

# GALICIA CLÍNICA

Volumen 75  
Número 4  
Diciembre 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](http://www.sergas.es)  
Ou no 902 077 333



Dr. Carlos Castiñeira Pombo  
Centro de Saúde de Ares



# GALICIA CLÍNICA

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

Director:  
Fernando de la Iglesia Martínez

Directores adjuntos:  
Ricardo Nicolás Miguel  
Héctor Meijide Miguez

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

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

**Junta Directiva de la SOGAMI**  
Julio Montes Santiago (Presidente)  
Arturo González Quintela (Vicepresidente)  
Viviana Rodil Rodil (Secretaría/Vocal MIR)  
José Antonio Díaz Peromingo (Tesorero)  
José Luis Díaz Díaz (Vocal Coruña)  
José Álvaro Fernández Rial (Vocal Ferrol)  
María del Carmen Martínez Rey (Vocal Santiago)  
María José García Pais (Vocal Lugo)  
Antonio Javier Chamorro Fernández (Vocal Ourense/Web Meiga)  
José María de Lis Muñoz (Vocal Pontevedra)  
Martín Rubianes González (Vocal Vigo)  
José 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  
Illas de Toralla e Cies

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

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



## Índice Summary

### EDITORIAL

#### 164 Hacia la erradicación del virus de la hepatitis C

*Towards the eradication of hepatitis C virus*  
Mena A, Pedreira JD.

### ORIGINAL

#### 167 Empirical hospital treatment regimes for skin and soft tissue infections. Clinical guidelines and real empirical practice

*Tratamiento empírico de pacientes ingresados con infección de piel y partes blandas. Guías clínicas y práctica clínica real*

Pérez-Rodríguez MT, Argibay A, Nodar A, Martínez-Vidal A, Rodríguez-Gómez A, Sousa A, Lorenzo R, Rivera A.

### REVISIÓN

#### 171 Hepatocarcinoma: estado actual

*Hepatocellular carcinoma: current situation*

Pin Vieito N, Guerrero Montañés A, Delgado Blanco M.

### PREGUNTA CLÍNICA

#### 182 ¿Qué deber saber un médico sobre el ébola?

*What a physician must know about Ebola virus?*

Baltar P, Regueiro B.

### CASOS CLÍNICOS

#### 185 Dispnea, tosse e pieira... será asma?

*Dyspnoea, cough and wheezing... is it asthma?*

Ferreira C, Vaz Rodrigues L, Raposo J, Martins Y.

#### 188 Infecção disseminada por *Rhodococcus* em doente imunossuprimida.

*Disseminated Rhodococcus infection in an immunocompromised patient*

Nunes S, Coutinho D, Cunha I, Moreira R.

#### 191 Espectro clínico de la Enfermedad de Castleman

*The clinical spectrum of Castleman's disease*

Guzmán-Fernández MR, Campoy-García F, Pereiro-Sánchez M, Sastre-Moral JL.

#### 195 Enfermedad de Paget extramamaria en varón

*Extramammary Paget's disease in male*

Méndez-Fabeiro MI, Ubeira-Bao B, Labandeira-García J, Suárez-Peñaranda JM.

#### 198 Corazón roto. ¿cuál es la causa?

*What broke my patient's heart?*

López Seijas CS, Villena García del Real H, Seijas Rodríguez C, Varela Donoso C.

#### 201 Transient global amnesia and gastroscopy

*Amnesia global transitória e endoscopia digestiva alta*

César S, Perdigão S.

### IMÁGENES EN MEDICINA

#### 203 Accidente Vascular Cerebral numa mulher jovem

*Stroke in a young woman*

Rodrigues T, Cordeiro G.

#### 204 Calcinosis en Esclerosis Sistémica

*Calcinosis in Systemic Sclerosis*

Cainzos Romero T, Sánchez Trigo S

#### 205 Neoplasia de sigma de presentación infrecuente

*Unusual presentation of colorectal neoplasia*

Calero Paniagua I, Plata IzquierdoAJ

#### 206 Enfermedad de Madelung (Síndrome de Launois-Bensaude)

*Madelung's Disease (Launois-Bensaude Syndrome)*

Ricardo Pereira P, Jerónimo A.

#### 207 Doctor I can't see!

*Doutor, não consigo ver!*

Oliveira HM, Massano J.

#### 208 Índice de autores del volumen

# Hacia la erradicación del virus de la hepatitis C

## *Towards the eradication of hepatitis C virus*

Álvaro Mena<sup>1,2</sup>, José D Pedreira<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. SERGAS.

<sup>2</sup>Grupo de Virología Clínica. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, SERGAS. Universidade da Coruña.

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 150 millones de personas en el Mundo están infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC), siendo ésta la principal causa de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático en nuestro medio. Los pacientes con hepatopatía crónica por VHC (HCC) presentan un riesgo de mortalidad hasta 12 veces superior a la población general<sup>1</sup>. En 2010, en Europa, las infecciones por VHC y VHB en conjunto, provocaron 10 veces más muertes que la infección por VIH, las dos terceras partes de ellas fueron debidas al VHC<sup>2</sup>.

Existen dos cuestiones fundamentales para llegar en un futuro a la hipotética erradicación del VHC, el diagnóstico y el tratamiento.

### Diagnóstico

En el año 1989 un grupo de investigadores de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) describe por primera vez parte del material genético de las, hasta entonces, hepatitis no-A no-B<sup>3</sup>. Este mismo organismo, en 1998 establece la necesidad de realizar cribado de HCC a las personas pertenecientes a grupos de riesgo (uso parenteral de drogas, pacientes en hemodiálisis, VIH+, receptores de trasplante de órgano o transfusiones antes de 1992), pacientes con sospecha clínica y personas con exposición reconocida. En el año 2012 añade a estas recomendaciones la necesidad del screening poblacional, una vez en la vida, a todas las personas nacidas en el periodo 1945-1965<sup>4</sup>. Esta novedad parte del análisis de una gran cohorte norteamericana, la National Health and Nutrition Examinations Survey (NHANES), donde la prevalencia de infección por VHC fue 5 veces mayor en los nacidos entre 1945 y 1965 que en el resto; el 76,5% de los infectados y el 73% de las muertes asociadas al VHC pertenecía a este grupo etario<sup>5</sup>.

La mayor prevalencia responde a distintos factores: es la generación del Baby Boom en Estados Unidos tras la II Guerra Mundial, que estuvo masivamente expuesta a procedimientos quirúrgicos y transfusiones por las distintas campañas militares en los años 60 y 70, época en la que además, se incrementó en gran medida el uso y comercialización de la heroína. Todos estos determinantes deben tenerse en cuenta cuando se pretende diseñar una estrategia de cribado adaptada a una población. Resulta apetecible implantar las recomendaciones de Estados Unidos en nuestra comunidad, pero es necesario conocer el pico de prevalencia para poder establecer una recomendación según el año de nacimiento en nuestro país. Datos recientes en

población gallega muestran que el pico de prevalencia de infección por VHC se establece en los pacientes nacidos entre 1955 y 1975<sup>6</sup>. Aunque se trata de un estudio retrospectivo de todas las serologías realizadas en un área sanitaria y no propiamente de cribado poblacional, en el rango de pacientes nacidos entre 1965 y 1975 se diagnosticaron el 32,7% de los pacientes, grupo que queda fuera de las recomendaciones norteamericanas; hasta el momento no hay más datos publicados en esta línea en España. De nuevo, la Historia nos permite explicar estas diferencias: no hay un claro Baby Boom tras la Guerra Civil Española, sino que la natalidad presenta un progresivo aumento a partir de los años 50 y hasta 1979; o la epidemia de drogadicción parenteral en España es posterior a Estados Unidos u otros países europeos. Se estima que en los países desarrollados la mitad de los pacientes con HCC están sin diagnosticar (43,1% en EEUU), por tanto, el diagnóstico es pieza clave si se pretende erradicar el VHC<sup>7</sup>.

### Tratamiento

En el año 1991 la FDA aprueba el primer tratamiento con interferón  $\alpha$ . En 1998 se inician de las terapias combinadas con interferón (IFN) y ribavirina (RBV), lo que supuso una mejora en la eficacia, sobre todo en los genotipos con mejor respuesta (Genotipo 2 y 3) sin añadir excesivos efectos adversos, a los ya frecuentes con una terapia con IFN<sup>8</sup>. Posteriormente se desarrollaron los interferones pegilados (PegIFN), en uso desde 2001<sup>9</sup>, que aumentaron la eficacia del tratamiento con una ligera disminución de los efectos secundarios, aunque continuaban presentes hasta en el 100% de los enfermos y eran especialmente limitantes en algunas poblaciones especiales (cirróticos severos, trasplantados hepáticos y VIH+), pacientes que, además, presentaban menores tasas de curación y mayor urgencia terapéutica. Se diseñó un esquema de tratamiento estándar de 48 semanas que, en ocasiones se prolongaba a 72 semanas o se acertaba a 24, según el genotipo y la respuesta viral.

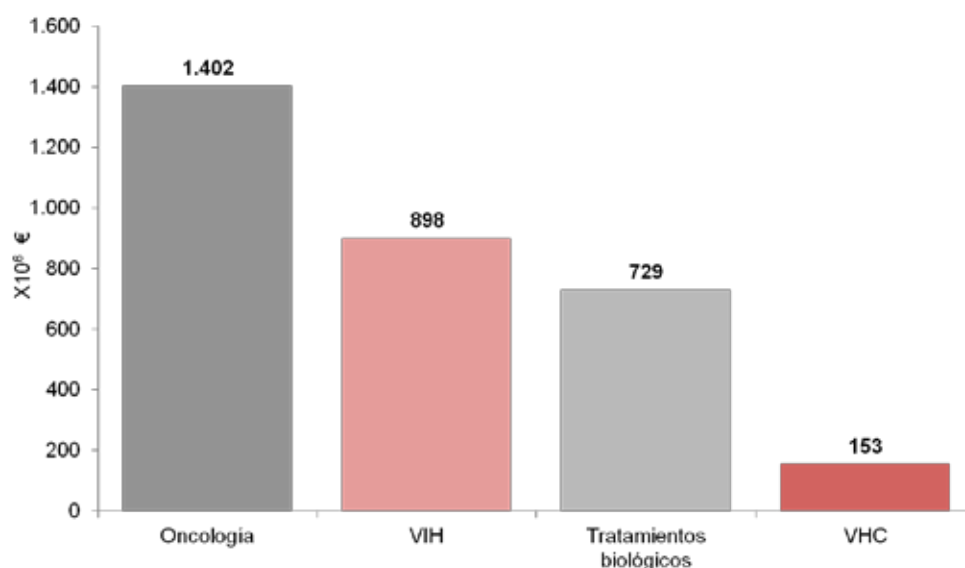
Los primeros antivirales de acción directa (AAD), boceprevir y telaprevir, se comercializaron en España a partir de 2012, junto con las recomendaciones por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, posteriormente todas las Comunidades Autónomas fueron matizando este documento, de manera más o menos restrictiva. Estos primeros AAD tienen la indicación en combinación con PegIFN y RBV para el tratamiento únicamente del genotipo 1, añaden eficacia tanto en pacientes naive, donde las tasas de respuesta pasan del 50% al 75%, y en

