISSN 1806-3713.
8. Christelle Sordet, Joëlle Goetz, Jean Sibilla. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-654.
9. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med*. 2010;49(5):361-9.
10. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53-9.
11. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Jun;13(3):175-81.
12. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, Gatto M, Borella E, Domenighetti M, Punzi L, Doria A. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunol Res*. 2013 Jul;56(2-3):362-70.
13. J. Behr, J. H. Ryu SO. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1357.

Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad: Síndrome de Kounis

Acute coronary hypersensitivity disorder: Kounis Syndrome

Francisco Pampín¹, Manuel Jorge Rial Prado², Rocío Vázquez Vigo³, Luis Alfredo González Guzmán²

¹Unidad de Cuidados Intensivos, ²Servicio de Alergología, ³Servicio de Medicina Interna.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. SERGAS. A Coruña

Resumen

El síndrome de Kounis (SK) es una nueva entidad clínica definida como la aparición simultánea de síntomas alérgicos y de un síndrome coronario agudo. Desde su descripción inicial en el año 91 se han ido sumando revisiones y descripciones de casos que están permitiendo conocer mejor su patogénesis. Desde el año 2010 se han definido tres variantes de dicho síndrome: angina alérgica vasoespástica (tipo I), infarto de miocardio alérgico (tipo II) y trombosis intrastent con trombo oclusivo infiltrado por eosinófilos y mastocitos.

En el presente artículo describimos un caso de SK tipo I y otro caso de SK tipo II, discutiendo acerca del tratamiento pautado en dichos casos.

Palabras clave. Anafilaxia. Síndrome de Kounis. Metamizol. Alergia a medicamentos.

Abstract

Kounis syndrome is a new clinical entity defined as the occurrence of acute coronary syndromes caused by inflammatory mediators. It was first described in 1991, and since then, new individual case description is helping to delineate its pathogenesis and treatment. Three variants of Kounis syndrome have been described: vasospastic allergic angina (type I), allergic and atheromatous myocardial infarction (type II), and coronary artery stent thrombosis demonstrating the presence of eosinophils and mast cells (type III).

Two new cases of type I and type II Kounis syndrome are presented emphasizing its distinct treatment dilemmas.

Key words. Anaphylaxis Kounis syndrome. Metamizol. Drug allergy.

Introducción

El síndrome de Kounis, angina alérgica o infarto de miocardio alérgico, fue descrito en 1991 por Kounis y Zavras como la aparición de manera simultánea, de eventos coronarios agudos y síntomas alérgicos anafilácticos / anafilactoides¹. Actualmente hay descritos en la literatura tres subtipos, el tipo I sin enfermedad coronaria, el tipo II con enfermedad coronaria y el tipo III en pacientes que sufren trombosis de un stent farmacológico^{1,2}. En la actualidad continúa siendo poco conocido con cerca de unas 100 entradas en Pubmed. La epidemiología es desconocida y no existen guías de práctica clínica que establezcan el tratamiento de elección. Presentamos dos casos clínicos de este síndrome diagnosticados en nuestro centro.

Caso clínico

El primer caso es un varón de 80 años sin alergias conocidas con antecedentes de HTA, Obesidad, Miocardiopatía hipertrófica, VHC, IRC y úlcera gástrica intervenida hace más de treinta años que tras caída casual sufre rotura de 8ª y 9ª costillas por lo que le pautan metamizol. Tras la toma de la primera dosis de metamizol sufre disnea súbita, dolor costal e interescapular no irradiado, exantema maculopapular generalizado, palpitaciones y sudoración. Cuando llega a Urgencias presenta tensión arterial de 90/60 mmHg, con frecuencia cardiaca de 180 latidos por minuto, se encuentra taquipneico a 30 respiraciones por minuto y se auscultan crepitantes en ambas bases pulmonares. El electrocardiograma realizado en ese momento muestra una taquicardia supraventricular a 180 latidos por minuto con bloqueo completo de rama derecha sin datos de isquemia. Se administran en urgencias hidrocortisona, dexclorfeniramina, volumen intravenoso y fentanilo con resolución de la taquicardia y de la clínica respiratoria. Se comprueba que la Troponina I aumenta en seis horas de 0,14 a 163 ng/mL.

Asimismo los niveles de triptasa a las tres horas del comienzo de la sintomatología fueron de 32,7 µg/L siendo de 9,74 µg/L a las 48 horas de iniciado el cuadro. Se realiza ecocardiograma transtorácico que es similar al previo sin que se evidencien alteraciones de la contractilidad globales o segmentarias. Tras ser tratado en el Servicio de Urgencias se decide ingreso en unidad de cuidados intensivos para monitorización y vigilancia, donde realizan ecocardiograma transesofágico con mismo resultado que el anteriormente descrito y coronariografía sin que se demuestre patología en arterias coronarias. Tras 48 horas en UCI con buena evolución clínica se decide traslado a planta convencional con diagnóstico de Síndrome de Kounis tipo I.

El segundo caso es una mujer de 90 años con antecedente de alergia a quinolonas, diabetes mellitus tipo II e historia conocida de cardiopatía isquémica con IAM en el año 2007 y revascularización completa en circunfleja proximal y coronaria derecha. Por dolor osteoarticular su médico de cabecera le prescribe metamizol y a los pocos minutos de la toma del mismo, comienza con prurito palmar, angioedema facial, disnea y eritema generalizado motivo por el que acude a Urgencias de nuestro centro. Se le administran 200 miligramos de hidrocortisona, dexclorfeniramina y 40 miligramos de metilprednisolona por vía endovenosa con rápida mejoría clínica. Mientras se encuentra en Urgencias, a las dos horas del inicio de la sintomatología, comienza con dolor centrotorácico, definido como un peso e irradiado a cuello y hombro izquierdo que cede a los cinco minutos sin tratamiento. En el ECG se evidencian ondas T negativas en II, III y aVF presentes en estudios previos sin otros cambios. En ese momento se le extrae sangre para analizar y se solicita troponina seriada y triptasa con resultados de 2,06 (pico máximo) y 27,5 (a las dos horas del inicio de la reacción) respectivamente. Se decide ingreso de la paciente en planta convencional de medicina interna con diagnóstico de Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tipo infarto agudo de miocardio no q y anafilaxia por metamizol. Durante su hospitalización es tratada con metilprednisolona y dexclorfeniramina hasta resolución

de síntomas cutáneos y con beta-bloqueantes, heparina, aas, nitratos y clopidogrel para los síntomas cardiacos con buena evolución clínica siendo dada de alta en 6 días. Una vez dada de alta es vista en consultas externas de alergología donde se solicita una determinación de triptasa basal con resultado de 3 y se diagnostica de Síndrome de Kounis tipo II secundario a alergia a Pirazolonas.

Discusión

El Síndrome de Kounis es una enfermedad con epidemiología desconocida e infradiagnosticada. En los casos presentados se ha llegado al diagnóstico por sospecha clínica ya que se han podido objetivar síntomas alérgicos agudos coincidentes en el tiempo con eventos coronarios. Típicamente los pacientes presentarán, tras la exposición a un agente con potencial alérgico conocido, síntomas coronarios referidos como malestar, angina, sudoración... y de manera simultánea el abanico de síntomas de una reacción alérgica aguda (hipotensión, lesiones urticariales, prurito, angioedema, síntomas respiratorios, síntomas digestivos)³. Cualquier fármaco podría desencadenar un síndrome de Kounis, con especial precaución con los derivados beta-lactámicos, en segundo lugar los AINEs y dentro de los mismos las pirazolonas son especialmente alergénicas; ocuparían el tercer lugar los anestésicos generales y en menor medida los medios de contraste radiológicos¹⁻⁴.

La etiología de este síndrome no se conoce en la actualidad y se postula la implicación de los mediadores mastocitarios como histamina, serotonina, triptasa, quimasa y leucotrienos como agentes vasoactivos capaces de generar un vasoespasmo coronario o angina microvascular en el SK tipo I y de erosionar una placa de ateroma preexistente en el SK tipo II^{1,2}. Los pacientes con Síndrome de Kounis tipo III padecen trombosis de stents farmacoactivos y la tinción con hematoxilina-eosina y Giemsa demuestra la presencia de mastocitos y eosinófilos⁵.

El marcador inmunológico utilizado en ambos casos para apoyar la sospecha clínica es la determinación de B-triptasa, mediador liberado desde los mastocitos en paralelo con la histamina, con un pico entre los 15-120 minutos desde la activación por el estímulo alérgico. La triptasa es un buen indicador de la presencia de descarga masiva de mediadores procedentes de mastocitos⁶. Los altos niveles de triptasa junto con síntomas alérgicos apoyan la sospecha de la implicación farmacológica como desencadenante del cuadro en los dos casos presentados, puesto que no en todas las anafilaxias tiene por qué elevarse los niveles de triptasa como es el caso de las de origen alimentario.

El tratamiento del SK es controvertido puesto que no hay guías clínicas en la actualidad, aunque los calcio antagonistas y los nitratos se han postulado como los fármacos de primera elección para tratar los síntomas cardiacos; evitando los nitratos en casos de hipotensión y/o taquicardia. La oxigenoterapia no se discute en casos de SCA o anafilaxia que presenten hipoxemia. La fluidoterapia estaría indicada bajo monitorización hemodinámica. En todos los tipos de síndrome de Kounis es adecuado el uso de hidrocortisona a dosis de 1-2 mg/kg/día y

de antihistamínicos H1 y H2 a dosis máxima (dexclorfeniramina 5mg/6 horas y ranitidina 50 mg cada 6 horas). En ninguno de los casos clínicos presentados se utilizó adrenalina para tratar los síntomas a pesar de ser el fármaco de elección para tratar la anafilaxia según la guía Galaxia. El empleo de adrenalina puede provocar arritmias, alargamiento del intervalo QT, prolongar la isquemia o provocar vasoespasmo, por lo que su utilización en el síndrome de Kounis es arriesgada^{7,8}. Los beta bloqueantes pueden empeorar el espasmo coronario y disminuir la acción de la adrenalina en el caso de que fuese necesario emplearla para la anafilaxia; si existe hipotensión y toma previa de beta-bloqueantes el tratamiento de elección sería el glucagón porque su efecto inotrope y cronotrope no está mediado por receptores beta-adrenérgicos; la dosis a utilizar en adultos sería de 1 a 2 mg pudiéndose repetir a los cinco minutos en caso de escasa respuesta⁶. Tratar los síntomas alérgicos exclusivamente puede ser suficiente cuando estamos ante un SK tipo I como sucedió en el primer caso descrito; sin embargo en pacientes con patología coronaria previa se deben tratar también los síntomas cardiacos^{5,7,9,10}. La paciente del segundo caso clínico estuvo doblemente antiagregada con ácido acetil salicílico y clopidogrel sin que se evidenciasen complicaciones; no obstante la utilidad del AAS es desconocida en estos pacientes puesto que puede agravar una anafilaxia o incluso ser causa de una reacción alérgica³. En nuestra paciente, puesto que la reacción fue con un AINE se debería realizar una prueba de exposición controlada dado que la reactividad cruzada a priori es desconocida. Cuando el uso de ácido acetil salicílico sea imprescindible, debe administrarse en una unidad de cuidados intensivos⁴. Los pacientes con SK tipo II y alergia a aspirina conocida, pueden ser candidatos a una desensibilización.