*“...seremos capaces de erradicar el VHC en los próximos años y reducir el número de complicaciones asociadas únicamente si establecemos estrategias de cribado y tratamiento activas, eficientes y adaptadas a nuestra población”*

pretratados, sobre todo los pacientes respondedores con recaída. Aparecen nuevos conceptos como las reglas de parada, donde una mala respuesta al tratamiento en las primeras semanas obliga a la suspensión del mismo, minimizando los efectos adversos, evitando el riesgo de resistencias emergentes y suponiendo un ahorro en pacientes con nulas posibilidades de curación. Uno de sus puntos débiles es el considerable aumento en los efectos secundarios, exacerbando los existentes (anemia, trombopenia, astenia...) o apareciendo otros propios (toxicodermia, disgeusia, entre otros). Esta toxicidad es aún más intensa y limitante en las poblaciones especiales mencionadas previamente, que conlleva a peores tasas de respuesta. Supone una mejoría en el tratamiento pero existen algunas limitaciones: solo para genotipo 1, baja respuesta en pacientes respondedores parciales o nulos, alta tasa de efectos adversos (y en ocasiones graves) en pacientes con más necesidad de tratamiento (poblaciones especiales), uso únicamente con PegIFN, alto número de comprimidos diarios (6 para telaprevir y 12 para boceprevir, más la RBV y el PegIFN), tratamientos complejos para el enfermo (con impacto en su vida personal y profesional) y para el equipo asistencial (numerosas visitas, determinaciones microbiológicas en plazos de 24/48h, frecuentes consultas no planificadas, monitorización estrecha de

la adherencia y medicaciones concomitantes por interacciones...). Recientemente se ha comercializado en España, la siguiente oleada de AAD: simeprevir y sofosbuvir. Suponen una nueva revolución en el tratamiento del VHC con un doble uso, añadidos a PegIFN y RBV o combinados entre sí en terapias libres de PegIFN. En el primer escenario, permiten tratamientos más cortos (12-24 semanas), de más genotipos (1 y 4 en el caso de simeprevir y pangenotípico sofosbuvir), con 1 comprimido/día, muy pocos efectos secundarios propios (presentes los del PegIFN y RBV), y tasas de curación cercanas al 90% en pacientes naive y respondedores con recaída y superiores al 50% en respondedores parciales y nulos. Pero el escenario ideal para estos fármacos, y para los de autorización en los próximos meses, es su uso en terapias libres de PegIFN, donde con pautas sencillas (2-3 comp/día ± RBV), sin efectos secundarios y con tratamientos de 8-12 semanas, se consigue curar al 100% de los pacientes. Con estos fármacos ya no hay poblaciones especiales (la respuesta en cirróticos severos, trasplantados o VIH+ es también cercana al 100%), no hay genotipos favorables o desfavorables; por su alta eficacia, los factores predictores de respuesta clásicos pierden su capacidad predictiva (probablemente se desarrollarán más estrategias moleculares con este

Figura 1. Gasto en distintas especialidades farmacéuticas en España durante 2013.



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

fin), no hay suspensiones de tratamientos por efectos adversos ni mayor complejidad asistencial por los mismos.

El precio es el factor limitante para el acceso masivo a estas terapias, lo cual ha demorado su comercialización y ha llevado a las empresas farmacéuticas a asumir diferentes acuerdos de sostenibilidad y a la comercialización de los fármacos a precios sensiblemente inferiores a otros países (84.000\$ para 12 semanas de sofosbuvir o 66.000\$ de simeprevir en EEUU, frente a los menos de 25.000 € de ambos en España). Si bien es cierto que su precio es elevado, hay que tener en cuenta el impacto de estos tratamientos en el gasto en farmacia global en España; en la Figura 1 se muestra el gasto en 2013 en distintas familias de fármacos, año donde los primeros AADs (boceprevir y telaprevir) ya estaban comercializados, y a precios similares a los nuevos AADs. No hay que olvidar que, un paciente cirrótico descompensado o con un hepatocarcinoma consume más de 6.000 € año o el coste del primer año del trasplante hepático ronda los 65.000 €.

Un artículo británico recientemente publicado pretende estimar el número de hepatocarcinomas y muertes secundarias a HCC en el año 2020 si se continúa con el escenario diagnóstico y terapéutico de 2013 o se incrementan ambos. En la situación de 2013 los hepatocarcinomas y las muertes asociadas a la HCC aumentarán aproximadamente el 50% en 2020 y el 100% en 2030. Tan solo con un incremento del 50% de pacientes diagnosticados y de pacientes tratados en los próximos años es posible reducir en un 30% estas complicaciones en 2020<sup>11</sup>.

Como conclusión, seremos capaces de erradicar el VHC en los próximos años y reducir el número de complicaciones asociadas únicamente si establecemos estrategias de cribado y tratamiento activas, eficientes y adaptadas a nuestra población. Por tanto, es tiempo de diagnosticar, tratar y curar a los pacientes con HCC.

## Bibliografía

1. Mahajan R, Xing J, Liu SJ, Ly KN, Moorman AC, et al. Mortality Among Persons in Care With Hepatitis C Virus Infection: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHECS), 2006-2010. *Clin Infect Dis* 2014;58:1055-1061.
2. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Journal of Hepatology* 2014;61:S69-S78.
3. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
4. CDC. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus (HCV) among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61(RR-4):1-32.
5. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology* 2012;55:1652-1661.
6. Mena A, Moldes L, Meijide H, Cañizares A, Castro-Iglesias A, Delgado M, et al. Seroprevalence of HCV and HIV infections by Year of Birth in Spain: Impact of US CDC and USPSTF Recommendations for HCV and HIV Testing. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e113062.
7. Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC, et al. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence. *Clin Infect Dis* 2012;55:1047-1055.
8. Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997;26:473-477.
9. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1673.
10. Turnes J, Romero-Gómez M, Planas R, Solà R, García-Samaniego J, Diago M, et al. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:555-564.
11. Cramp ME, Rosenberg WM, Ryder SD, Blach S, Parkes J. Modelling the impact of improving screening and treatment of chronic hepatitis C virus infection on future hepatocellular carcinoma rates and liver-related mortality. *BMC Gastroenterol* 2014;14:137-147.

# Empirical hospital treatment regimes for skin and soft tissue infections. Clinical guidelines and real empirical practice

## *Tratamiento empírico de pacientes ingresados con infección de piel y partes blandas. Guías clínicas y práctica clínica real*

MT Pérez-Rodríguez, A Argibay, A Nodar, A Martínez-Vidal, A Rodríguez-Gómez, A Sousa, R Lorenzo, A Rivera.

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

### Resumen

**Objetivos:** Existen diferentes guías de tratamiento de la infección de piel y partes blandas (IPPB), sin embargo el tratamiento de estos pacientes es muy variable. Los objetivos fueron analizar las pautas antibióticas, así como su duración en pacientes con IPPB que precisaron ingreso.

**Pacientes y métodos:** Se revisaron los pacientes con IPPB ingresados entre enero y diciembre de 2009. Se recogieron las pautas de tratamiento antibiótico empleadas antes, durante y tras el ingreso, así como su duración.

**Resultados:** De un total de 131 pacientes con IPPB ingresados, se identificaron 41 pautas diferentes de tratamiento antibiótico. En 61 pacientes (47%) se emplearon dos o más fármacos y en 21 (16%) antibióticos de amplio espectro. En 25 pacientes (19%) se modificó la pauta antibiótica por mala evolución y se utilizaron 16 regímenes antibióticos diferentes. En los pacientes con fracaso del tratamiento antibiótico, ni la duración del ingreso ( $12 \pm 9.0$  días vs.  $14 \pm 8.7$  días,  $p = 0.31$ ), ni la duración del tratamiento antibiótico ( $12 \pm 8.2$  días vs.  $14 \pm 6.8$  días,  $p = 0.33$ ) fueron superiores a la de aquellos en los que la respuesta al tratamiento empírico inicial fue adecuada. Al alta, 95 pacientes (73%) recibieron tratamiento antibiótico, se identificaron 25 regímenes diferentes; 22 pacientes (23%) recibieron dos o más antibióticos y antibióticos de amplio espectro se pautaron en 10 casos.

**Conclusiones:** La IPPB es una causa creciente de hospitalización y, a pesar de existir guías recientes de tratamiento, las pautas de tratamiento antibiótico son altamente variables.

**Palabras clave:** Celulitis; infección de piel y partes blandas; absceso cutáneo; tratamiento antibiótico.

### Abstract

**Objetivos:** There are several clinical guidelines for the management of skin and soft tissue infections (SSTI); however, the empirical treatment of patients with this common cause of hospital admission is highly variable. The aims of this study were to determine the empirical antibiotic treatment regimes and the duration of antibiotic treatment of SSTI requiring hospitalization.

**Patients and methods:** Cases admitted for SSTI were reviewed. We evaluated antibiotic therapy before, during and after hospitalization, as well as duration of treatment.

**Results:** From the 131 patients, 41 different antibiotic regimes were identified. Antibiotic combinations were used in 61 patients (47%) and broad-spectrum antibiotics were used in 21 patients (16%). Modification of the antibiotic regimen was required in 25 patients (19%) due to poor clinical response, and 16 different regimes were prescribed. For patients with treatment failure, neither duration of hospitalization ( $12 \pm 9.0$  days vs.  $14 \pm 8.7$  days,  $p = 0.31$ ) nor duration of antibiotic treatment ( $12 \pm 8.2$  days vs.  $14 \pm 6.8$  days,  $p = 0.33$ ) were greater than for those who responded to the initial empirical treatment. On discharge, antibiotic treatment was prescribed for 95 patients (73%), with 25 different regimes, including a combination of drugs in 22 patients (23%) and broad-spectrum antibiotics in 10.

**Conclusions:** SSTI is an increasing cause of hospitalization and, despite recent relevant formal guidelines, management is greatly variable.

**Key words:** Cellulitis; skin and soft tissue infection; skin abscess; antibiotic treatment.

### Introduction

The term skin and soft tissue infection (SSTI) includes a group of diseases which vary widely in clinical severity. They range from folliculitis to necrotising fasciitis. Since the infections are in general mild and respond satisfactorily to oral treatment, most patients are managed in the outpatient setting. However, in recent years, a significant increase has been observed in the number of hospitalisations due to this disease<sup>1-3</sup>. The emergence of particularly virulent microorganisms has contributed to this, including community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), which causes more serious SSTIs that frequently require surgical drainage<sup>4</sup>.

On the one hand, the clinical variability leads to complex and heterogeneous management of this disease. On the other hand, treatment guidelines establish their recommendations either on the basis of the isolated microorganism<sup>5</sup> or according to a clinical classification<sup>6</sup>. However, most patients receive empirical

treatment, since the causative etiological agent is isolated in less than 20% of aspirates<sup>7,8</sup>, and only 2% of blood cultures are positive<sup>9</sup>. Only in the more serious infections, such as necrotising fasciitis, the proportion of positive blood cultures is significantly greater; rising to 80%<sup>10</sup>. In addition, the severity scores are not always useful for determining the type of management and empirical treatment in each particular case<sup>11</sup>.

This has given to the use a wide variety of treatment regimes, depending on the hospitals, the antibiotic preferences of the clinician, and the clinical picture in each specific case<sup>1,12</sup>. It also implies a heavy use of healthcare resources (lengthy hospital stays, the cost of drugs and complementary tests); in addition to inconvenience for the patients. The aim of this study was to determine the empirical antibiotic regimes and the duration of antibiotic treatment in a tertiary hospital.

Correspondencia: maite\_perez@yahoos.es

Como citar este artículo: Pérez-Rodríguez MT, Argibay A, Nodar A, Martínez-Vidal A, Rodríguez-Gómez A, Sousa A, Lorenzo R, Rivera A. Empirical hospital treatment regimes for skin and soft tissue infections. Clinical guidelines and real empirical practice. *Gaceta Clínica* 2014; 75 (4): 167-170

Recibido: 06/05/2014; Aceptado: 26/08/2014

## Patients and methods

The Complejo Hospitalario de Vigo is a third-level hospital with 1,250 beds attending a population of 435,000 inhabitants. We identified patients discharged from the hospital with a principal diagnosis of SSTI from 1<sup>st</sup> January through 31<sup>st</sup> December 2009 using the *International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision* (ICD-9), coding data. The search codes were cellulitis and skin abscesses of the toes or fingers (681.\*), other cellulitis or abscesses (682.\*), erysipelas (035), other skin and subcutaneous tissue infections (686.\*) and necrotising fasciitis (728.86).

The clinical records were reviewed and the following data were collected: demographic characteristics, co-morbidities, microbiological and radiological examinations; antibiotic regimen before admission, during admission and at discharge; duration of admission, need for surgical procedures, and subsequent evolution. Patients less than 18 years of age, those with surgical wound infections, or those transferred to an outside hospital were excluded.

Infections were classified in three groups: cellulitis, abscess and soft tissue infection with additional complicating factors (cSSTI). The criteria for inclusion in the latter group were hospitalization, or surgery within the previous 90 days, long-term care facility residence, deep tissue infection, bacteraemia, intensive care unit admission, diabetic ulcer or chronic ulcer, peripheral artery disease, recurrent cellulitis (<90 days), animal or human bite, severe cellulitis requiring surgical debridement or fascial biopsy, necrotising fasciitis<sup>1</sup>.

The following markers for clinical failure were established: recurrence or re-admission due to soft tissue infection within 30 days following discharge from the hospital, need for a second surgical debridement or treatment failure. This was defined as a change in antimicrobial therapy, or the need for additional drainage or debridement >7 days after the initiation of therapy due to inadequate clinical response.

The statistical analysis was performed using SPSS 17.0 software. Qualitative variables were expressed as number and frequency, and quantitative variables as mean and standard deviation (SD). Differences between the qualitative variables were established using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, as appropriate. Quantitative variables were compared using the Student's t-test. Statistical significance was considered at  $p < 0.05$ .

## Results

One hundred and thirty-one patients were identified (3.5 per 1 000 admissions/year), classified according to infection type as cellulitis (75 patients), abscess (13 patients) and cSSTIs (43 patients). The clinical characteristics of the patients in each group can be seen in the Table 1.

Outpatient treatment failure was the most common reason for admission in the three groups. Patients with cSSTI more frequently presented co-morbidities, such as diabetes mellitus,

Table 1. Characteristics of patients hospitalised with skin and soft tissue infections.

	Cellulitis (n= 75)	Abscess (n=13)	cSSTI (n=43)	p
Age (years $\pm$ SD)	63 $\pm$ 17.1	45 $\pm$ 20.5	65 $\pm$ 18.8	0.001
Sex (female, %)	41 (55)	4 (31)	26 (61)	0.17
<b>Risk factors (n, %)*</b>				
Diabetes mellitus	14 (19)	2 (15)	14 (33)	0.18
Obesity	12 (16)	1 (8)	7 (16)	0.73
CVI	16 (21)	0	7 (16)	0.17
Previous cellulitis	13 (17)	0	5 (12)	0.22
Alcoholism	6 (8)	2 (15)	4 (9)	0.70
Cirrhosis	3 (4)	0	0	
Injury	23 (31)	5 (39)	13 (30)	0.84
Tinea pedis	28 (37)	2 (15)	2 (5)	<0.001
IDU	1 (1)	2 (15)	0	0.004
Immunodeficiency	9 (2)	0	6 (14)	0.37
<b>Site (n, %)</b>				
Lower limbs	60 (80)	9 (69)	36 (84)	0.39
Upper limbs	11 (15)	4 (31)	6 (14)	0.31
<b>Causes of hospitalization (n, %)*</b>				
Oral treatment failure	31 (41)	6 (46)	15 (35)	0.70
Extension of the infection	13 (17)	1 (8)	4 (9)	0.38
Comorbidities	21 (28)	1 (8)	21 (49)	0.009
Sepsis syndrome	1 (1)	0	3 (7)	0.18
Need for surgery	0	6 (46)	4 (9)	<0.001
<b>Radiological studies (n, %)</b>				
Plain film radiograph	22 (29)	5 (39)	12 (28)	0.76
CT	10 (13)	0	6 (14)	0.37
MRI	5 (7)	2 (15)	6 (14)	0.35
Ultrasound	2 (3)	4 (31)	8 (19)	0.001
Doppler	22 (29)	3 (23)	9 (21)	0.59
<b>Failure of empirical treatment (n, %)</b>	12 (16)	2 (15)	11 (26)	0.52
<b>Duration of hospitalisation (days <math>\pm</math> SD)</b>	10 $\pm$ 7.5	8 $\pm$ 4.2	14 $\pm$ 9.2	0.003
<b>Treatment duration (days <math>\pm</math> SD)</b>				
Outpatient	5 $\pm$ 13.9	8 $\pm$ 4.9	7 $\pm$ 7.6	0.12
Inpatient	9 $\pm$ 5.6	8 $\pm$ 4.4	14 $\pm$ 8.6	0.001
Discharge	5 $\pm$ 4.4	7 $\pm$ 7.9	5 $\pm$ 8.1	0.42
Total	17 $\pm$ 7.9	19 $\pm$ 10.2	22 $\pm$ 15.5	0.016

Note: cSSTI: complicated skin and soft tissue infection; CT: computed tomography; CVI: chronic venous insufficiency; IDU: intravenous drug user; MRI: magnetic resonance imaging;

\* Some patients presented  $\geq 1$ .

liver disease, cancer, (49% in cSSTI, 28% in cellulitis and 7% in abscesses,  $p = 0.009$ ), and the need for surgery was more common in patients with abscesses (46% in abscesses, 0% in cellulitis and 9% in cSSTI,  $p < 0.001$ ). Seventy-seven percent (77%) of patients were admitted to the Internal Medicine Department, and the rest to the Geriatric Unit (8%), Traumatology Department (5%), Plastic Surgery Unit (1%) and others (9%).

The average age of patients with abscesses was significantly lower (45 $\pm$ 20.5 years) compared to patients with cellulitis (63 $\pm$ 17.1 years) or cSSTI (65 $\pm$ 18.8 years),  $p = 0.001$ . Intravenous drug user was more prevalent in the group of patients with abscesses (15% in patients with abscesses, 1% in cellulitis and 0% in cSSTI,  $p = 0.004$ ), also infection in the upper limbs was most common in this group, although the difference was not statistically significant (31% in abscesses, 15% in cellulitis and 14% in cSSTI,  $p = 0.31$ ).



Cultures of superficial wound swab or pus or blood cultures were positive in 28 patients (21%): 19 *S. aureus* (2 MRSA, neither of which were community-acquired), 2 *S. pyogenes*, 4 Gram negative bacilli (2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Enterobacter cloacae*, 1 *Proteus mirabilis*) and 2 mixed flora. Blood cultures were positive in 2% of patients (1 methicillin-sensitive *S. aureus* and 2 *S. pyogenes*). The microorganism was recovered more frequently among patients with abscess (15% vs 8%) or cSSTI (56% vs 25%) than in patients with uncomplicated cellulitis (29% vs 67%,  $p = 0.001$ ). Patients with positive microbiology results had longer duration of treatment (median [IQR]: 18 [15-29.5] vs 15 [12-19] days,  $p = 0.003$ ) and longer hospital stay (11 [7-17] vs 8 [5-13] days,  $p = 0.014$ ).

The most common SSTI site was the lower limbs (80%), followed by the upper limbs (16%), facial area (3%) and the perianal region (1%).

Duration of hospitalization was significantly longer in patients with cSSTI (14±9.2 days) compared to patients with cellulitis (10±7.5 days) and patients with abscesses (8±4.2 days),  $p = 0.003$ . The duration of antibiotic treatment was also greater in patients with cSSTI (22±15.5 days for cSSTI, 17±7.9 days for cellulitis and 19±10.2 days for abscesses,  $p = 0.016$ ), according to a longer duration of antibiotic treatment during admission (14±8.6 days in patients with cSSTI, 9±5.6 days in cellulitis and 8±4.4 days in abscesses,  $p = 0.001$ ).

### Antibiotic regimes

The most frequently used antibiotic in the outpatient setting was amoxicillin-clavulanate (72%), followed by quinolones (26%), either as a single agent or in combination. On admission to hospital, 41 different antibiotic regimes were employed. Amoxicillin-clavulanate was the most common (37%). In 61 patients (47%) more than one drug was used and in 21 patients (16%) antibiotics with activity against resistant microorganisms were used as first line therapy (linezolid, vancomycin, daptomycin, tigecycline, carbapenems, piperacillin-tazobactam). The antibiotic regimen had to be changed in 25 patients (19%) due to inadequate clinical response, with 16 different antibiotics or combinations of antibiotics: 8 carbapenems, 5 tigecycline, 4 quinolones, 4 linezolid, 2 piperacillin-tazobactam. No relationship was observed between treatment failure and the type of antibiotic initially used. In patients with treatment failure, although the period of hospitalization (14 ± 8.7 vs. 12 ± 9.0 days,  $p = 0.31$ ) and the duration of antibiotic treatment (14 ± 6.8 vs. 12 ± 8.2 days,  $p = 0.33$ ) were greater than in patients who responded adequately to their initial antibiotic treatment, no statistically significant difference was demonstrated.

On discharge, 95 patients (73%) received antibiotic, and 25 different treatment regimes were prescribed. This included combinations of two drugs in 22 patients (23%) and drugs active against resistant microorganisms (linezolid or daptomycin) in 10 patients. The duration of this treatment was 8 ± 5.8 days.

None of the patients presented recurrent infection within 30 days following discharge. A second intervention was required in 4 of the 10 patients. Two patients (2%) died, one due to a disease not directly related with the infection, and another due to septic shock.

### Discussion

Skin and soft tissue infection is a highly common disease with an increasing number of hospitalisations<sup>1-3</sup>, most of them resulting from previous treatment failures<sup>6,13</sup>. However, there is very little evidence regarding what is the best antibiotic treatment. Accordingly, some authors have found better clinical response in patients who received beta-lactams, even without MRSA cover, compared to quinolones or other broad-spectrum antibiotics<sup>14</sup>. However, a double-blind study comparing amoxicillin-clavulanate with moxifloxacin, initially administered intravenously and then orally, did not find any differences<sup>15</sup>.

Current guidelines for treatment of SSTI<sup>5,6</sup> do not provide clear recommendations for some common clinical scenarios, such as empirical management or treatment of patients with previous treatment failure. Moreover, the treatment regimes recommended are confusing, with more than 10 different antibiotic combinations<sup>6</sup>. Sometimes, the first line treatment suggested for uncomplicated SSTI is oral cloxacillin, a drug with poor oral bioavailability, and which is considered by many clinicians as an inappropriate choice<sup>6</sup>. This has meant that only 26% of the treatments prescribed by clinicians are in accordance with the guidelines<sup>12,16</sup>. Although single agent treatment or combinations of 2 drugs are recommended in the guidelines, over 50% of patients receive combinations of 3 or more antibiotics<sup>1</sup>. As a result, the possible combinations are so varied that some studies have found between 35 and 46 different regimes for the treatment of SSTI<sup>12,14</sup>. These data are similar to those found in our study.