Se deben realizar más estudios para conocer la epidemiología, diagnóstico y tratamiento óptimo de un síndrome que pasados 20 años de su descripción inicial continúa siendo un gran desconocido.

Bibliografía

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991; 45:121-8.
2. Kounis NG, Zavras GM. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation.* 1996; 94:1789.
3. Rico Cepeda P, Palencia Herrejón E, Rodríguez Aguirrebabiria MM. Síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2012; 36(5):358-64.
4. Gómez Canosa MS, Castro Orjales MJ, Rodríguez Fariñas FJ, García Jiménez A, Gutiérrez Cortés JM. Tratamiento del síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2011; 35:519-20.
5. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013 May; 35 (5):563-71.
6. Fassio F, Almerigogna F. Kounis syndrome (allergic acute coronary syndrome): different views in allergologic and cardiologic literature. *Intern Emerg Med* (2012) 7:489-495.
7. Kounis, N.G., Kouni, S.N. and Koutsojannis, C.M. Myocardial infarction after aspirin, and Kounis syndrome. *J R Soc Med.* 2005; 98:296.
8. Lindstedt, K.A. and Kovanen, P.T. Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15: 567-73.
9. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006; 110:7-14.
10. Gázquez V, Dalmau G, Gaig P, Gómez C, Navarro S, Mercé J. Kounis syndrome: report of 5 cases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010; 20:162-165.

Síndrome de Erasmus (exposição à sílica e esclerose sistémica): um caso clínico

Erasmus Syndrome (exposure to silica and systemic sclerosis): a case report.

Catarina S. Silva¹, Gilberto T. Silva², Lília Andrade², Alcina Saraiva²

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

Resumo

A Síndrome de Erasmus designa a associação entre Esclerose Sistémica e exposição à sílica, com ou sem silicose. Não existe nenhuma particularidade clínica, radiológica ou histológica distintiva, além da justaposição sindrómica dos estigmas das duas doenças. A pneumoconiose provocada pela sílica pode evoluir para Esclerose Sistémica. O mecanismo parece envolver a resposta inflamatória provocada pela exposição à sílica. Visto ser uma doença potencialmente fatal e não existir um tratamento efetivo, a prevenção primária e reconhecimento precoce são muito importantes. Apresentamos o caso de um doente exposto à sílica que desenvolveu Esclerose Sistémica.

Palavras-chave: Síndrome de Erasmus; esclerose sistémica; exposição à sílica; silicose.

Abstract

Erasmus Syndrome refers to the association between Systemic Sclerosis and exposure to silica, with or without silicosis. There are no specific clinic, radiologic or histologic findings, except the overlapping symptoms of the two diseases. Pneumoconiosis due to exposure to silica can evolve to Systemic Sclerosis. The mechanism seems to involve the inflammatory response triggered by silica exposure. Since it is potentially lethal and has no effective treatment, the primary prevention and early recognition are very important. We present the case of a patient exposed to silica who developed Systemic Sclerosis.

Key words: Erasmus syndrome; systemic sclerosis; exposure to silica; silicosis.

Introdução

A silicose inclui um espectro de doenças ocupacionais pulmonares causadas pela inalação de partículas livres de sílica por trabalhadores de uma variedade de indústrias, incluindo a construção¹⁻³. A esclerodermia engloba um grupo heterogéneo de doenças relacionadas pela presença de lesões cutâneas espessadas e esclerosadas, podendo ser localizada ou sistémica⁴.

A Síndrome de Erasmus (SE) designa a associação entre Esclerose Sistémica (ES) e exposição à sílica, com ou sem silicose. Se presente, a silicose habitualmente precede a esclerose sistémica, não existindo nenhuma particularidade clínica, radiológica ou histológica distintiva, além da justaposição sindrómica dos estigmas das duas doenças⁵⁻⁷.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 64 anos, trabalhou durante 47 anos como pedreiro, sem uso habitual de proteção individual, estando reformado há dois anos. Não fumador. Fratura de costelas traumática quatro meses antes, complicada com empiema, sem outros antecedentes de relevo e sem medicação crónica.

Recorreu ao serviço de urgência por quadro de dispneia para pequenos esforços, tosse não produtiva e edemas dos membros inferiores. Ao exame objetivo destacava-se apagamento das rugas da face, espessamento cutâneo difuso, incluindo face, tórax anterosuperior e membros superiores (Figura 1). Verificou-se haver Fenómeno de Raynaud. Eupneico em repouso, sem hipoxémia e hemodinamicamente estável. A auscultação pulmonar revelava abolição do murmúrio vesicular no terço inferior direito, sendo o restante exame objectivo normal.

Figura 1. Apagamento das rugas da face

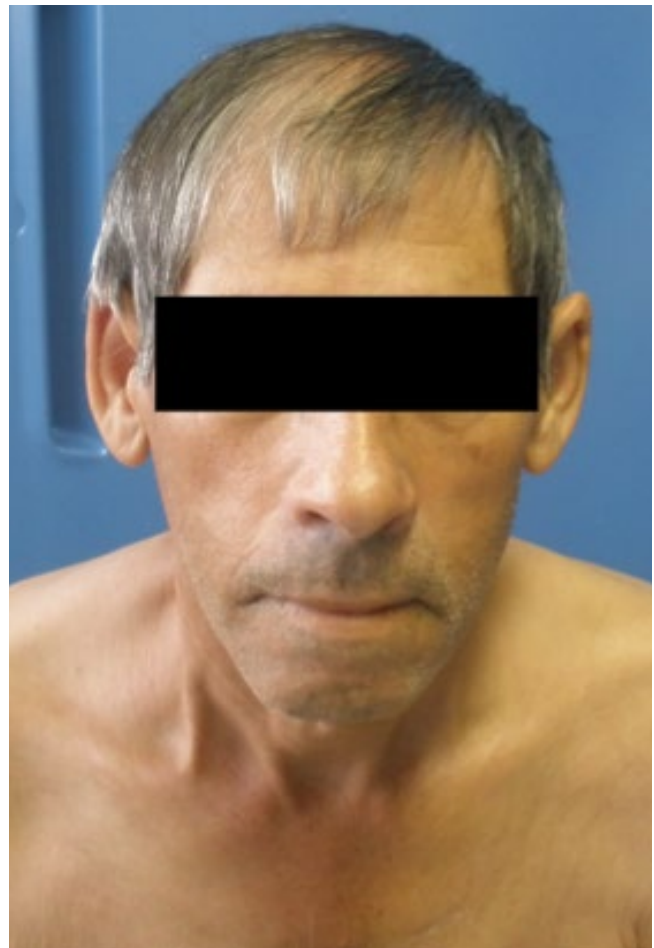


Tabela 1. Resumo de exame realizados.

Análítica de Sangue	Líquido pleural	Broncofibroscopia	Provas Funcionais Respiratórias Iniciais/Controlo
Hb: 10.7 g/dl (normocítica normocrômica)	Amarelo citrino	Sinais inflamatórios da mucosa (grau II) com pigmentos de antracose	CVF 63% / 48,4%
Bioquímica: normal	Celularidade > 1000/mm ³ , predomínio de polimorfonuclear	Aspirado brônquico: citologia e bacteriologia normais	FVE1 67,8% / 53,7%
VS: 80 mm/h	Citologia negativa para células malignas	Lavado broncoalveolar inespecífico	DLC0 31,7% / 25,8%
Ac anti-Scl70 > 320 U/L (positivo)	Pesquisa de BK directo, cultural e por PCR negativos	Biópsia negativa para células malignas e para BK	
Gasimetria em ar ambiente: normal			

CVF capacidade vital forçada, DLC0 difusão alvéolo-capilar de CO, FVE1 volume expiratório máximo num segundo, PCR polimerase chain reaction, VS velocidade de sedimentação

Analicamente, destacava-se anemia normocítica normocrômica, velocidade de sedimentação elevada e anticorpo anti-Scl70 positivo; A gasimetria arterial era normal (Tabela 1).

A radiografia de tórax revelou opacidade do terço inferior direito sugestiva de derrame pleural e sinais de fratura de cinco costelas direitas. A TAC torácica de alta resolução mostrou cardiomegalia, moderado derrame pericárdico, ligeiro derrame pleural bilateral, áreas de consolidação com broncograma nos segmentos inferiores, reticulite difusa dos vértices às bases, micronodulação difusa centrilobular, pequenos nódulos subpleurais e vários maiores, calcificados, com predomínio no hemitórax direito (Figura 2).

Realizada toracocentese para estudo bioquímico, citológico e microbiológico do líquido pleural que mostrou aumento do número

de leucócitos polimorfonucleares. A broncofibroscopia evidenciou inflamação da mucosa e pigmentos de antracose. O aspirado brônquico, lavado broncoalveolar e biopsia não revelaram alterações. As provas funcionais respiratórias objetivaram síndrome restritiva ligeira, com agravamento significativo nos dois meses seguintes (Tabela 1). O ecocardiograma inicial mostrou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, insuficiência tricúspide ligeira e pequeno derrame pericárdico. Dois meses depois eram já visíveis sinais indiretos de hipertensão pulmonar e derrame pericárdico significativos, não tendo sido realizada pericardiocentese por ser ter sido considerada de elevado risco.

Inicialmente, foi realizado tratamento sintomático, que incluiu pentoxifilina 400mg 3id, nifedipina 20 mg id e naproxeno 500 mg 2id para

Figura 2. TAC toracica em janela de parenquima destacando-se derrame pleural e pericardico e reticulite difusa



o Fenómeno de Raynaud, e foi iniciada cinesioterapia. Registrou-se uma melhoria clínica e o doente passou a ser seguido em consultas externas. Apesar dos exames subsequentes mostrarem evolução rápida da doença, não houve agravamento sintomático significativo durante os três meses seguintes. Desenvolveu então crise renal esclerodérmica, acabando por falecer nesse contexto.

Discussão

A ES subdivide-se em ES cutânea difusa (ESCD), ES cutânea limitada e ES sine scleroderma, dependendo da extensão do atingimento cutâneo e do padrão de envolvimento de órgãos internos⁸. O prognóstico é variável, tendo o subtipo ESCD uma baixa taxa de sobrevivência⁶.