In our study, patients with positive microbiologic results were more commonly those with abscess and cSSTI, as previously reported<sup>9,10</sup>. This could explain the longer treatment duration and also the longer hospital stay of these patients.

A treatment duration of 7-14 days may be sufficient in the majority of patients, but those patients with lymphoedema, chronic venous insufficiency, peripheral artery disease or more complicated infections, such as diabetic foot, may require between 3 and 4 weeks of treatment<sup>6</sup>. In several studies, the mean duration of treatment is around two weeks<sup>1,13</sup>, which is inferior to that observed in our study. However, in the study of Jenkins et al, the rate of recurrence was 6%, which can be explained by the antibiotic selected at discharge (trimethoprim-sulfamethoxazole, which has poor *Streptococcus* cover), and by the short duration of treatment<sup>1</sup>. In our study, none of the cases presented recurrence of their infection, which may be explained by the fact that our patients had a higher percentage of uncomplicated SSTI and a longer duration of treatment.

In this study, 19% of patients had treatment failure, a rate similar to that found in other series (12-23%)<sup>1,14</sup>. This has been associated with an increase in in-hospital mortality, a longer duration of antibiotic treatment and hospital stay and, higher costs<sup>14</sup>. Factors associated with treatment failure are age, severity, bite wounds and the Charlson index<sup>17</sup>. However, in our study, no factor was found to be associated with a higher failure rate, and although the duration of hospitalisation and time of antibiotic treatment were greater in these patients, no significant difference was demonstrated.

Our study has some limitations. It was a retrospective cohort study, where cases were identified according to the discharge report coding, which may have led to an underestimation of the number of admissions for this disease. In addition, although the subsequent admissions of the patients were reviewed, as was any attendance in the emergency room, the rate of treatment failure may also have been underestimated. The study was carried out in a single hospital complex, which also has its limitations. Despite recent relevant formal guidelines, a highly variable empirical antibiotic treatment has been observed. An elevated percentage of patients received, after oral treatment failure, antibiotics with activity against multi-resistant microorganisms or combinations of more than three drugs.

**Acknowledgements:** Alberto González-Carrero López for providing the data from the coding department.

## References

- Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):895-903.
- Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1516-8.
- Christensen KL, Holman RC, Steiner CA, Sejvar JJ, Stoll BJ, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1025-35.
- Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):777-84.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41(10):1373-406.
- Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Nov;52 Suppl 1:i3-17.
- Sigurdsson AF, Gudmundsson S. The etiology of bacterial cellulitis as determined by fine-needle aspiration. *Scand J Infect Dis*. 1989;21(5):537-42.
- Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med*. 1990 Sep;150(9):1907-12.
- Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis*. 1999 Dec;29(6):1483-8.
- Charles W S. Utilization of blood cultures in the 21st Century. *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter*. 2000;18(2):9-13.
- Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 3:iii35-44.
- Marwick C, Broomhall J, McCowan C, Phillips G, Gonzalez-McQuire S, Akhras K, et al. Severity assessment of skin and soft tissue infections: cohort study of management and outcomes for hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):387-97.
- Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, Sarcone EE, Long JA, Haukoos JS, et al. Decreased Antibiotic Utilization After Implementation of a Guideline for Inpatient Cellulitis and Cutaneous Abscess. *Arch Intern Med*. 2011 Feb 28.
- Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Feb;29(2):160-9.
- Vick-Fragoso R, Hernandez-Oliva G, Cruz-Alcazar J, Amabile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infection*. 2009 Oct;37(5):407-17.
- Koerner R, Johnson AP. Changes in the classification and management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):232-4.
- Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Oliphant CM, Sloan KL, Bearden DT. Efficacy of oral beta-lactam versus non-beta-lactam treatment of uncomplicated cellulitis. *Am J Med*. 2008 May;121(5):419-25.

# Hepatocarcinoma: estado actual

## *Hepatocellular carcinoma: current situation*

Noel Pin Vieito, Alberto Guerrero Montañés, Manuel Delgado Blanco

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. SERGAS. A Coruña

### Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente. Constituye el sexto tumor más habitual en el mundo, con más de 500.000 casos diagnosticados cada año y es la tercera causa más común de muerte por cáncer.

Esta enfermedad afecta de manera casi exclusiva a pacientes con hepatopatía crónica que han desarrollado cirrosis, especialmente la relacionada con los virus de la hepatitis B y C, siendo en este grupo de sujetos el CHC la causa más frecuente de muerte.

La incidencia del hepatocarcinoma varía ampliamente a lo largo de la geografía mundial. Se han descrito tasas de 2 a 50 casos por 100.000 habitantes al año, en correlación a la epidemiología de sus factores de riesgo y la distribución de los diversos genotipos virales. Las zonas más prevalentes son el Sudeste Asiático y el África Subsahariana, donde la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es endémica. Los estudios más recientes objetivan un aumento mundial en la incidencia del CHC, incluyendo los países occidentales, debido a la mayor diseminación del virus de la hepatitis C (VHC) en las décadas de los 60 y 70 además de un aumento en el consumo excesivo de alcohol.

La elevada complejidad de esta neoplasia y las patologías con las que se haya íntimamente relacionada, hacen necesario un abordaje multidisciplinar para su manejo, implicando a múltiples especialidades tanto médicas como quirúrgicas.

### Epidemiología

Se han estratificado las diversas regiones del mundo en función del riesgo de desarrollo de CHC. Las áreas de elevada incidencia se caracterizan por presentar un número superior a 15 casos por 100.000 habitantes/año: África Subsahariana y regiones de Asia como Taiwan y China. Aquéllas regiones de incidencia baja están definidas por presentar un número inferior a 5 casos por cada 100.000 habitantes-año: América, Australia, Oriente próximo y la mayor parte de Europa incluyendo España. En el intervalo entre ambas se encuentran las regiones consideradas por presentar una incidencia media: Europa del Este, Haití, Indonesia, Jamaica, Nueva Zelanda<sup>2</sup>.

La incidencia del CHC es superior en los hombres. Esta diferencia es más marcada en aquellas regiones de incidencia elevada, donde se llega a alcanzar una proporción cercana a 4:1 en favor de los hombres con respecto a las mujeres<sup>1</sup>. Estas diferencias se han puesto en relación no sólo con la epidemiología de los factores de riesgo, sino también con un posible efecto trófico androgénico.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC es el VHB, asociado o no a aflatoxina. Entre el 10 y el 30% de los CHC relacionados con VHB se desarrollan sobre hígado no cirrótico<sup>2</sup>.

### Abstract

Hepatocellular carcinoma ranks among the most common primary liver malignancy and the sixth most frequently diagnosed cancer worldwide. More than 500.000 cases are diagnosed each year making this pathology the third leading cause of cancer-related death in the world.

This disease affects almost exclusively to chronic liver patients who have developed cirrhosis, especially the one related to hepatitis B and C virus infection. Hepatocellular carcinoma is the leading cause of death in this group.

The incidence of Hepatocellular carcinoma varies widely according to geographic location. Incidence rates from 2 to more than 50 cases per 100.000 inhabitants per year have been described. These differences in the distribution of HC are probably due to regional variations in the exposure to different risk factors and viral genotypes. The most prevalent areas include Southeastern Asia and Sub-Saharan Africa where hepatitis B viral infection is endemic.

The hepatocellular carcinoma incidence is increasing worldwide. This includes western countries due to the increased spread of hepatitis C virus infection in the mid 1960s and 1970s, combined with an increase in excessive alcohol consumption in that area.

The high complexity that distinguish both this neoplasm and the pathology which has been closely related to, deserves a multidisciplinary approach with multiple medical and surgical specialties to guarantee an appropriate management.

En pacientes infectados por el VHB se ha establecido que la carga viral y la presencia de los antígenos HBe y HBs son factores de riesgo, independientes de la cirrosis, para la aparición de este tumor.

En un estudio de pacientes con VHB, naturales de Taiwan, se ha comunicado que la incidencia acumulada de CHC en un periodo de 11 años varía entre un 1,3% a un 15% en sujetos con cargas virales menores de 300 y mayores de 1 millón de copias/mL respectivamente<sup>4</sup>. Ninguno de los pacientes estaba infectado por el VHC y únicamente un 2% de ellos tenía cirrosis. El riesgo de desarrollar el tumor se mantiene discretamente elevado (0,06%) en portadores inactivos del VHB (sujetos HBs positivos y HBe negativos) e incluso en pacientes tratados que han perdido el antígeno HBs quienes presentarán una tasa de incidencia de 37/100.000 personas/año<sup>5</sup>.

En los países desarrollados, donde la infección por VHB no es tan prevalente, el CHC se asocia con más intensidad a la infección crónica por VHC y al consumo crónico de alcohol. En cualquier caso, se está observando una disminución de la incidencia global del CHC relacionado con el VHB debido a la implementación de la vacunación universal contra el virus B y un aumento de los casos relacionados con el VHC y el alcohol por un mayor consumo del mismo.

Correspondencia: manuel.delgado.blanco@sergas.es

Como citar este artículo: Pin Vieito N, Guerrero Montañés A, Delgado Blanco M. Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 171-181

Recibido: 20/07/2014; Aceptado: 20/08/2014

El riesgo de desarrollo de CHC se correlaciona con el grado de afectación hepática. Los pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis significativa poseen un riesgo de un 1% anual que se eleva hasta un 3-7% cuando la enfermedad progresa a una cirrosis establecida. En cualquier caso, aunque el desarrollo de CHC se da casi exclusivamente en pacientes con hepatopatía avanzada, hay un 10% de sujetos con CHC que sólo tienen fibrosis leve al diagnóstico<sup>6</sup>.

A diferencia de lo que ocurre en el VHB, donde la aparición de oncogenes específicos induce el desarrollo del tumor, en el VHC el hepatocarcinoma está fuertemente correlacionado con el grado de inflamación y necrosis hepática. El rápido recambio celular y la inflamación persistente provocada por el virus facilitarían la proliferación de hepatocitos pobremente diferenciados, el desarrollo de nódulos displásicos y finalmente el hepatocarcinoma<sup>7</sup>.

A pesar de que el mayor riesgo de CHC se produce en pacientes con hepatopatía crónica secundaria a VHB, VHC y hemocromatosis, cualquier enfermedad que pueda desencadenar una cirrosis hepática pone al paciente en riesgo de desarrollar un CHC. Se ha descrito en los últimos años que aquellas condiciones que se encuentran dentro del llamado "síndrome metabólico" (obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, resistencia a la insulina) se asocian a una mayor mortalidad relacionada con el CHC<sup>8</sup>. El tabaco también se ha asociado a un incremento de riesgo mientras que el consumo de café por el contrario parece que lo disminuye<sup>9,10</sup>. Otras sustancias sometidas a estudio como la soja, suplementos vitamínicos o medicinas alternativas como la aleta de tiburón, no han demostrado ningún efecto preventivo.

La prevención de muerte por CHC, estará dirigida a evitar la adquisición de los diversos factores de riesgo antes mencionados. La vacunación universal contra el VHB ha demostrado ser una medida eficaz, al igual que la prevención y el tratamiento de los distintos factores de riesgo (infección por VHC, síndrome metabólico, consumo de alcohol o ingestión de aflatoxina) con campañas destinadas a mejorar los hábitos saludables de la población<sup>11</sup>.

Una vez que se produce la lesión hepática en forma de cirrosis, la eliminación del agente causal disminuye pero no elimina totalmente el riesgo de aparición de CHC.

### Historia natural y programas de cribado

La historia natural del CHC es muy heterogénea. El desarrollo del hepatocarcinoma se produce habitualmente en estadios avanzados de la enfermedad hepática en aquellos pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Se considera que el intervalo de tiempo entre la adquisición del VHC y el desarrollo de hepatocarcinoma es de 20 a 30 años.

El virus de la hepatitis B en cambio, conduce a la aparición de esta neoplasia a través de mecanismos directos e indirectos debido a su capacidad de integración en el genoma del huésped. Esto da lugar a alteraciones del control del crecimiento celular, provocando que la aparición del CHC sea menos predecible, desarrollándose hasta en un 5% de los casos en hígados sin cirrosis<sup>12</sup>.

En algunos casos este tumor presenta un largo periodo de incubación subclínico hasta que aparece como una masa solitaria detectable en ecografía. Otras veces debuta como múltiples nódulos con tasas variables de crecimiento. La presencia de varios nódulos puede deberse a metástasis del hepatocarcinoma inicial o bien a varios tumores distintos que se desarrollan de forma sincrónica. Esta última situación es más frecuente en pacientes infectados por el VHB<sup>13</sup>.

El único método que ha demostrado eficacia en el diagnóstico precoz del CHC, es la inclusión de los sujetos de riesgo en programas de cribado. En la actualidad las guías clínicas de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)<sup>14</sup> recomiendan la realización de screening de hepatocarcinoma en determinados grupos de riesgo a través de ecografías en intervalos de 6 meses (Figura 1). La ecografía posee una sensibilidad del 94% para la detección de CHC, aunque disminuye a sólo 63% para el diagnóstico de lesiones precoces. El uso de otras técnicas radiológicas o la determinación de alfafetoproteína no parecen haber demostrado incrementar su eficacia. Uno de los motivos que se esgrimen para limitar los recursos en el diagnóstico precoz de hepatocarcinomas de rápida progresión, es que su detección podría no acompañarse de una mejoría del pronóstico. Se conoce que el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico no predice la evolución de la enfermedad con exactitud, dado que se ha descrito que la mediana del tiempo en el que un hepatocarcinoma duplica su masa puede variar entre uno y veinte meses. Además aunque muchos hepatocarcinomas mantienen su tasa de crecimiento estable, algunos muestran aumentos exponenciales o disminuciones de la misma a lo largo de su evolución, haciendo que sea muy difícil establecer el pronóstico de estos enfermos<sup>15</sup>.

Figura 1. Ecografía en modo B de un hepatocarcinoma de 2.7 cms localizado en el segmento VIII hepático.



Entre los pacientes infectados por el VHB sin cirrosis, se recomienda la realización de cribado con ecografía semestral a aquellos hombres y mujeres asiáticos que tengan más de 40 y 50 años respectivamente, los africanos y personas de raza negra norteamericanos de cualquier edad, y todos los pacientes

con antecedentes familiares de CHC desde el momento del diagnóstico. Los hombres y mujeres caucásicos con carga viral elevada ( $> 100,000$  copias/mL) y/o transaminasas por encima de niveles normales, también deben realizar cribado por encima de los 40 y 50 años respectivamente. Además de los anteriores, cualquier paciente con cirrosis independientemente de su etiología, debe entrar en el programa de cribado<sup>14</sup>.

## Clínica

La clínica del hepatocarcinoma está condicionada por la función hepática subyacente y el tamaño del tumor al diagnóstico. Éste último dependerá de la correcta inclusión previa del paciente en un programa de cribado. En estos pacientes más del 60% de CHC son diagnosticados en un estadio precoz encontrándose asintomáticos, por lo que la exploración y los hallazgos de laboratorio no serán distintos a los que encontremos en un paciente con cirrosis sin hepatocarcinoma.

El desarrollo de síntomas no suele producirse hasta que el tumor alcanza tamaños entre 4,5 y 8 cm<sup>16</sup>. Esto explica que únicamente menos del 30% de los hepatocarcinomas diagnosticados fuera de programas de cribado sean subsidiarios de tratamiento curativo<sup>17</sup>. Cuando un CHC es diagnosticado a partir de un deterioro clínico, los signos y síntomas más comunes serán hepatomegalia, molestias abdominales o el desarrollo de síndrome constitucional encontrándose todos ellos relacionados con la presencia de enfermedad avanzada.

La presencia de dolor óseo nos orienta a la presencia de metástasis a ese nivel. También debemos sospechar la aparición de un CHC en aquellos pacientes con una cirrosis previamente compensada que desarrollan ascitis o con menos frecuencia, sangrado digestivo por varices esofágicas y encefalopatía. Estos procesos suelen relacionarse con la presencia de invasión vascular o el desarrollo de shunts intrahepáticos<sup>18</sup>. Una complicación característica es el sangrado intraperitoneal secundario a ruptura tumoral, que se caracteriza por presentarse con gran dolor y distensión abdominal junto con un descenso importante del hematocrito.

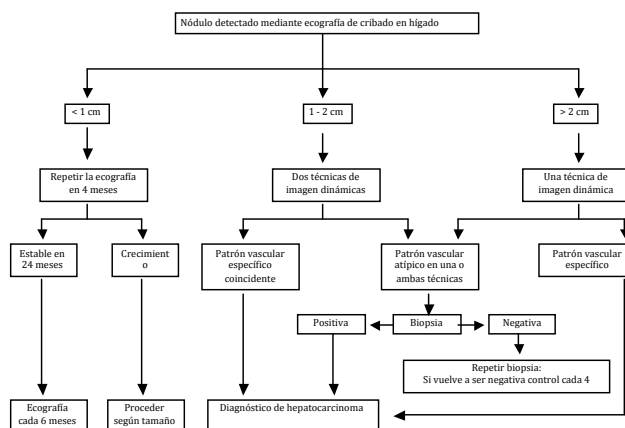
A veces estos pacientes desarrollan síndromes paraneoplásicos, todos ellos asociados a mal pronóstico. Entre los más comunes se encuentran la aparición de hipoglucemia debida a aumento de metabolismo, hipercalcemia por secreción de proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea o metástasis óseas, eritrocitosis por secreción de eritropoyetina o diarrea acuosa severa que se ha puesto en relación con la secreción de péptidos<sup>19</sup>. Se pueden producir manifestaciones a nivel de la piel como dermatomiositis, pénfigo foliáceo, dermatitis seborreica o porfiria cutánea tarda entre otras, pero ninguna de ellas es específica de este tumor.

Es importante saber que la cirrosis se asocia habitualmente a la presencia de adenopatías perihepáticas inespecíficas, que no deben hacer suponer necesariamente la presencia de enfermedad avanzada en el contexto de un hepatocarcinoma.

## Diagnóstico

Cualquier lesión hepática sólida, descubierta de manera incidental o como parte de un programa de cribado, en pacientes cirróticos o infectados por el VHB es altamente sugestiva de corresponder a un CHC, y debe ser considerada de esa forma hasta que se demuestre lo contrario. La estrategia a seguir para realizar el estudio de la lesión dependerá del tamaño de la misma (Figura 2)<sup>20</sup>.

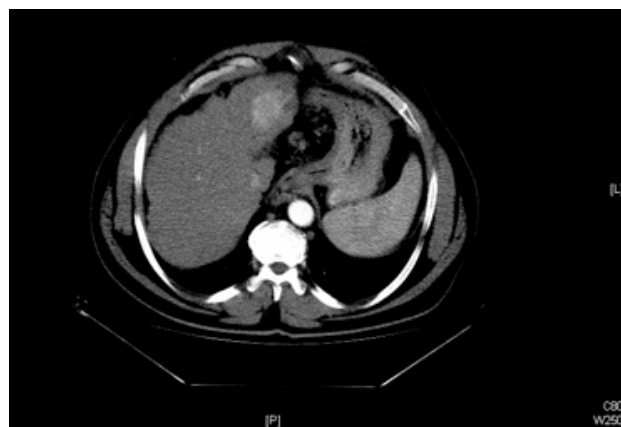
Figura 2. Manejo de un nódulo hepático detectado en el programa de cribado mediante ecografía abdominal



European Association for the study of the Liver 2012

En las lesiones mayores de 2 cm, el diagnóstico de CHC se puede establecer por medio de un estudio de imagen con contraste bien sea una resonancia magnética (RM) o bien una tomografía axial computerizada (TAC) multifase (Figura 3). La realización de una biopsia no será necesaria a condición de que los hallazgos sean concordantes con el comportamiento típico de este tumor.

Figura 3. Tomografía axial computerizada que muestra una lesión hipercaptante en fase arterial, de 4.4 cms en el segmento II hepático.



El hepatocarcinoma está irrigado solo por ramas de la arteria hepática, a diferencia del parénquima hepático que tiene un aporte mixto, compartido con las ramas de la porta. En la fase arterial de las pruebas de imagen con contraste, la sangre arterial del parénquima hepático no tumoral estará mezclada con la que

recibe de la porta carente de contraste, por lo que la captación del mismo será más intensa en el tumor.

En la fase portal, el contraste sólo llega a las ramas portales que irrigan el parénquima normal, por eso el tumor es hipointenso con respecto al hígado colindante. La presencia de captación en la fase arterial seguido del "lavado" de contraste en la fase portal es muy específica de CHC<sup>21</sup>.

En aquellas situaciones en las que el diagnóstico es incierto, es necesario realizar una biopsia guiada. Se ha descrito un riesgo global de diseminación del tumor durante la biopsia de un 2,7% que deberá tenerse en cuenta a la hora de decidir la indicación de la misma, en especial si se considera la posibilidad de tratamiento curativo<sup>22</sup>. Si la biopsia no es diagnóstica de CHC, deberán repetirse los estudios de imagen cada 4 meses para descartar crecimiento de la lesión.

En los nódulos entre 1 y 2 cm se recomienda evidenciar el patrón de captación de contraste en dos técnicas de imagen distintas (para evitar los falsos positivos de una única imagen) excepto en centros de referencia dotados con equipos de alta definición, donde un único estudio es suficiente. Si el nódulo no muestra la captación característica, debe llevarse a cabo una biopsia de dicho nódulo con posterior análisis anatomopatológico por un experto que puede repetirse si los resultados no son definitivos. En caso de que la biopsia sea negativa se recomienda control ecográfico cada 4 meses y repetir la biopsia si existe variación en las características de la lesión.

En aquellas lesiones menores de 1 cm, debido a su escasa probabilidad de malignidad y dificultad para su correcta caracterización, se recomienda control por medio de ecografía cada 4 meses durante un año y posteriormente cada 6 meses. Si se demuestra crecimiento de la lesión, el manejo será acorde con el tamaño adquirido.

En caso de que el paciente no presente un hígado cirrótico estos criterios de imagen no son válidos, es obligado realizar biopsia para el diagnóstico del nódulo hepático.

En cuanto al uso de marcadores serológicos para el diagnóstico, la alfa-fetoproteína presenta un rendimiento muy bajo, pudiéndose encontrar elevada en sujetos cirróticos sin CHC y viceversa. Su valor predictivo dependerá de la prevalencia de CHC en el grupo de riesgo correspondiente al paciente que evaluamos. Por ello su uso en la actualidad se ha limitado a establecer el pronóstico de CHC establecido<sup>23</sup>.

Recientemente se está evaluando la determinación de microRNA plasmático como ayuda al diagnóstico con resultados prometedores<sup>24</sup>. Otras técnicas no han demostrado hasta la fecha aplicabilidad clínica generalizada.