A citotoxicidade da sílica cristalina parece atuar diretamente sobre o sistema imunitário, sendo o seu alvo privilegiado os macrófagos, que induzem morte celular, com libertação de citoquinas, em particular interleucina-1 e fator de necrose tumoral gama⁹, o que favorece quer a inflamação e fibrose de células pulmonares, quer a eclosão de uma doença autoimune como a esclerodermia^{10,11}.

A manifestação radiológica pulmonar mais precoce da silicose é a presença de pequenas opacidades nodulares, predominantemente nas zonas superiores, associadas a adenopatias hilares. Na ES, o padrão mais habitual é a fibrose pulmonar inespecífica com imagens em favo de mel². O lavado broncoalveolar tipicamente revela um aumento do número de granulócitos, o que indicia alveolite ativa¹².

Os anticorpos antinucleares (ANA) podem ser úteis para “screening” de ES. Os antitopoisomerase (anti-Scl-70), anticentrómero (ACA), anti-RNA polimerasa III e anti beta-2-glicoproteína são muito específicos¹³. O ACA é específico de ESCL e o anti-Scl-70 está associada a ESCD e a um risco mais elevado de doença pulmonar intersticial grave¹⁴.

Não existe atualmente um tratamento específico da ES ou da silicose, além do sintomático. A combinação de glucocorticóides e agentes imunossupressores pode ser usada na ES mas apenas se houver sinais de alveolite ativa¹⁵. O uso de glucocorticóides parece relacionar-se com o desenvolvimento de crise renal, uma complicação rara mas potencialmente fatal da ES¹⁶.

Foi feito, neste caso, o diagnóstico de SE num doente com história de exposição prolongada à sílica. A presença de micronodulação nodular pulmonar difusa sugere a presença de silicose. A extensão das lesões cutâneas e o atingimento de

sistémico estão de acordo com o subtipo ESCD, confirmado pela positividade do anticorpo Scl-70. Não houve evidência de alveolite ativa nos exames complementares realizados e, numa fase inicial, o tratamento sintomático foi eficaz, pelo que o potencial benefício do uso de glucocorticóides ou imunossupressores não estaria indicado. Apesar disso, o doente desenvolveu crise renal esclerodérmica, o que poderá dever-se à rapidez com que a doença se desenvolveu, indiciando a sua gravidade.

Salienta-se a importância da prevenção primária das doenças associadas à exposição à sílica, através da sensibilização para o uso de material de proteção respiratória adequado e notificação dos casos detetados.

Bibliografia

1. Mridu Gulati & Carrie A. Redlich. Fishman's pulmonary diseases and disorders – Section Eleven. Occupational Disorders
2. McCormick ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010 Oct; 83 (7):763-9.
3. Valiante DJ, Schill DP, Rosenman KD. Highway repair: a new silicosis threat. *Socie E. Am J Public Health*. 2004; 94 (5):876.
4. Black CM, Scleroderma-clinical aspects. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. *J Intern Med*. 1993; 234 (2):115.
5. Devulder B, Plouvier B, Martin JC, Lenoir L. The association: scleroderma-silicosis or Erasmus' syndrome. *Nouv Presse Med*. 1977; 6 (32):2877-9.
6. Silman AJ. *Scleroderma*. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995; 9 (3):471.
7. Rustin MH, Bull HA, Ziegler V, Mehlhorn J, Hausteiner UF, Maddison PJ, James J, Dowd PM. Silica-aasociates systemic sclerosis is clinically, serologically and immunologically indistinguishable from idiopathic system sclerosis. *Br J Dermatol*. 1990 Dec; 123 (6):725-34.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. *J Rheumatol*. 1988; 15 (2):202.
9. Koeger AC, Marre JP, Rozenberg S, Gutmann L, Bourgeois P. Maladies auto-immunes après exposition inhabituelle à la silice ou aux silicoes. Trois observations. *Ann Intern Med* 1992; 143:165-70.
10. Rimal B, Greenberg AK, Rom WN. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11 (2):169.
11. H. Ajlani, N. Meddeb, H. Sahli, S. Sellami. Syndrome d'Erasmus: à propos d'une observation. *Revue de Pneumologie clinique*. 2009; 65:16-22.
12. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis BJ, Lawrence R, Millar AB, Black CM, Turner-Warwick M. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med*. 1989; 83 (5):403-14
13. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003; 49 (3):399.
14. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48 (5):1363.
15. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized double blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3962-70.
16. Luc Mouthon, Alice Bérezné, Guillaume Bussone, Laure-Hélène Noël, Peter M. Villiger, Loïc Guillemin. Scleroderma renal crisis: a rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2011; 40 (2):84-91.

Pseudotumor inflamatório do fígado: o imitador bom das neoplasias hepáticas

Inflammatory pseudotumor of the liver: A good imitator of hepatic neoplasms

Marta Soares¹, Mrinalini Honovar², João Pimentel Barbosa¹

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal

Resumo

O Pseudotumor Inflamatório do Fígado (PIF) é uma neoplasia benigna rara nos países ocidentais e a sua etiologia ainda não foi determinada. O seu diagnóstico é difícil, dada a ausência de clínica, alterações analíticas ou achados imagiológicos específicos, confundindo-se frequentemente com outras neoplasias hepáticas, o que leva à sua inadequada ressecção. O exame histológico é o *gold standard* para o seu diagnóstico. Não existe consenso sobre a terapêutica ideal a efetuar. O prognóstico é excelente verificando-se habitualmente resolução completa da lesão. Neste artigo, apresenta-se o caso de um PIF diagnosticado durante a investigação de uma massa hepática num homem com hábitos etílicos importantes mas sem estigmas de doença hepática crónica e com nível sérico de alfa-fetoproteína normal.

Palavras chave: Pseudotumor Inflamatório; Fígado; Biópsia hepática

Abstract

The Inflammatory Pseudotumor of the Liver is an uncommon benign tumor in occidental countries and its etiology remains unclear. Its diagnosis is difficult, because there are no specific symptoms, analytic abnormalities or radiologic findings, and is usually mistaken with other hepatic tumors inducing its inadequate resection. The histological examination is the *gold standard* for the diagnosis of Inflammatory Pseudotumor of the Liver. There is no consensus about the ideal treatment. In the majority of cases, the prognosis is excellent with complete resolution of the lesion. We report the diagnostic and conservative management of a case of Inflammatory Pseudotumor of the Liver diagnosed during the investigation of a hepatic lesion in a man with history of alcohol abuse but without stigmata of chronic liver disease and normal serum alpha-fetoprotein level.

Key words: Pseudotumor Inflammatory; Liver; Hepatic biopsy

Introdução

O Pseudotumor Inflamatório do Fígado (PIF), descrito pela primeira vez em 1953 por Pack e Baker¹, é uma neoplasia benigna de etiologia desconhecida caracterizada pela proliferação de um estroma fibroso com um infiltrado de células inflamatórias^{2,3}. É uma entidade rara, principalmente nos países europeus (a maioria dos casos descritos é da população asiática)^{2,3}, e que surge mais frequentemente em crianças ou adultos jovens^{3,4}.

A clínica do PIF é inespecífica e os achados imagiológicos não são patognomónicos, mimetizando muitas vezes neoplasias malignas do fígado, primárias ou secundárias, e culmina muitas vezes na inadequada ressecção cirúrgica da lesão²⁻⁵. Não existe nenhum tratamento específico para o PIF, embora existam relatos na literatura que apontam que os antibióticos, os anti-inflamatórios não esteroides e os corticóides podem ajudar^{3,5}. A ressecção cirúrgica não é, por norma, recomendada^{2,5}. O prognóstico do PIF é, habitualmente, ótimo com resolução completa da lesão^{3,4,6}.

Caso Clínico

Um homem português de 60 anos recorreu ao hospital por um quadro com 3 semanas de evolução de anorexia, astenia e emagrecimento (7,5% peso corporal). Referia ainda desde há 15 dias um quadro de vômitos alimentares, diarreia e desconforto abdominal.

Em termos de doenças crónicas previamente conhecidas salientam-se múltiplos fatores de risco cardiovascular (Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, Dislipidemia e Tabagismo) e uma Doença

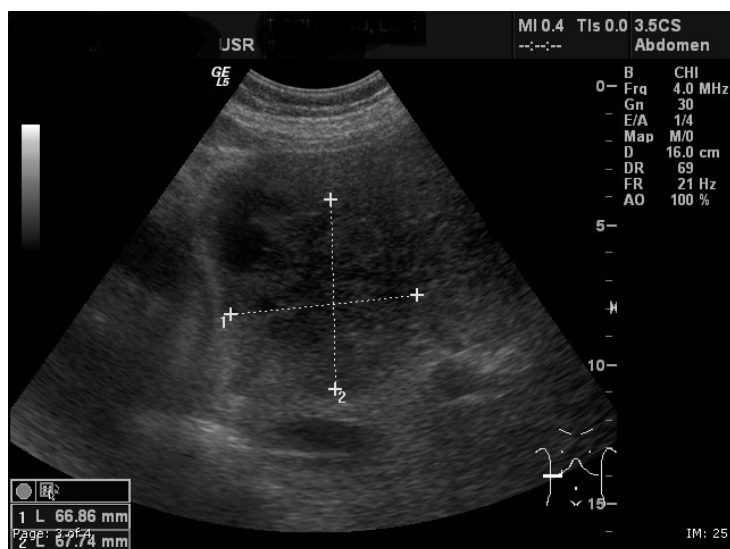
Pulmonar Obstrutiva Crónica. O consumo de álcool estimado era de 60 gramas/dia. Não tinha história de viagens prévias ou alteração no seu padrão habitual de alimentação.

Ao exame objetivo não foram documentadas alterações relevantes, nomeadamente estigmas de doença hepática crónica ou hepatomegalia. Analiticamente apresentava aspartato aminotransferase =54U/L (Valor Referência (VR), 5-34U/L), alanina aminotransferase =59U/L (VR, <55U/L), gamaglutamiltranspeptidase =158U/L (VR, 12-64U/L), fosfatase alcalina=128U/L (VR, 40-150U/L), bilirrubina total=0,6mg/dL (VR, 0,2-1,2mg/dL); proteínas totais=5,8g/dL (VR, 6,4-8,3g/dL); proteína C reativa=14mg/dL (VR, <0,5). As serologias para os vírus hepatotrópicos (vírus da hepatite B e C) foram negativas. O doseamento de alfa-fetoproteína e de antigénio carcino-embriónico (CEA) foram normais.

Para esclarecimento do quadro clínico e das alterações analíticas foi realizada uma ecografia abdominal que mostrou uma volumosa massa, mal delimitada, localizada ao nível do lobo esquerdo do fígado (Imagem 1). A tomografia computadorizada relevou um fígado esteatósico, bosselado e uma volumosa massa heterogénea no lobo esquerdo com cerca de 10 cm de maior diâmetro, com captação heterogénea de contraste e com áreas necrose e fibrose dispersas – achados sugestivos de hepatocarcinoma (Imagem 2).

Realizou microbiópsia que mostrou tecido hepático com uma lesão composta por células fusiformes em estroma por vezes hialinizado e infiltrado inflamatório misto com linfócitos, plasmócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos. O componente fusocelular mostrou imunorreatividade para vimentina e actina de músculo liso - achados compatíveis com Pseudotumor Inflamatório do Fígado (Imagem 3). O doente foi inicialmente medicado com ciprofloxacina assumindo uma eventual gastroenterite aguda; cumpriu 7 dias de antibiote-

Imagem 1. Ecografia abdominal: massa heterogénea no lobo esquerdo com cerca de 10 cm de maior diâmetro



rapia com melhoria das queixas gastrointestinais e descida dos marcadores inflamatórios.

Após o resultado histológico optou-se por manter vigilância clínica, analítica e imagiológica. Verificou-se resolução total das queixas após 6 semanas e normalização das alterações analíticas. A RMN hepática realizada 1 ano após o quadro inicial mostrou resolução completa da lesão.

Discussão

A maioria dos casos de PIF foi descrita na população asiática, sendo muito pouco comum na Europa, e documentados principalmente em crianças e adultos jovens do sexo masculino^{3,4,6}. Apesar do primeiro caso de PIF já ter sido documentado há mais de 50 anos, a sua etiopatogenia ainda não está completamente esclarecida, equacionando-se que este pode resultar de uma resposta inflamatória exagerada dirigida a uma determinada agressão (por exemplo infeção, trauma ou doença autoimune). Pensa-se que os microrganismos que chegam ao fígado, por meio da circulação portal, poderiam ser a agressão que desencadeava uma reação desproporcional culminado no PIF. A suportar esta hipótese existem alguns casos em que foi possível identificar determinados agentes infecciosos (por exemplo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* e fragmentos de parasitas). No entanto, na maioria dos casos não se documenta nenhum microrganismo, permanecendo a etiologia do PIF uma incógnita^{3,4,7}.

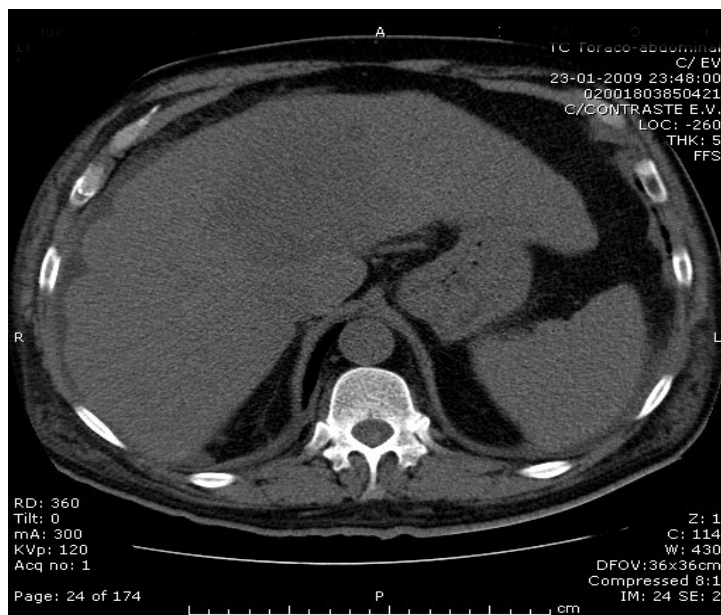
O diagnóstico constitui um verdadeiro desafio, uma vez que a clínica é inespecífica e os exames complementares de imagem não permitem distinguir o PIF das neoplasias hepáticas malignas. Os doentes, tal como o descrito neste caso clínico, surgem habitualmente com queixas gerais de anorexia, emagrecimento e desconforto abdominal^{3,4,6,7}. Analiticamente os achados mais típicos são alterações hepáticas com elevação

das enzimas de citólise e colestase (mas raramente cursam com hiperbilirrubinemia) e aumento dos marcadores séricos de inflamação³. O padrão imagiológico é muito variável dependendo do grau de inflamação, necrose e hemorragia e mimetiza o aspeto encontrado em algumas neoplasias nomeadamente o hepatocarcinoma, o colangiocarcinoma e até mestástases hepáticas^{3,7}. O exame histológico é o *gold standard* para o diagnóstico de PIF e muitas vezes este é já realizado em doentes submetidos a resseção da neoplasia assumindo-se como diagnóstico um cancro hepático²⁻⁷. Os achados histológicos podem ser muito variáveis mas geralmente observa-se uma proliferação de células fusiformes num estroma misto de colagénio e células inflamatórias (linfócitos, plasmócitos e histiócitos)^{3,5}.

No nosso caso a suspeita inicial, atendendo à idade do doente, aos consumos de álcool e os achados imagiológicos, foi de hepatocarcinoma. E interpretou-se que os sintomas gerais com os vómitos e a diarreia corresponderiam a uma gastroenterite aguda. No entanto, o doente não apresentava estigmas de doença hepática crónica, elevação da alfa-fetoproteína ou padrão típico de fígado cirrótico, que seria o exetável num doente com hepatocarcinoma, pelo que se decidiu realizar uma biópsia hepática guiada ecograficamente.

Não existe nenhum tratamento específico para o PIF embora existem relatos de melhoria com antibiótico, anti-inflamatórios não esteroides e corticoides^{3,5,7}. No nosso caso, o doente apresentou uma melhoria clínica e analítica com diminuição dos marcadores inflamatórios após o início de antibioterapia empírica. Não se consegue, no entanto, determinar qual o papel do antibiótico e se a duração do mesmo (apenas 7 dias de terapêutica) terá interferido na história natural do PIF. A resseção cirúrgica não é recomendada, a não ser em determinados

Imagem 2. Tomografia computadorizada abdominal: massa ao nível do lobo esquerdo do fígado com captação heterogênea de contraste



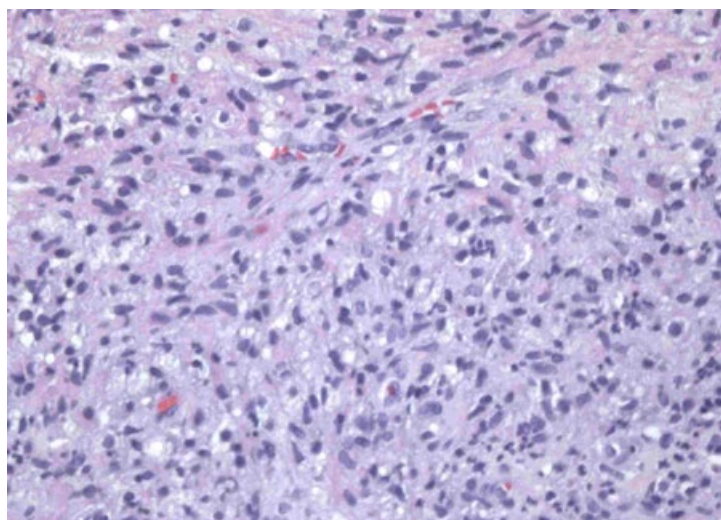
casos em que o PIF, pelas dimensões ou localização, causa sintomas ou obstrução das vias biliares^{2,5}. O que acontece na maioria das vezes é que o PIF é confundido com neoplasias malignas do fígado e são abordados cirurgicamente, sendo o diagnóstico apenas feito no exame de anatomia patológica da peça operatória.

O prognóstico é ótimo uma vez que a maioria das lesões se resolve espontaneamente e os dados até ao momento não sugerem que existe risco de transformação maligna^{3,4,6}. Por estes motivos, é muitíssimo importante identificar corretamente as lesões hepáticas e poupar o doente a uma agressão cirúrgica desnecessária.

Bibliografia

1. Pack GT, Baker HW. Total right hepatic lobectomy; report of a case. *Ann Surg*. 1953; 138:253-258.
2. Lo OS, Poon RT, Lam CM, Fan ST. Inflammatory pseudotumor of the liver in association with gastrointestinal stromal tumor: A case report. *World J Gastroenterol*. 2004; 10 (12): 1841-1843
3. Rosa B, Moutinho-Ribeiro P, Pereira JM, Fonseca D, Lopes J, Amendoeira I et al. Ghost tumor: An Inflammatory Pseudotumor of the Liver. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012; 8:630-633.
4. Jeong JY, Sohn JH, Kim TY, Jeong WK, Kim J, Pyo JY et al. Hepatic inflammatory pseudotumor misinterpreted as hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2012; 18:239-244.
5. Motojuku M, Oida Y, Morikawa G, Hoshikawa T, Nakamura T, Tajima T et al. Inflammatory pseudotumor of the liver: Case report and review of literature. *Tokai J Exp Clin Med*. 2008; 33:70-74.
6. Koea JB, Broadhurst GW, Rodgers MS, McCall JL. Inflammatory Pseudotumor of the Liver: Demographics, Diagnosis, and the Case for Nonoperative Management. *J Am Coll Surg*. 2003; 196:226-235
7. Kawaguchi T, Mochizuki K, Kizu T, Miyazaki M, Yakushijin T, Tsutsui S et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and spleen diagnosed by percutaneous needle biopsy. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(1):90-95.

Imagem 3. Histologia da biópsia hepática ecoguiada: tecido hepático infiltrado por lesão composta por células fusiformes com estroma por vezes hialinizado e células inflamatórias.



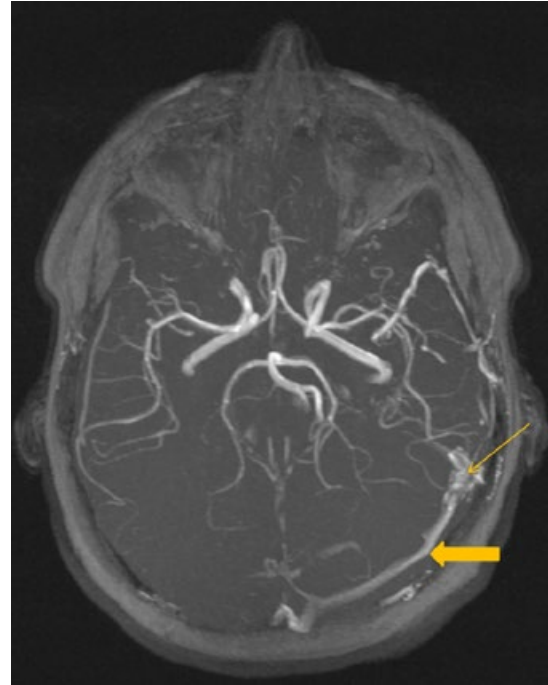
Mujer con acúfeno pulsátil y soplo craneal

Woman with pulsatile tinnitus and cranial bruit

Mujer de 45 años, con antecedentes de trombosis en venas femoral común y poplítea izquierdas e hipertrigliceridemia. Remitida por cefalea crónica diaria de 7 meses de evolución, que definía como frontotemporal izquierda, de intensidad moderada, asociada a un acúfeno pulsátil continuo izquierdo. Presentaba exacerbaciones del dolor cuando realizaba maniobras de Valsalva. No asociaba fiebre, síndrome general, claudicación mandibular ni debilidad de cintura escapular. El dolor no la despertaba de noche, ni evidenciaba una preferencia circadiana.