## Pronóstico

El hepatocarcinoma suele aparecer en el contexto de una enfermedad hepática evolucionada. Las opciones de tratamiento y por lo tanto su pronóstico, estarán condicionados no sólo por

la extensión del tumor, sino también por la funcionalidad del hígado sobre el que se desarrolla, evaluada por la escala de Child Pugh entre otras<sup>25</sup>. (Tabla1).

Tabla 1. Escala de Child Pugh

Parámetro	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	< 2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albumina	>3.5 g/dL	2.8 - 3.5 g/dL	< 2.8 g/dL
Tiempo de potrombina			
INR	<1.7	1.7 - 2.3	>2.3
Segundos por encima del control	<4	4 - 6	>6
Encefalopatía	No	Grado 1 - 2	Grado 3 - 4

Se han desarrollado múltiples herramientas para establecer el pronóstico del hepatocarcinoma. Desde un punto de vista práctico, las dos más utilizadas son el TNM<sup>26</sup>. (sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis. Tabla 2) y el propuesto por el BCLC<sup>27</sup> (Barcelona Clinic Liver Cancer). De forma global la mediana de supervivencia de los pacientes en el momento del diagnóstico suele ser de 6 a 20 meses<sup>28</sup>.

El TNM ha sido revisado en el año 2010, y es el único sistema que ha sido validado en pacientes tratados tanto mediante resección hepática como por trasplante. Se ha comprobado que el porcentaje de pacientes que sobreviven a los cinco años para los estadios I, II y III es de 55, 37 y 16% respectivamente. Sin embargo este sistema no tiene en cuenta la función hepática o la presencia de síntomas, que son las que determinarán la posibilidad de tratamiento y con ello el pronóstico en los pacientes cirróticos.

El sistema BCLC aporta una visión más global, incluye variables asociadas al estadio tumoral, la reserva funcional hepática y la presencia de síntomas, y establece el pronóstico de acuerdo con 4 estadios que se vinculan a la posible indicación de tratamiento.

Los pacientes que se encuentran en el estadio A están asintomáticos, tienen la función hepática conservada y presentan lesiones subsidiarias de tratamiento curativo por lo que su supervivencia esperada a los 5 años es del 50 - 75%. Dentro de este estadio, aquellos pacientes con cirrosis hepática Child A y lesiones únicas menores de 2 cm sin invasión vascular ni diseminación a distancia, constituyen un grupo especial de buen pronóstico con una supervivencia superior al 80% a los 5 años.

Los pacientes situados en el estadio B no presentan síntomas, pero tienen múltiples lesiones que por su tamaño (superior a 3 cm) o por su número (mayor de 3) no son subsidiarios de tratamiento quirúrgico aunque podrían beneficiarse de quimioembolización. En este grupo la supervivencia mediana se limita a 20 meses.

Tabla 2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System TNM

Tumor primario (T)			
Tx	No puede evaluarse el tumor primario		
T0	No evidencia del tumor primario		
T1	Tumor único sin invasión vascular		
T2	Tumor único con invasión vascular o múltiples lesiones no mayores de 5 cm		
T3a	Múltiples lesiones mayores de 5 cm		
T3b	Cualquier lesión afectando una rama principal de la porta o la hepática		
T4	Invasión directa de órganos adyacentes distintos de la vesícula biliar o perforación del peritoneo visceral		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
Nx	No puede evaluarse la existencia de ganglios regionales.		
N0	No metástasis ganglionares regionales		
N1	Metástasis ganglionares regionales		
Metástasis a distancia (M)			
M0	No metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Grupos pronósticos			
Estadio	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N0	M0
IIIC	T4	N0	M0
IVA	Cualquier T	N1	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Los pacientes con síntomas, invasión vascular o diseminación extrahepática presentan enfermedad avanzada. Dependiendo de su reserva funcional hepática y la severidad de sus síntomas estarán situados en los estadios C o D. Aquellos pacientes catalogados como sujetos en estadio C podrán ser tratados con terapia sistémica y llegan a alcanzar una supervivencia mediana de 11 meses. En cambio, en el estadio D, el único tratamiento indicado es el sintomático y solo el 10% de los pacientes sobreviven más de un año.

Aunque no existe un consenso definitivo sobre cuál es el mejor sistema para realizar un pronóstico, la Asociación Americana Hepato-Pancreato-Biliar ha recomendado el uso del TNM para predecir la supervivencia de los pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico. El BCLC se considera más preciso en el estadiaje de aquellos sujetos con enfermedad avanzada sin indicación de resección hepática o trasplante<sup>29</sup>.

A pesar de que la alfa-fetoproteína no ha demostrado utilidad en el cribado del CHC, si tiene implicaciones en el pronóstico. Sus niveles se han relacionado con el tamaño del tumor y con la

tasa de crecimiento. Por ello es un marcador de mal pronóstico y un factor de riesgo de recurrencia de la enfermedad<sup>30</sup>.

Otros factores que influyen en el pronóstico de los pacientes son la histología del tumor, la presencia de una forma variante del receptor de estrógenos o la infección por el virus de la hepatitis C y B. Marcadores serológicos e histológicos adicionales se encuentran en fase de investigación y por el momento no tienen utilidad clínica.

Sin embargo el uso de la tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) como complemento de los sistemas actuales de estadiaje, es un tema en investigación que podría influir en la toma de decisiones sobre el tratamiento de algunos pacientes<sup>31</sup>.

## Tratamiento

Se han diseñado diversos algoritmos para intentar resumir el manejo del carcinoma hepatocelular, el propuesto por el grupo de Barcelona es uno de los más conocidos (Figura 4)<sup>27</sup>. Sin embargo, no es recomendable adoptar ningún esquema general de tratamiento de esta enfermedad debido a varios motivos. Por una parte existe una gran diversidad de opciones existentes que se hayan permanentemente sometidas a investigación. Otra razón se encuentra en la variabilidad de la eficacia de las diversas técnicas apreciada en las distintas publicaciones. Finalmente, la mayor experiencia en el uso de un tratamiento concreto por parte de los especialistas de un centro de referencia, es una razón importante para dar prioridad a esa opción en ese sitio concreto, frente a otras que podrían ser igualmente válidas en otros lugares.

Como norma general es importante valorar la extensión y reseccabilidad de la lesión, la reserva funcional hepática, la presencia de infección relacionada con los virus de la hepatitis B y C, así como la situación funcional del paciente. Todos esos aspectos serán determinantes para que un equipo multidisciplinar escoja la mejor opción teniendo en cuenta la experiencia local en los diversos tratamientos.

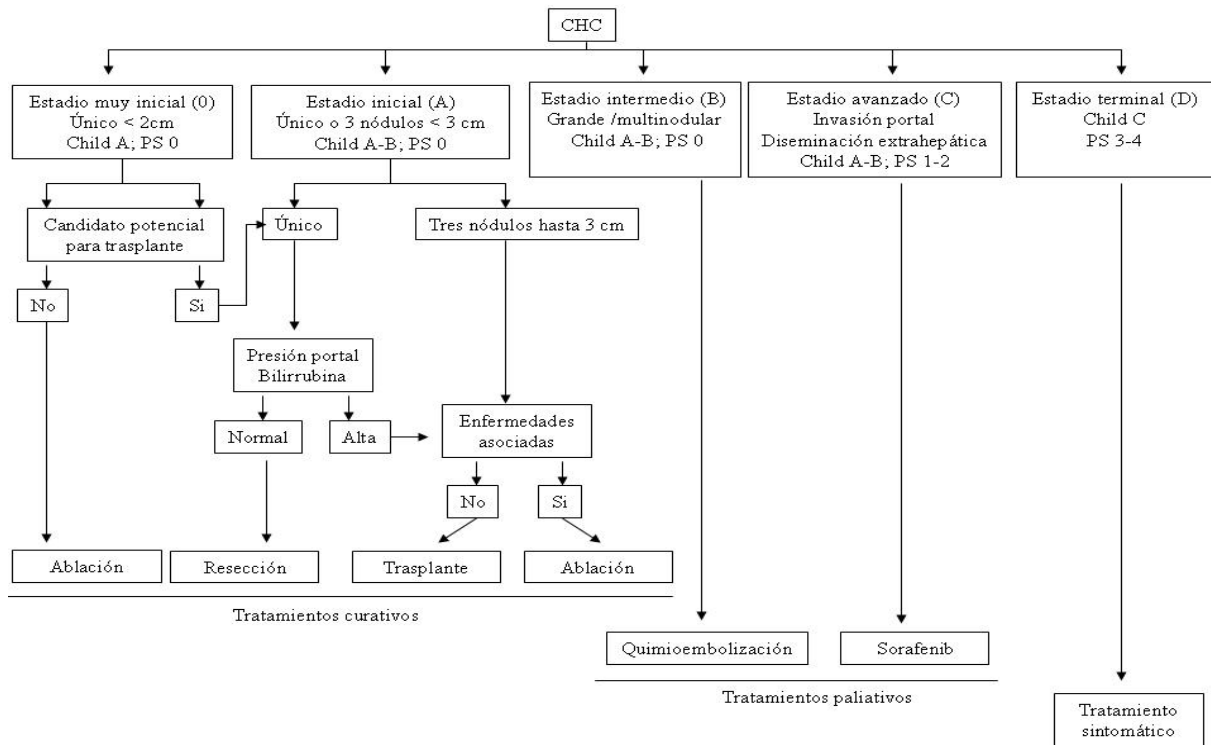
### Resecabilidad de la lesión

En la segunda conferencia consenso del 2010 entre la American Hepato-Pancreato-Biliary Association (AHPBA) y la American Joint Commission on Cancer (AJCC) sobre carcinoma hepatocelular, se ha recomendado el sistema TNM como el mejor para considerar la reseccabilidad de la lesión.

Para conocer la extensión local del tumor, la prueba de elección es *la tomografía axial computerizada (TAC) dinámica multifase*, que permite la valoración de la lesión en las fases arterial y venosa portal. Esta prueba permite la detección de hasta un 40% más de nódulos que la TAC convencional<sup>32</sup>. La resonancia magnética y la arteriografía podrían tener utilidad en situaciones clínicas concretas, pero en general no aportan nada a la TAC multifase si los cortes son lo suficientemente finos.

Los lugares característicos de diseminación del hepatocarci-

Figura 4.- Algoritmo de tratamiento de hepatocarcinoma del Barcelona Clinic Liver Cancer



noma son pulmón, hueso, peritoneo y glándula suprarrenal. La prevalencia de enfermedad metastásica al diagnóstico es baja, por lo que no está indicado realizar un estudio rutinario dirigido a la búsqueda de lesiones extrahepáticas. Sin embargo en tumores mayores de 5 cm o en aquellos que invadan estructuras vasculares la probabilidad de extensión a distancia es más elevada por lo que es necesario completar el estudio de la enfermedad mediante la realización de una *TAC torácica* y una *gammagrafía ósea*. En los pacientes valorados para la realización de trasplante también está indicado el cribado rutinario de metástasis mediante *TAC torácico* y *TAC o RMN de abdomen y pelvis* aunque la gammagrafía ósea ya no se utiliza de forma rutinaria.

Una vez realizados los estudios correspondientes, no existe consenso a la hora de definir un hepatocarcinoma como irresecable. La mayor parte de los expertos no consideran los estadios III y IV subsidiarios de resección hepática. Estos estadios están caracterizados por la invasión de una estructura vascular principal, un órgano distinto de la vesícula biliar, el peritoneo visceral, o la presencia de metástasis ganglionares o extrahepáticas.