En la exploración se apreciaba un notable soplo hemicraneal izquierdo de predominio mastoideo. La tomografía computarizada cerebral no evidenció patología. En la resonancia magnética cerebral (Figura 1) se observó un aumento de velocidad del flujo venoso en senos transversos (flecha gruesa) y sigmoide (flecha delgada) izquierdos en relación con una fístula dural. Obsérvese la aparente normalidad en la secuencia FLAIR (Figura 2), frente al elocuente hallazgo en TOF (Figura 1), secuencia rápida e inocua que no implica la administración de contraste. El estudio de la coagulación mostró heterocigosis para la mutación G1691A asociada al gen del Factor V de Leiden, y una actividad aumentada de la proteína C (147% [70 – 140]). Esto es congruente con una nueva trombosis, en este caso de senos venosos, como origen de la fístula. La cefalea se resolvió tras la embolización de la misma.

Figura 1. Resonancia nuclear magnética; secuencia TOF (Time of Flight)



Bibliografía

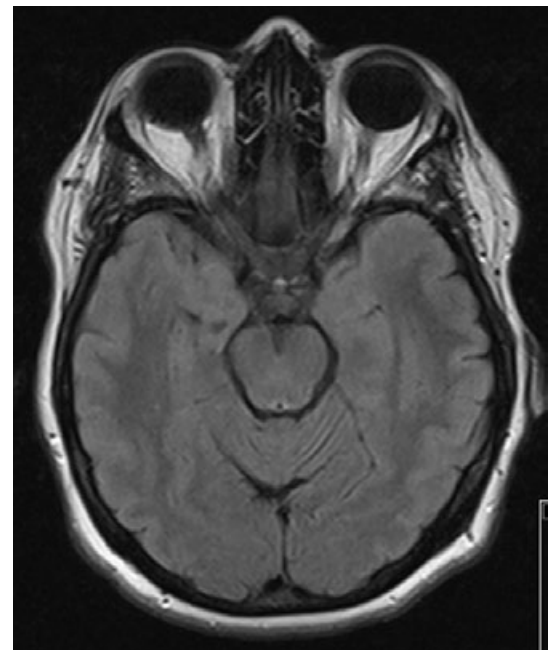
1. Mossa-Basha M, Chen J, Gandhi D. Imaging of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurg Clin N Am.* 2012; 23 (1):27-42.
2. Oh JT, Chung SY, Lanzino G, Park KS, Kim SM, Park MS, et al. Intracranial dural arteriovenous fistulas: clinical characteristics and management based on location and hemodynamics. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2012 Sep; 14(3):192-202.
3. Sorkin GC, Hopkins LN. Endovascular role in dural arteriovenous fistula management. *World Neurosurg.* 2013; 80 (6):219-20.

Diagnóstico: Fístula dural

Juan Manuel Pías-Peleteiro, Jose Manuel Aldrey-Vázquez

Servicio de Neuroloxía, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS. A Coruña.

Figura 2. Resonancia nuclear magnética; secuencia FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)



Correspondencia: juan.manuel.pias.peleteiro@gmail.com
 Como citar este artículo: Pías-Peleteiro JM, Aldrey-Vázquez JM
 Fístula dural. *Galicia Clin* 2014; 75 (1): 39

Recibido: 16/5/2013; Aceptado: 1/8/2013

Dolor cervical incoercible

Incoercible cervical pain

Mujer de 65 años que acude al servicio de Urgencias por cuadro clínico de 2 meses de evolución, caracterizado por dolor intenso en región cervical izquierda resistente a AINEs, paresia y parestesia de hemicuerpo izquierdo, inestabilidad de la marcha y estreñimiento. En la exploración física presentaba contractura de musculatura paravertebral cervical bilateral, caída del velo del paladar derecho, hemiparesia izquierda de predominio braquial, con claudicación en Maniobra de Barré (4/5) e hipoestesia en extremidades superiores con nivel sensitivo C5.

La Resonancia Magnética con contraste evidenció 2 lesiones: la primera a nivel de tálamo derecho de aspecto infiltrativo, sin realce tras la administración de contraste intravenoso (Figura 1), y la segunda, una masa a nivel de cordón medular cervical, a la altura del segmento C1-C4, con realce periférico tras la administración de contraste y edema vasogénico circundante (Figura 2). Dichas lesiones son compatibles con astrocitoma de bajo grado. Se descartó etiología desmielinizante por el patrón radiológico, suelen aparecer como lesiones ovoideas, múltiples, captadoras de contraste, de distribución típicamente periventricular¹, y el análisis del LCR fue normal.

La paciente presentó un marcado empeoramiento clínico, se intervino mediante laminectomía de C2-C4 y exéresis de la lesión con diagnóstico intraoperatorio de Glioma de Bajo grado Infiltrativo. En el postoperatorio inmediato, la paciente presentó déficit neurológico rápidamente progresivo debido al proceso tumoral maligno bulbo-medular y falleció a los 45 días del ingreso.

El caso clínico expuesto resulta llamativo por la localización poco habitual del tumor ya que los astrocitomas son una neoplasia glial relativamente común del sistema nervioso central, pero sólo el 3% de los casos se encuentran en la médula espinal¹. La paciente presentó manifestaciones clínicas muy sugestivas de un proceso a nivel espinal, tales como dolor, radiculopatía, déficit sensorial o motor e incontinencia; el examen físico puede revelar deficiencias sensoriales irregulares en cualquier nivel de la médula espinal^{2,3}.

El pequeño número de casos de astrocitomas de bajo grado infiltrativos publicados limitan las conclusiones que se pueden extraer sobre la eficacia de los diversos tratamientos para el mejor abordaje de los mismos⁴. En algunos estudios se ha observado una evolución favorable a largo plazo a pesar de no realizarse una resección radical del tumor⁵. Minehan et al observaron que la radioterapia postoperatoria mejoró significativamente la supervivencia de los pacientes con astrocitomas infiltrantes y la resección quirúrgica se asoció a una menor supervivencia⁴.

Bibliografía

1. Eisenberg R L. Diagnóstico por imagen-patrones de diagnóstico diferencial. Vol 1. 2ª Ed. New York: Marban libros;1995.
2. Ahmed TS, Oliver M, Blackburn N. Insidious onset neck pain - a symptom not to be dismissed. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89(6): W6-8.
3. Epstein F, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg.* 1992; 77(3): 355-9.
4. Minehan KJ, Brown P, Scheithauer B, Krauss W, Wright M. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 727-33.
5. Hausmann ON, Kirsch EC, Tolnay M, Gratzl O. Intramedullary spinal cord tumours: a clinical outcome and radiological follow-up study. *Swiss Med Wkly* 2001, 131(39-40):582-7.

Figura 1. Lesión ocupante de espacio de aspecto infiltrativo en tálamo derecho / fórnix / cíngulo

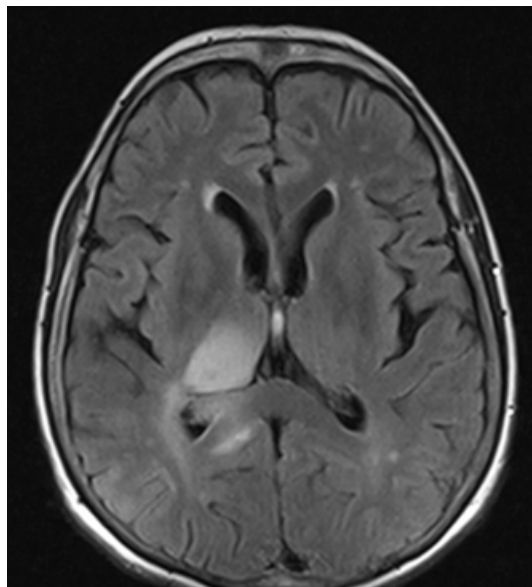
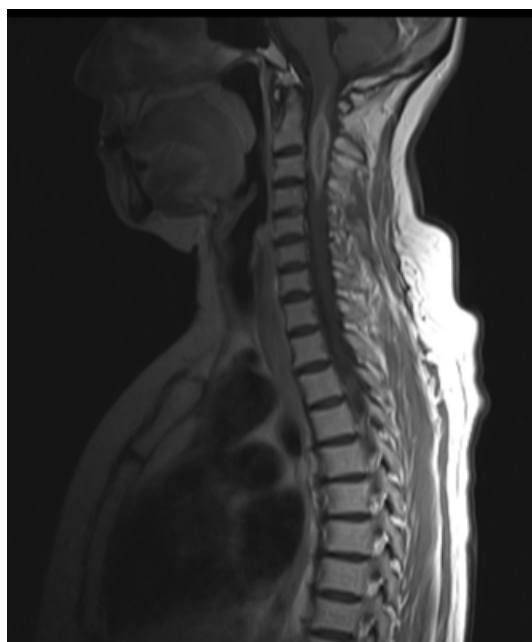


Figura 2. Masa en cordón medular cervical, de predominio izquierdo, a la altura del segmento C1-C4



Diagnóstico: Astrocitoma de bajo grado infiltrativo

Adrián F Narváez-Muñoz

Servizo de Emerxencia. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela.

Correspondencia: adrianfm@hotmail.com

Como citar este artículo: Narváez-Muñoz AF. Astrocitoma de bajo grado infiltrativo. *Galicía Clin* 2014; 75 (1): 40

Recibido: 28/5/2013; Aceptado: 17/9/2013

Choque anafilático com exantema azul durante cirurgia da mama

Anaphylactic shock with blue rash during breast surgery

Apresenta-se o caso de uma doente de 60 anos, que foi submetida a tumorectomia da mama esquerda por carcinoma ductal invasor. Dez minutos após administração periareolar (Figura 1) de 1,5ml de Azul Patente V, desenvolveu um quadro de exantema cutâneo, de cor azulada (Figura 2), com repercussão cardiovascular e ventilatório. Assumido choque anafilático, foi suspensa a cirurgia e efetuou-se tratamento com hidrocortisona e adrenalina em perfusão. Melhorou, o que permitiu a conclusão da cirurgia. Foi admitida na Unidade de Cuidados Intensivos no pós operatório imediato, por instabilidade hemodinâmica. Nas primeiras horas houve recrudescimento do exantema (Figuras 3 e 4), sem agravamento hemodinâmico, que melhorou após hidrocortisona e clemastina. Foi extubada 6h após a admissão e teve alta para a U. de Cuidados Intermédios ao 3º dia. O azul patente é utilizado há décadas¹ em procedimentos médicos, como a marcação do gânglio sentinela na cirurgia da neoplasia da mama. As reações de hipersensibilidade têm uma incidência descrita de 0,6 a 2,8%³ com um espectro de gravidade variável. Podem cursar apenas com urticária e exantema (Grau I), ocorrer hipotensão sem necessidade suporte vasopressor (Grau II) e nos casos mais severos, choque anafilático grave com necessidade de suporte vasopressor (Grau III). Estas últimas, Grau III, como no caso descrito, são as mais raras representando 1,1% do total³. A instalação do quadro é rápida¹ e visto ser potencialmente fatal, obriga a um diagnóstico atempado. O tom “azulado” do exantema é peculiar e característico desta reação e pode ajudar a efetuar o diagnóstico². Medidas profiláticas não são consensuais, pela baixa incidência e ausência de estudos que comprovem a eficácia. No entanto, por não existir reação cruzada com o Azul de Metileno, este pode ser uma alternativa em casos de hipersensibilidade documentada³.