El tamaño de la lesión y la multifocalidad son aspectos muy determinantes pero no excluyentes. En casos aislados, se podría considerar la resección quirúrgica en los estadios III y IV-A en algunos centros por lo que es importante insistir en la necesidad de consultar con un equipo multidisciplinar con experiencia en el manejo de la enfermedad<sup>33</sup>.

**Reserva funcional hepática**

La mortalidad de la cirugía del hepatocarcinoma está relacionada con la reserva funcional hepática. En los pacientes cirróticos se

estima que es de un 10%, el doble que en los pacientes con función hepática normal. La mayor parte de las muertes tras la resección hepática se deben a fallo hepático postoperatorio. La cirrosis es el predictor más importante de fallo hepático posterior a la resección y muerte.

Sólo el 5-15% de los pacientes tendrán una función hepática adecuada que permita afrontar la resección del tumor. En los pacientes sin cirrosis, más de los 2/3 del parénquima funcional pueden ser resecados sin complicaciones, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes cirróticos en los que la resección segura se limita a menos del 25% del parénquima funcional. Como norma general, los pacientes que hayan presentado complicaciones de la cirrosis como sangrado o ascitis o tengan hipertensión portal marcada, no poseen una reserva suficiente para afrontar una hepatectomía parcial<sup>29</sup>.

Las escalas de Child-Pugh y MELD<sup>34</sup> son útiles para valorar este aspecto, pero la mejor opción para determinar el volumen y la función hepática potenciales tras la resección es la realización de una volumetría hepática mediante el cálculo del aclaramiento del verde de indocianina<sup>35</sup>. Esta determinación puede tener relevancia en pacientes Child B y en aquellos Child A con hepatocarcinomas que asienten en el lóbulo hepático derecho. Los pacientes Child C no poseen una reserva suficiente para afrontar cualquier tipo de resección.

**Criterios de trasplante hepático**

El trasplante hepático como tratamiento del hepatocarcinoma es una opción recomendable, ya que constituye el tratamiento del tumor y la eliminación del hígado lesionado, que está bajo riesgo de presentar nuevas lesiones. Sin embargo, el trasplante



en lesiones no seleccionadas está asociado a recurrencias de más del 80% y bajas tasas de supervivencia con respecto a aquellos pacientes trasplantados por causas benignas con similar función hepática<sup>36</sup>.

Los *criterios de Milan* restringen el trasplante a aquellos pacientes con lesiones únicas que no superen los 5 cm o múltiples, con un máximo de tres que no superen los 3 cm. Además no debe existir invasión vascular, afectación ganglionar o metástasis a distancia. Si se cumplen estos supuestos el pronóstico es similar al de pacientes cirróticos trasplantados por causas benignas<sup>36</sup>.

Existen algunas situaciones en las que podría considerarse el trasplante en sujetos que no cumplan estrictamente los supuestos anteriores. Estas excepciones siempre serán determinadas por grupos multidisciplinares de centros especializados y en el ámbito de la investigación. Esta actitud viene justificada porque los criterios de Milan se definieron a partir de ensayos con pacientes con hepatitis C, que podrían tener peor situación y pronóstico que otros cuya hepatopatía tuviera como origen el VHB o el etilismo crónico. Por ejemplo, en la Universidad de California se admiten lesiones únicas hasta 6,5 cm y múltiples (hasta tres) si ninguna es mayor de 4,5 y la suma de sus diámetros es menor de 8 cm. En cualquier caso la inclusión en lista de un paciente de estas características nunca debe suponer un mayor tiempo de espera para otro que si cumple los criterios de Milan<sup>37</sup>.

Los hepatocarcinomas que surgen en el seno de un hígado no cirrótico, son también lesiones que no precisan cumplir de forma tan estricta los criterios de Milan.

#### Situación funcional del enfermo

Para estimar la calidad de vida de los enfermos de hepatocarcinoma es útil la escala ECOG<sup>38</sup> (Tabla 3), que clasifica a los pacientes en 5 estadios dependiendo de su capacidad física. Esta escala forma parte del algoritmo utilizado por el sistema BCLC.

Tras valorar los aspectos previamente descritos, así como la seropositividad para el virus de la hepatitis B y C, se decidirá cual de las siguientes opciones de tratamiento es la más recomendable.

Tabla 3. Escala funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Estadio funcional	Definición
0	Sin restricciones
1	Limitación de actividad intensa; capaz de realizar trabajo ligero
2	Capaz del autocuidado pero incapaz de trabajar; se levanta > 50% del tiempo
3	Limitado para el autocuidado; Confinado a cama o sillón > 50% del tiempo
4	Completamente dependiente; Vida en cama o sillón todo el tiempo.

## Resección hepática

La hepatectomía parcial con intención curativa, es el tratamiento óptimo del hepatocarcinoma en aquellos pacientes con enfermedad localizada y buena función hepática reflejada a través de la clasificación Child Pugh o MELD.

Es necesario recordar que la resección hepática en los estadios III y IV-A se podría valorar en centros especiales de excelencia donde alguno de estos pacientes seleccionados podría beneficiarse de este tratamiento con buenos resultados a largo plazo. Los candidatos potenciales son sujetos con un tumor localizado en una zona adecuada, con reserva funcional suficiente medida por medio de parámetros bioquímicos, y en caso de hepatectomía amplia, mediante volumetría hepática. En aquellos pacientes en los que se va a realizar una resección grande o que tienen una cirrosis severa puede intentarse embolizar la rama portal para provocar una hipertrofia del futuro remanente hepático. La supervivencia global de pacientes Child A con tumores menores de 5 cm es del 40%, o del 78% en casos muy bien seleccionados<sup>39</sup>.

Dada la elevada incidencia de recidivas se ha estudiado la posibilidad de usar varios tipos de tratamiento antes o después de la cirugía. El beneficio de terapia neoadyuvante o adyuvante se ha estudiado en múltiples trabajos sin que por el momento se encontraran evidencias que justifiquen su uso estandarizado, aunque algunos tratamientos antivirales podrían ofrecer beneficios<sup>40</sup>.

## Trasplante hepático

En los pacientes con hepatocarcinoma localizado que cumple los criterios de Milán, el trasplante es una opción apropiada. La tasa de supervivencia es superior al 75% a los cinco años. Estas cifras de supervivencia son similares o sólo discretamente peores a las de aquellos pacientes trasplantados por causas no malignas<sup>41</sup>.

Con respecto a la "priorización" de los pacientes en lista de espera, existen varios modelos, todos ellos heterogéneos, con múltiples variables, ninguno está validado. En todos ellos el criterio fundamental es la presencia de tumor en el límite superior de los criterios de Milán (CHC T2: nódulo único de 2-5 cm o presencia de 2 o 3 nódulos)<sup>42</sup>.

En aproximadamente 10-20% de los casos, el tumor progresa de tal modo que el paciente deja de ser subsidiario de trasplante. Por ello en lesiones T2 que cumplen criterios UNOS de aquellas regiones donde el tiempo de espera es mayor de 6 meses por una baja disponibilidad de donantes se puede llevar a cabo un tratamiento puente con diversas opciones.

En general si existe una única lesión menor o igual a 3 cm se suele usar la ablación percutánea, o si la lesión es múltiple la quimioembolización<sup>43</sup>.

Además de prevenir la progresión, se ha realizado terapia alternativa al trasplante (generalmente quimioembolización) para disminuir el estadio de una lesión que previamente no cumplía

criterios de trasplante<sup>44</sup>. Esta estrategia no está validada de forma universal, por lo que sólo debe realizarse en el seno de un ensayo clínico.

### Técnicas de ablación percutánea

El tratamiento percutáneo provoca la destrucción de la lesión a través de la instilación de sustancias químicas (principalmente etanol) o mediante modificación de la temperatura intratumoral con radiofrecuencia.

Se utilizan principalmente en pacientes con grado funcional Child A o B, con lesiones en estadios iniciales donde la resección hepática y el trasplante están contraindicados. También es frecuente su empleo como tratamiento inicial en sujetos en espera de trasplante hepático para evitar la progresión tumoral durante el periodo pretrasplante.

La eficacia de este tipo de tratamiento depende del tamaño de la lesión, es máxima en las menores de 2 cm, donde tanto la radiofrecuencia como la instilación de etanol comparten una eficacia similar que se ha equiparado a la de la resección hepática<sup>45</sup>.

En lesiones de mayor tamaño, la radiofrecuencia es más eficaz que la instilación de etanol, aunque su uso está condicionado por la localización de las mismas. El tratamiento de tumores próximos a la cúpula diafragmática o adyacentes a vísceras huecas se acompaña de una mayor incidencia de efectos secundarios (2-11% de complicaciones, en especial ablación de órganos cercanos). La presencia de vasos mayores de 3 mm de diámetro adyacentes a la lesión puede disminuir la eficacia de esta técnica. En estas situaciones, el uso de este tratamiento mediante laparotomía abierta puede aumentar su precisión y eficacia al limitar la yatrogenia. Aunque no se ha establecido un tamaño que contraindique de forma absoluta estas técnicas, los mejores resultados se obtienen en lesiones menores de 4 cm, siendo muy complicado destruir las de más de 6 cm<sup>46</sup>.

Se han descrito respuestas completas tras la inyección de etanol en el 80% de las lesiones menores de 3 cm, con supervivencias superiores al 50% a los 5 años en sujetos con función hepática compensada. La eficacia en lesiones de mayor tamaño disminuye de forma progresiva en probable relación con la presencia de septos fibrosos intratumorales que impiden la adecuada difusión del etanol. Los resultados son mejores para la radiofrecuencia, aunque también disminuyen a medida que aumenta el tamaño de la lesión, 80% en tumores menores de 3 cm y 50-70% en lesiones de entre 3 y 5 cm<sup>47</sup>.

Al igual que en el caso de la resección quirúrgica, el principal problema de las técnicas de ablación es la elevada probabilidad de recurrencia que supera el 75% de los casos a los 5 años<sup>48</sup>.

### Quimioembolización

Es el único tratamiento que ha demostrado aumentos de supervivencia en lesiones no resecables sin invasión vascular ni diseminación extrahepática.

Consiste en la inyección de un agente quimioterápico (habitualmente doxorubicina, cisplatino, epirubicina o mitomicina C de forma aislada o en combinación) en la rama de la arteria hepática que irriga la lesión. Este procedimiento tiene múltiples variantes en función de que se utilice o no un medio transportador para los agentes citostáticos (generalmente lipiodol), que facilitaría la retención de los mismos por el tumor, y un agente procoagulante que limitaría el aporte sanguíneo del mismo.

La existencia de múltiples formas de efectuar este tratamiento dificulta la valoración de su eficacia, aunque se estima que en más del 40% de los casos existe una respuesta mayor del 25%<sup>49</sup>. En menos del 2% de los pacientes se consiguen remisiones completas y a pesar de ello, durante el seguimiento se producirá una restauración del flujo tumoral con posterior recidiva y reducción de la supervivencia media, inferior a los dos años tras el tratamiento. La combinación de la quimioembolización con el uso de sorafenib como tratamiento adyuvante podría enlentecer el desarrollo de recidivas<sup>50</sup>.

Los candidatos deben tener su función hepática preservada (cirrosis Child A o B no descompensada) dado que la isquemia inducida provocará, hasta en el 49% de los casos, daño parcial al hígado sano, lo que puede precipitar un deterioro del funcionalismo hepático. También se ha de descartar la existencia de alteraciones del flujo portal y la presencia de coagulopatía.

El efecto secundario más frecuente es el desarrollo de un síndrome postembolización (60-80%) que se caracteriza por la presencia de fiebre, náuseas, molestias en hipocondrio derecho y elevación de la bilirrubina y transaminasas. Normalmente esta complicación se resuelve en menos de 10 días<sup>51</sup>.