Bibliografia

1. Haque RA, Wagner A, Whisken JA, Nasser SM, Ewan PW. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy* 2010;65:396-400.
2. Tripathy S, Nair PV. Adverse drug reaction, patent blue V dye and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2012 Nov;56(6):563-6.
3. Lanitis S, Filippakis G, Sidhu V, Al Mufti R, Lee TH, Hadjiminis DJ. Atypical anaphylactic reaction to Patent Blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008 May; 90(4): 338-9.

Diagnóstico: Choque anafilático com exantema azul durante cirurgia da mama

Mário Pires

Serviço de Medicina Interna.

Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro. Portugal

Correspondência: mj.pires@gmail.com

Como citar este artigo: Pires M.

Choque anafilático com exantema azul durante cirurgia da mama. *Galicia Clin* 2014; 75 (1): 41

Recibido: 11/9/2013; Aceptado: 4/11/2013

Figura 1. Administração subcutânea de azul patente



Figura 2. Exantema inicial, azulado



Figura 3. Exantema azulado, reacção tardia



Figura 4. Exantema azulado, reacção tardia.



Síndrome de Joubert

Joubert Syndrome

Apresentamos o caso de uma mulher de 30 anos, com antecedentes de atraso do desenvolvimento psicomotor inicial. Observada em consulta por crises tónico-clónicas generalizadas. Ao exame objectivo apresentava, apraxia oculomotora subtil, estrabismo divergente do olho esquerdo e marcha de base alargada com instabilidade. Durante o estudo etiológico da epilepsia realizada imagem de ressonância magnética (IRM) encefálica que revelou hipoplasia do vérmis do cerebelo, formando “sinal do dente molar”, sugestivo de síndrome de Joubert (SJ). Não foram identificadas outras condições patológicas associadas.

O SJ é uma doença autossómica recessiva caracterizada por um largo espectro de malformações do rombencéfalo¹. O síndrome clássico caracteriza-se por hipoplasia de tecido cerebeloso, défice cognitivo/atraso do desenvolvimento, anomalias dos movimentos oculares e pela presença do “sinal do dente molar” em iRM¹⁻³. Este sinal resulta do alargamento das vias de circulação de líquido e afilamento dos pedúnculos cerebelosos superiores por hipoplasia ou aplasia do vérmis cerebeloso¹. Além do SJ, outros cursam com o “sinal do dente molar” como o síndrome de Dekaban-Arima, de COACH (hipoplasia Cerebelo, Oligofrenia, Ataxia congénita, Coloboma ocular e fibrose Hepática) ou o de Varadi-Papp¹. Recentemente estes síndromes foram agrupados como “síndrome de Joubert e síndromes relacionados” e são considerados ciliopatias^{1,4}. No SJ puro não se verifica atingimento de outros órgãos mas nos síndromes relacionados é frequente o atingimento renal, hepático ou da retina^{1,4}. Não há clara associação do fenótipo do SJ a um genótipo mas foram ocasionalmente identificadas mutações pontuais¹.

O tratamento consiste sobretudo na resolução de condições associadas, sendo o prognóstico dependente da gravidade da malformação¹⁻³.

Bibliografia

1. Brancati F, Dallapiccola B, Valente E. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:20.
2. Safronova M, Barbot C, Resende Pereira J. Hipoplasias cerebelosas. *Acta Méd Port* 2010; 23: 841-852.
3. Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C(4): 326-40.
4. Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:793-8.

Diagnóstico: Síndrome de Joubert

Andrea Vilas-Boas¹, Filipe Correia²

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Neurologia.
Hospital Pedro Hispano, Matosinhos. Portugal

Correspondencia: andrelapvilasboas@gmail.com
Como citar este artículo: Vilas-Boas A, Correia F
Síndrome de Joubert. *Galicía Clin* 2014; 75 (1): 42

Recibido: 2/9/2013; Aceptado: 11/11/2013

Figura 1. Ressonância magnética encefálica em T2

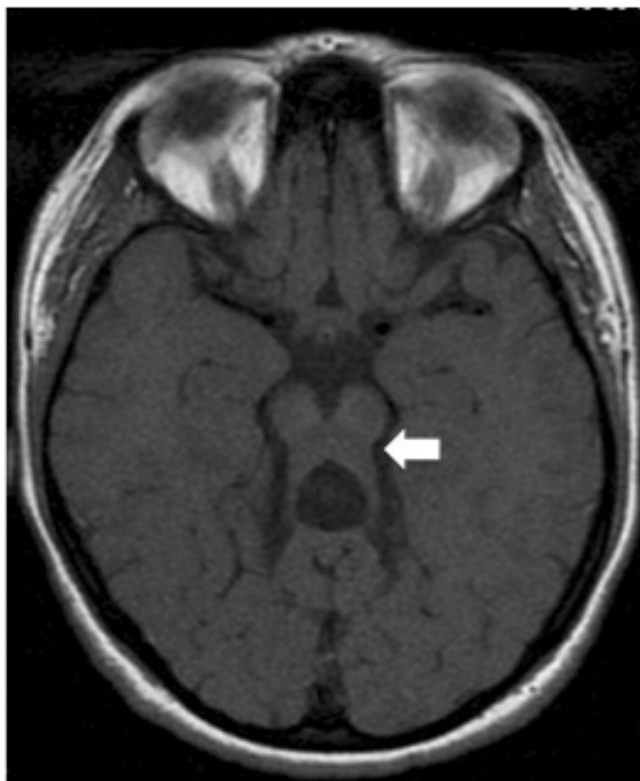
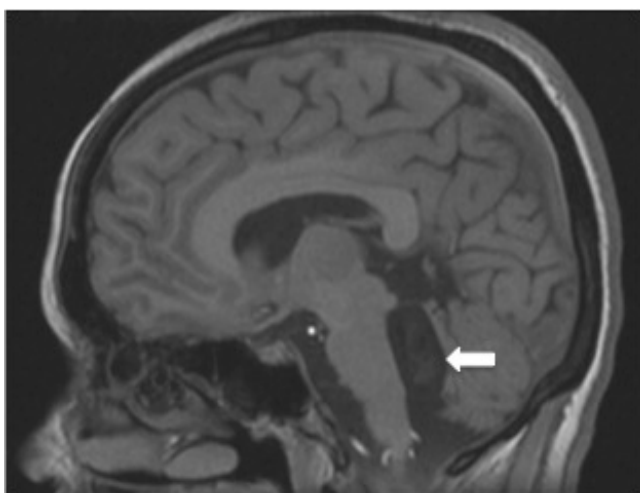


Figura 2. Ressonância magnética encefálica: corte sagital



Mesotelioma a una edad inesperada

Mesothelioma case occurring at an unexpected age

Presentamos el caso de un varón de 38 años, deportista, sin hábitos tóxicos ni antecedentes médicos de interés que trabajó como supervisor en un área de soldadura de una empresa naval durante cuatro años (en el momento actual no trabaja) con escaso contacto con tóxicos inhalados. El año previo había presentado una inhalación accidental de galvanizado de zinc. Acude al servicio de urgencias por cuadro de un mes de evolución de dolor torácico localizado en hemitórax derecho. Se realiza una radiografía de tórax en la que se observa un pinzamiento del seno costofrénico derecho y engrosamiento de la cisura menor en relación con derrame pleural y lesiones lineales en base derecha y en el lóbulo medio (Figura 1). Se solicita una TAC de tórax de forma basal (paciente con alergia al contraste yodado) que muestra un engrosamiento nodular de la pleura derecha con afectación de la pleura mediastínica (Figuras 2 y 3). Para completar el estudio de la lesión se realiza una biopsia pleural quirúrgica por videotoracoscopia confirmándose el diagnóstico de mesotelioma maligno bien diferenciado de tipo epiteloide. Ante este diagnóstico se le practica al paciente una neumonectomía extrapleurales derecha (resección del pulmón, pleura parietal, adenopatías mediastínicas, pericardio y diafragma ipsilateral colocando una prótesis de politetrafluoroetileno expandido en la zona del diafragma para evitar la herniación abdominal) y tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia torácica ipsilateral (radioterapia de intensidad modulada de dosis).

El mesotelioma es un tumor derivado de las células mesoteliales. El 80% de los casos tiene su origen en la pleura. Es relativamente infrecuente; su incidencia en países de la Unión Europea es aproximadamente de 1,5 casos por 100.000 habitantes cada 5 años, con un pico de presentación en personas entre 50 y 70 años. La causa fundamental del mesotelioma pleural es la exposición al asbesto y se están estudiando algunas alteraciones genéticas que podrían predisponer al desarrollo de la enfermedad. La manifestación clínica más frecuente es el dolor torácico y el diagnóstico de certeza requiere confirmación anatomopatológica. El tratamiento de elección es la cirugía con quimioterapia y/o radioterapia torácica ipsilateral adyuvantes. Es conocido que la inhalación de galvanizado de zinc produce patología pulmonar aguda, pero tras una revisión exhaustiva no hemos encontrado asociación con el mesotelioma. Respecto a su trabajo como soldador, profesión relacionada con el mesotelioma, el paciente trabajó como supervisor de área de soldadura con escaso contacto con tóxicos inhalados, el tiempo de exposición no fue prolongado y el periodo de latencia entre la exposición y la enfermedad fue demasiado corto. En la anamnesis dirigida el paciente relató que durante su infancia acompañaba a su padre a su trabajo frecuentemente (manipulaba uralita para aislamiento de tuberías que está descrita como exposición ocupacional por la Orden Ministerial de 31 de Octubre de 1984 y exposición doméstica al quedar fibras de asbesto en la ropa de trabajo). Esta exposición encajaría con el periodo de latencia de 30 años entre exposición al asbesto y la presentación de la enfermedad que existe en los casos típicos de mesotelioma. Consideramos que este puede ser el factor etiológico principal, aunque no descartamos la posible influencia de su trabajo como supervisor de área de soldadura.

Bibliografía

1. Isidro Montes I, Abu Shams K, Alday E, Carretero Sastre JL, Ferrer Sancho J, Freixa Blanxart A, et al. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. Arch bronconeumol 2005; 41: 153-68.
2. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. Lung cancer. 2005; 49 Suppl1: S3-8

Diagnóstico: Mesotelioma a una edad inesperada

Judith Álvarez Otero¹, Ana Cobas Paz²

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

Figura 1. Rx tórax AP. Se observa un pinzamiento del seno costofrénico derecho y engrosamiento de la cisura menor en relación con derrame pleural y lesiones lineales en base derecha y en el lóbulo medio

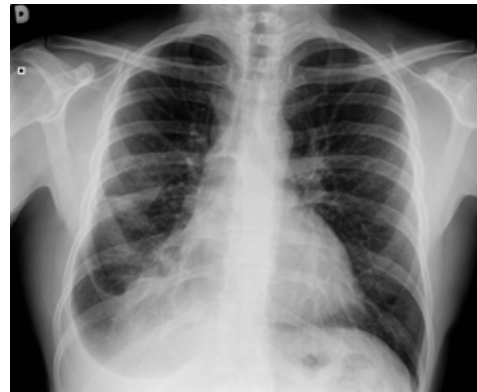


Figura 2. TAC axial. Engrosamiento nodular de las cisuras mayor y menor y de la pleura derecha con afectación de la pleura mediastínica que condiciona pérdida de volumen.



Figura 3. TAC coronal. Engrosamiento nodular de las cisuras mayor y menor y de la pleura derecha con afectación de la pleura mediastínica que condiciona pérdida de volumen.



Correspondencia: judithao@hotmail.com
Como citar este artículo: Álvarez Otero J, Cobas Paz A
Mesotelioma a una edad inesperada. Galicia Clin 2014; 75 (1): 43
Recibido: 7/8/2013; Aceptado: 29/11/2013

Pulmão do Cuspidor de Fogo

Fire-Eater's Lung

Apresenta-se o caso de um homem de 31 anos, fumador sem outras doenças conhecidas. É agente comercial numa empresa de produtos de higiene e, desde há 3 meses, iniciou a prática de cuspir fogo em espectáculos de rua.

Recorre ao Serviço de Urgência (SU) por dor torácica anterior direita com características pleuríticas, tosse seca e febre (40°C), quadro que iniciou poucas horas após a aspiração do líquido “água de fogo” (composto por derivados do petróleo) durante uma performance a cuspir fogo.

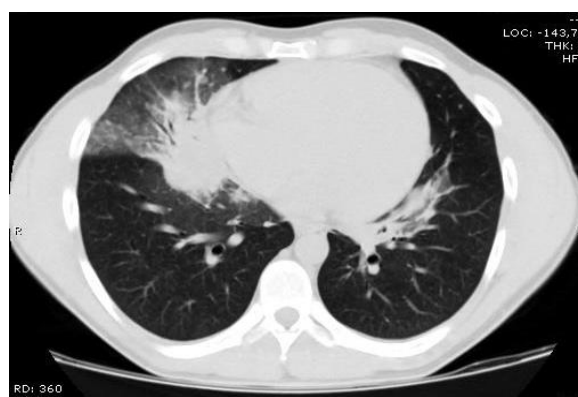
Do estudo realizado, apresentava aumento dos marcadores inflamatórios e hipotransparência do lobo médio na radiografia torácica, pelo que teve alta medicado com azitromicina 500mg uma vez dia. Por persistência e agravamento dos sintomas, recorre novamente ao SU 3 dias depois. Objectivadas febre e crepitações no 1/3 inferior do hemitórax direito. TAC torácica a mostrar consolidação do segmento anterior do lobo inferior esquerdo e do segmento medial do lobo médio (Figuras 1 e 2), com áreas de baixa densidade (-77HU) - seta da figura 1-, áreas em vidro despolido no lobo médio (Figura 2) e ainda algumas opacidades lineares nos segmentos basais dos lobos inferiores. Apresentava também aumento franco dos marcadores analíticos de inflamação, com leucocitose 16000/μL, neutrofilia e PCR 233 mg/L. A gasimetria arterial excluiu insuficiência respiratória. Assumiu-se Pneumonia Lipóide Exógena Aguda com possível sobreinfecção, pelo que iniciou amoxicilina-clavulanato após colheita de rastreio séptico. Realizou broncofibroscopia, que não revelou alterações da mucosa brônquica, e colheu lavado brônquico (LB), tendo-se observado células muco-secretoras, macrófagos alveolares e escassos polimorfonucleares. Não foi isolado agente infeccioso e apresentou evolução clínica e analítica favorável, tendo tido alta após 4 dias de internamento, a completar antibioterapia empírica em ambulatório.

A Pneumonia Lipóide Exógena é uma entidade rara, que resulta da inalação e/ou aspiração de substâncias lipídicas, podendo ocorrer de forma crónica ou aguda, sendo esta última uma condição rara e consequente de aspiração acidental de uma grande quantidade de material lipídico num curto espaço de tempo¹. Os sintomas mais comuns são tosse, dor torácica, dispneia, febre e hemoptises, sendo habitual surgirem nas primeiras 12 horas após aspiração da substância¹. O melhor método de imagem para o diagnóstico é o TAC de alta resolução, que frequentemente mostra consolidação e/ou áreas em vidro despolido, habitualmente bilateral e nos lobos inferiores (quando unilateral o pulmão direito é o mais afectado), podendo ainda observar-se espessamentos septais interlobulares². O achado imagiológico mais característico é a presença de consolidação com áreas de baixa densidade (entre -150 a -30HU), fenómeno que se deve à atenuação da gordura¹⁻⁴. O estudo citológico do lavado broncoalveolar pode evidenciar macrófagos xantomatosos, o que corrobora o diagnóstico. Contudo, este achado não é específico e os falsos negativos são frequentes^{1,3}. O diagnóstico é baseado na histórica clínica e nos achados imagiológicos e citológicos, sendo que nenhum isoladamente faz o diagnóstico¹. Dado ser uma entidade pouco frequente, com poucos casos descritos, o tratamento baseia-se na experiência clínica, sendo essencial: a evicção do agente

Figura 1. TAC torácica (janela mediastínica). Consolidação com áreas de baixa densidade no lobo médio (seta)



Figura 2. TAC torácica (janela pulmonar). Consolidação do lobo médio e padrão periférico em vidro despolido. Consolidação do segmento anterior do lobo inferior esquerdo



causal; o tratamento de suporte e das complicações, nomeadamente sobreinfecção bacteriana. O uso de corticóides é controverso devendo ser reservado para as situações clínicas mais graves¹⁻².

No nosso caso não foi possível constatar os macrófagos típicos no LB. Atendendo à evolução favorável, pareceu-nos desnecessário expor o doente a métodos mais invasivos, até porque a história clínica e os achados imagiológicos característicos apoiam fortemente o diagnóstico.

Bibliografia

1. Marchiori E, Zanetti G, Mano CM, Hochegger B. Exogenous lipid pneumonia. Clinical and radiological manifestations. *Respir Med*, 2011; 105(5): 659–66
2. Pielaszkiwicz-Wydra M, Homola-Piekarska B, et al. Exogenous lipid pneumonia – a case report of a fire-eater. *Pol J Radiol*, 2012; 7(4):60-4.
3. Gondouin A, Manzoni P, Ranfaing E et al. Exogenous lipid pneumonia: a retrospective multicentre study of 44 cases in France. *Eur Respir J*, 1996; 9: 1463–9
4. Betancourt SL, Martinez-Jimenez S, Rossi SE, Truong MT, Carrillo J, Erasmus JJ. Lipoid pneumonia: spectrum of clinical and radiologic manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:103-9

Diagnóstico: Pulmão do Cuspidor de Fogo

Rute M. Ferreira, J. Vasco Barreto

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

Correspondência: ruteat.morais@gmail.com

Como citar este artigo: Ferreira RM, Vasco Barreto J. Pulmão do Cuspidor de Fogo. *Galicía Clin* 2014; 75 (1): 44

Recibido: 4/11/2013; Aceptado: 19/12/2013

Um trânsito baritado insólito

An unusual barium transit

Apresenta-se o caso de um homem, de 64 anos, com antecedentes de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 com mau controlo metabólico e aneurisma cerebral gigante da circulação posterior previamente intervencionado (colocados stents na artéria vertebral direita e na artéria basilar). No decurso da investigação de quadro de anorexia, vômitos, enfartamento pós-prandial e emagrecimento com 6 meses de evolução, foi equacionada a possibilidade de gastroparésia associada a neuropatia autonómica diabética e realizado estudo baritado esófago-gástrico. Na aquisição das imagens documentada aspiração silenciosa do contraste baritado para a árvore traqueobrônquica (Imagem 1 e 2). Realizada precocemente broncoscopia com aspiração de grande quantidade de bário. A confirmação da abolição do reflexo faríngeo e aparecimento de soluços persistentes levantou a suspeita de compressão nervosa ao nível do tronco cerebral; foi efetuada tomografia cerebral que mostrou trombose parcial do aneurisma da artéria basilar e aumento das suas dimensões com compressão do tronco cerebral (Imagem 3). Face à impossibilidade de correção do aneurisma foi colocada gastrostomia percutânea para alimentação. Como complicação da aspiração de bário, desenvolveu uma pneumonia com insuficiência respiratória grave que respondeu favoravelmente à antibioterapia. O quadro constitucional foi enquadrado na DM tipo 2 com mau controlo metabólico e provável neuropatia autonómica.

O sulfato de bário é frequentemente usado como meio de contraste em estudos radiológicos, incluindo os estudos dinâmicos do trato gastrointestinal¹. A aspiração de bário é uma situação rara mas potencialmente fatal (risco de insuficiência respiratória grave e infeção respiratória)^{2,3}. As patologias que cursam com alterações da deglutição, como algumas doenças neurológicas e os tumores da cabeça e pescoço, associam-se a um maior risco de aspiração, e devem ser consideradas quando se pede um estudo com contraste baritado¹. Não existem recomendações sobre o melhor tratamento embora se preconize a realização de broncoscopia sempre que há insuficiência respiratória ou se verifica aspiração de grande quantidade de contraste, na tentativa de aspirar o bário da árvore traqueobrônquica^{1,4}. É ainda essencial tentar corrigir a causa que motivou a aspiração ou tomar medidas para as evitar. Embora as alterações radiográficas permaneçam durante muito tempo, raramente há dano pulmonar significativo (por exemplo fibrose) sendo o seu prognóstico a longo prazo favorável¹.

Bibliografia

1. Tamm I, Kortsik C. Severe Barium Sulfate Aspiration into the Lung: Clinical Presentation, Prognosis and Therapy. *Respiration*. 1999; 66:81–84.
2. Fruchter O, Dragu R. A Deadly Examination. *N Engl J Med*. 2003; 348:1016
3. Kaira K, Takise A, Goto T, Horie T, Mori M. Barium sulphate aspiration. *Lancet*. 2004; 364:2220
4. Gerada E, Gerada J. Accidental severe bronchial aspiration of barium uncovers diagnosis of bronchiectasis. *Intern Emerg Med*. 2013; 8:635–636.

Diagnóstico: Aneurisma da artéria basilar com compressão do tronco cerebral

Marta Soares, Cristina Rosário

Serviço de Medicina Interna. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos. Portugal

Correspondência: martasoa@gmail.com
Como citar este artigo: Soares M, Rosário C.

Aneurisma da artéria basilar com compressão do tronco cerebral. Galícia Clin 2014; 75 (1): 45

Recibido: 30/11/2013; Aceptado: 8/1/2014

Imagem 1. Estudo esófago-gástrico com aspiração de contraste de bário para a árvore traqueobrônquica (principalmente à esquerda)

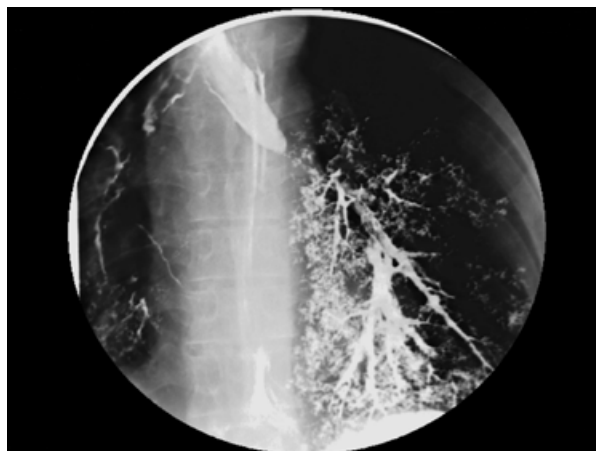
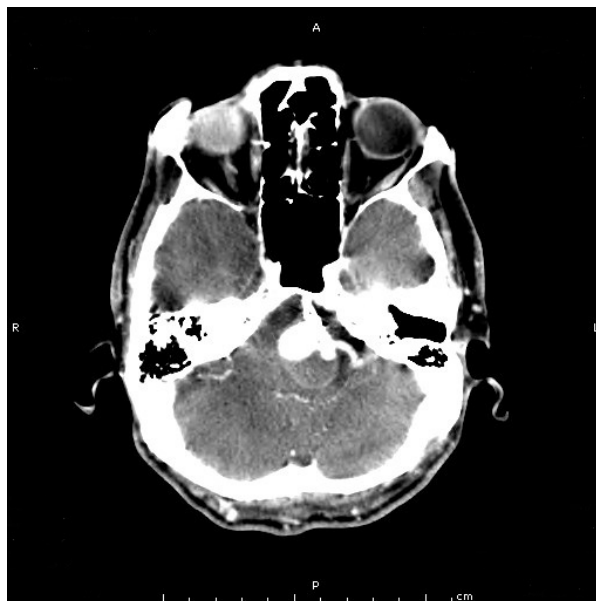


Imagem 2. Radiografia de tórax com os depósitos de bário localizados principalmente no pulmão esquerdo



Imagem 3. Tomografia cerebral a mostrar dilatação aneurismática da artéria basilar em estreita relação com o tronco cerebral



Lesão pulmonar exuberante

Exuberant lung injury

Homem com 46 anos, residente em meio rural e trabalhador da construção civil, foi referenciado por uma lesão descrita como quística no campo pulmonar direito (Figura 1 e 2). Como antecedentes destaca-se o consumo excessivo de álcool e tabaco. O doente referia tosse produtiva com dois meses de evolução, esporadicamente hemoptóica e toracalgia posterior. Negava dispneia, sintomas constitucionais ou quaisquer outras queixas. Apresentava-se emagrecido, eupneico e com murmúrio vesicular mantido bilateralmente. Realizou estudo tomográfico que revelou uma volumosa lesão expansiva no lobo inferior direito, com 14.1x12.9cm, maioritariamente líquida e com algumas bolhas gasosas no seu interior, envolvendo o brônquio lobar inferior direito, obstruindo-o quase completamente (Figura 3). Optou-se pela remoção cirúrgica da massa, que macroscopicamente apresentava 950g (Figura 4), com 13 cm de maior eixo e cujo relatório microscópico revelou tratar-se um carcinoma epidermóide, variante papilar.

O carcinoma do pulmão representa um problema de saúde pública, sendo a neoplasia responsável pelo maior número de mortes a nível mundial. Felizmente, com a diminuição do consumo de tabaco a incidência deste tipo de tumor tem vindo a decrescer, embora a população que ex-fumadora se mantenha em risco^{1,2}. O carcinoma epidermóide, muito associado ao tabagismo, geralmente apresenta uma localização central e é o que mais frequentemente é diagnosticado com exames radiológicos inocentes^{3,4}. O tumor de células grandes, pelo contrário, geralmente manifesta-se como uma massa periférica de grande tamanho e seria este o que esperávamos encontrar. No caso apresentado a lesão era exuberante, embora não se traduzisse ao exame físico pela sua localização anterior, poupando o lobo inferior direito. Pelo contorno tão regulares e conteúdo líquido, colocamos ainda a hipótese de se tratar de hidatidose de localização pulmonar.

O doente iniciou posteriormente quimioterapia e radioterapia adjuvantes, apresentando aos 12 meses, uma evolução pouco favorável, vindo a apresentar doença óssea metastática, aos 4 meses após diagnóstico.

Bibliografia

1. Field JK, Duffy SW. Lung cancer screening: the way forward. *British Journal of Cancer*. 2008; 99: 557-62
2. De la Cruz, CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011; 32(4): 605-44.
3. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1994;14(2):429-46; quiz 447-8.
4. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*; 2005; 237: 803-818.

Diagnóstico: Carcinoma Epidermóide do Pulmão Exuberante

Catarina Canha, Elisa Meira

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

Correspondência: catarina.canha@gmail.com

Como citar este artigo: Canha C, Meira E

Carcinoma Epidermóide do Pulmão Exuberante. *Galicía Clin* 2014; 75 (1): 46

Recibido:16/10/2013; Aceptado: 9/1/2014

Figura 1. Radiografia do tórax, pósterio-anterior.



Figura 2. Radiografia do tórax, lateral.



Figura 3. Aspecto da lesão em tomografia computadorizada.

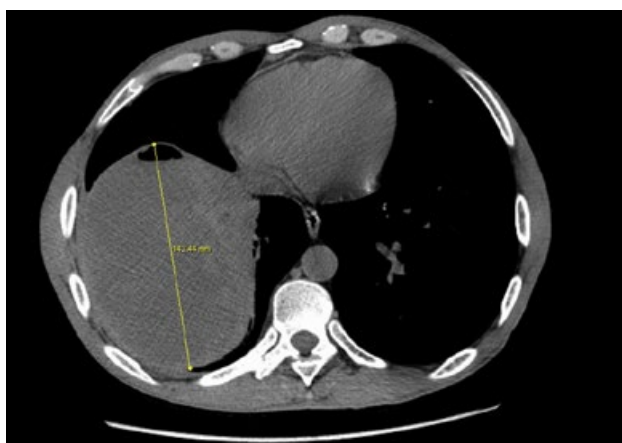


Figura 4. Aspecto macroscópico da massa excisada.





XXXI

CONGRESO DE LA SOCIEDAD GALLEGA DE MEDICINA INTERNA

Ourense, 13-14 de junio de 2014

Pre-Programa

VIERNES 13 DE JUNIO

- 11:30 Talleres formativos
- 15:30 Entrega de documentación
- 16:00 Comunicaciones orales.
- 17:00 Factores de riesgo emergentes en medicina vascular
- 18:30 Pausa-café.
- 19:00 Interacciones medicamentosas
- 20:00 Inauguración del congreso
- 20:15 Espectáculo: recital poético-musical
- 21:00 Asamblea de la sogami
- 22:00 Cena de confraternización

SÁBADO 14 DE JUNIO

- 09:00 Comunicaciones orales.
- 10:00 Actualización en enfermedades infecciosas
- 11:30 Pausa-café
- 12:00 Medicina interna: nuevos objetivos y nuevas formas de trabajo.
La cronicidad.
- 13:30 Clausura oficial de la reunión. Entrega de premios.
- 14:00 Cóctel de despedida

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. Eliquis 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 \geq 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 \geq 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 \geq 80 años, peso corporal \leq 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 (y 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 Normalizada (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 \geq 80 años o peso corporal \leq 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 $>$ 2xLSN) o bilirrubina total \geq 1,5xLSN. 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, rivaroxaban, dabigatran, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de estos 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 Farmacodinámicas" 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 antirombóticos 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 trombolíticos. 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 \geq 80 años o peso corporal \leq 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 en 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 $>$ 2xLSN) o bilirrubina total \geq 1,5xLSN. 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 antimicrobicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y 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 ~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 farmacodinámicas" 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 antimicrobicos 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, amiodarona, 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 araquidónico 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 coadministran 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 GPlIb/IIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfipirazina. **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 μ M) y mostraron un bajo efecto inhibitorio sobre la actividad del CYP2C19 (IC50>20 μ M) 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 μ M. 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 (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (\geq 1/1000 y < 1/100); raras (\geq 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 intracraneales 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- glutamil 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 redosificación 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 hemodiálisis 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 hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina (E460), Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio y Estearato de magnesio (E470b). **Cubierta pelicular:** Lactosa monohidratada, 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 EIG, 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. 69480.8): 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>.

Normas de publicación

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 imprimen 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.



EL GOBIERNO MUNICIPAL PRESENTA EL NUEVO PROYECTO DE LA MARINA

La propuesta de reordenación de la Marina dará continuidad a la obra que actualmente se está ejecutando en O Parrote y permitirá en 2015 poner a disposición de los ciudadanos un total de 52.000 metros cuadrados, eliminando el tráfico de más de 30.000 vehículos diarios.

El proyecto de la Marina impulsa la filosofía del actual equipo de gobierno de proyectar espacios públicos de calidad pensados para los ciudadanos. Así se incrementará en un 40% el número de árboles en la zona; se duplicarán los juegos infantiles; se diseñará un mobiliario unitario para favorecer la visión de las galerías de la Marina; y, para dar continuidad al espacio, se eliminarán los muretes que recubren los vestigios existentes junto a Puerta Real.



Ayuntamiento de A Coruña
Concello da Coruña



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).