Otras complicaciones menos frecuentes son el desarrollo de úlceras gastroduodenales por embolización accidental de arterias gástricas (3-5%), disfunción renal (2%), abscesos hepáticos (2%) e incluso neumonías intersticiales y embolismo pulmonar y cerebral relacionados con el lipiodol.

Para minimizar los efectos secundarios se ha desarrollado el uso de esferas liberadoras de quimioterapia de forma lenta. El uso de las mismas está asociado a una menor incidencia de efectos adversos sin limitar la eficacia del tratamiento. Se han descrito respuestas cercanas al 80%, superiores a la quimioembolización convencional<sup>52</sup>.

En la actualidad se investiga la posibilidad de combinar varios tratamientos locoregionales, además de otros nuevos como la radioembolización mediante esferas de Yttrium 90 que sólo se administra en el seno de ensayos clínicos.

### Tratamiento sistémico: Sorafenib

El tratamiento sistémico está indicado en aquellos casos en los que están contraindicadas las terapias locoregionales debido a la presencia de invasión vascular o diseminación extrahepática. El sorafenib es un fármaco que actúa inhibiendo múltiples vías de señalización asociadas a la carcinogénesis a través del blo-

queo de la Raf cinasa y de diferentes tirosincinasas. Se utiliza para el tratamiento de varios tipos de neoplasias, entre ellas el hepatocarcinoma, donde actúa fundamentalmente enlenteciendo la proliferación celular y reduciendo la angiogénesis.

El sorafenib se ha evaluado en sujetos con buena reserva funcional hepática y hay pocos datos respecto al impacto en la supervivencia de sujetos con cirrosis avanzada, aunque es probable que sea bien tolerado en pacientes Child B compensados, se desaconseja su uso en estadio Child C. Mediante su uso por vía oral a dosis de 400 mg cada 12 horas, se han obtenido incrementos de la supervivencia media (10,7 meses con sorafenib frente a 7,9 con placebo) y de la mediana de tiempo de progresión (5,5 meses con sorafenib frente a 2,8 con placebo). Los efectos secundarios más frecuentes son leves y no suelen dar lugar a la retirada del medicamento. Los más típicos son diarrea, pérdida de peso y reacciones cutáneas palmo-plantares. También puede ocasionar, con menos frecuencia, toxicidad a nivel cardíaco, hepático, muscular o renal. La diátesis hemorrágica, la disfunción tiroidea, la hipertensión o el desarrollo de trombosis arterial también están descritas<sup>53,54</sup>.

La quimioterapia paliativa no se emplea de forma rutinaria. El hepatocarcinoma es un tumor considerado quimioresistente debido a la elevada frecuencia en que expresa genes asociados al desarrollo de resistencia a estos fármacos. Por otra parte la disfunción hepática condiciona la tolerancia a este tipo de tratamientos.

Aunque se han realizado múltiples ensayos con diversos agentes tanto en monoterapia como en combinación, no parece que ninguno de las pautas empleadas se asocien a aumentos de la supervivencia. Por todo ello los tratamientos con quimioterapia no están indicados.

En todos los casos en los que se emplee un tratamiento sistémico es necesario mantener el tratamiento antiviral, dado que es frecuente la reactivación del VHB.

## Seguimiento tras el tratamiento

La realización de un correcto seguimiento tras llevar a cabo el tratamiento del CHC implica monitorizar al paciente a través de pruebas de imagen (TAC multifase o RM) y alfa-fetoproteína cada 6 a 12 meses<sup>55</sup>.

En aquellos pacientes que presentan elevación de la alfa-fetoproteína previa al tratamiento, se puede utilizar la misma como marcador de recidiva. Solo el 40% de las lesiones menores de 2 cm y el 30% de las que presentan un tamaño entre 2 y 5 cm se encuentran en esta situación.

El pronóstico tras la realización de trasplante se determinará al examinar la pieza del explante en base a la clasificación TNM. Un factor determinante es valorar la presencia de invasión microvascular.

En el caso de haber realizado tratamientos locales (quimioembolización, radiofrecuencia) es preciso determinar las medidas

de la lesión pre y postratamiento. En concreto, se efectuará una TAC dinámica o bien una RM un mes después del tratamiento para evaluar la persistencia o desarrollo de un nuevo foco de captación de contraste que reflejaría la persistencia o recidiva de la enfermedad. Para poder definir de forma objetiva la situación del paciente antes y después del tratamiento, se recomienda utilizar los criterios RECIST<sup>56</sup>.

Del mismo modo, deben tenerse en cuenta las indicaciones de tratamiento antiviral y la prevención y manejo de las complicaciones de la cirrosis en aquellos sujetos con disminución de la reserva funcional hepática, en especial la profilaxis de sangrado relacionado con la presencia de hipertensión portal.

## Conclusión

El hepatocarcinoma es un tumor de elevada incidencia en determinados grupos de riesgo, sobre todo en aquellos pacientes cirróticos y en los infectados por el VHB.

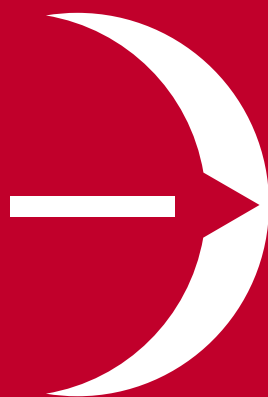
La vacuna de la hepatitis B y la inclusión de los pacientes de alto riesgo en programas de cribado, han logrado facilitar el diagnóstico precoz de esta enfermedad haciendo posible una mejoría en el pronóstico de estos enfermos.

Es importante una adecuada valoración por grupos de expertos, formados por múltiples especialistas para decidir el mejor tratamiento a seguir a partir de las múltiples opciones existentes, entre las que destacan la resección hepática y el trasplante por sus elevadas tasas de curación.

## Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69 – 90.
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004; 127 (Suppl 1):S5–S16.
- Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology.* 2004; 127:1372 – 80.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295:65 – 73.
- Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51:153 – 7.
- Lewis S, Roayaie S, Ward SC, Shykevsky I, Jibara G, Taouli B. Hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200: W 610 – 6.
- Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol.* 2006; 80: 1197- 213.
- Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Yet al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 428 - 33
- Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 85: 498–502.
- Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E, et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis. *Hepatology.* 2007; 46: 430 - 5.
- Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2010; 9: 120 - 32.
- McMahon,B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin. Liver Dis* 2005; 25: S3–S8.
- Katoh H, Shibata T, Kokubu A, Ojima H, Loukopoulos P, Kanai Y et al. Genetic profile of hepatocellular carcinoma revealed by array-based comparative genomic hybridization: identification of genetic indicators to predict patients outcome. *J Hepatol* 2005; 43: 863 - 74.
- Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020 - 2

**Fundación  
Barrié de la Maza**



## **PROGRAMA DIANA FUNDACIÓN BARRIÉ - USC**

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

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

**Financiado íntegramente por la Fundación Barrié con 1.300.000 €**

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

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

- Cáncer
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades psiquiátricas
- Enfermedades cardiovasculares



**Fundación Barrié**

**AL SERVICIO DE GALICIA PARA EL MUNDO**

15. Cheng SJ, Freeman RB Jr, Wong. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2002; 8: 323 - 8.
16. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000; 31: 330 - 5.
17. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian Experience). *Am. J. Gastroenterol* 2002; 97: 734 - 44.
18. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, Kawafune T, Kubota M. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:184 - 8.
19. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1315-9.
20. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908 - 43.
21. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 597 - 604.
22. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2008; 57:1592 - 6.
23. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1342 - 51.
24. Borel F, Konstantinova P, Jansen PL. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56:1371 - 83.
25. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646 - 9.
26. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, (Eds), Springer, New York 2010. p.175.
27. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245 - 55.
28. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.* 2014; 63: 844 - 55.
29. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B et al. American Hepato-Pancreato-Biliary Association, Society of Surgical Oncology, Society for Surgery of the Alimentary Tract. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2010; 12:289 - 99.
30. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology,* 1997; 25: 87-92.
31. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A, Böhler P, Krause B, Witt U et al. Patients with non-[18 F]fluorodeoxyglucose-avid advanced hepatocellular carcinoma on clinical staging may achieve long-term recurrence-free survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18: 53 - 61.
32. Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266: 376 - 82.
33. Andreou A, Vauthey JN, Cherqui D, Zimmitti G, Ribero D, Truty MJ et al. International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17: 66 - 77.
34. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 719 - 23.
35. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg.* 1992; 163: 515-8.
36. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693-9.
37. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33:1394-403.
38. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5: 649 - 55.
39. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007; 245: 36 - 43.
40. Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, Wong VW, Cheung SY, Chong CN et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 1104 - 12.
41. Wong SN, Reddy KR, Keeffe EB, Han SH, Gaglio PJ, Perrillo RP et al. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13: 334 - 42.
42. Lladó L, Bustamante J, en nombre del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. IV reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 2012. Excepciones al *Model for End-stage Liver Disease* en la priorización para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 37: 83 - 91
43. Lin Y, Chapman WC. Towards more effective liver allocation criteria for hepatocellular carcinoma: tumor response to locoregional therapy. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2416 - 8.
44. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M et al. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Liver Transpl* 2010; 16: 289 - 99.
45. Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD003046.
46. Takaki H, Yamakado K, Nakatsuka A, Yamada T, Shiraki K, Takei Y et al. Frequency of and risk factors for complications after liver radiofrequency ablation under CT fluoroscopic guidance in 1500 sessions: single-center experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200: 658 - 64.
47. Yin XY, Xie XY, Lu MD, Xu HX, Xu ZF, Kuang M et al. Percutaneous thermal ablation of medium and large hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Cancer* 2009; 115: 1914 - 23.
48. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 569 - 77.
49. Georgiades CS, Liapi E, Frangakis C, Park JU, Kim HW, Hong K et al. Prognostic accuracy of 12 liver staging systems in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17: 1619 - 24.
50. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist.* 2012; 17: 359 - 66.
51. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007; 30: 6 - 25.
52. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197: W562 - 70.
53. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378 - 90.
54. Reig M, Matilla A, Bustamante J, Castells L, de la Mata M, Delgado M et al. Recomendaciones de manejo de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 741 - 52.
55. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e11- 22.
56. Lencioni R, Llovet JM Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52 - 60.

# ¿Qué deber saber un médico sobre el ébola?

*What a physician must know about Ebola virus?*

Pablo Baltar, Benito Regueiro.

Servicio de Microbiología. Complejo Universitario Hospitalario de Santiago. SERGAS. Santiago de Compostela

## Introducción

El reciente brote provocado por el virus Ébola en varios países del oeste africano (Guinea, Liberia, Sierra Leona y Nigeria), se ha traducido, según el último informe de la Organización mundial de la Salud (OMS), en 13.567 infectados y 4.951 fallecidos, cifra que se cree, está subestimada debido a los inexistentes sistemas de sanitarios disponibles en los países centro de la epidemia. Con una mortalidad cercana al 40% ha supuesto una gran preocupación para todos servicios de salud pública mundiales, especialmente, una vez que se ha tenido conocimiento de los primeros casos en los países desarrollados.

El virus Ébola fue aislado por primera vez en 1976 y debe su nombre al río que pasaba cerca del país donde se localizó el primer brote, la actual República Democrática del Congo, desde entonces se han contabilizado más de 20 brotes. El actual ha estado afectando a África desde, aproximadamente, diciembre de 2013 teniendo constancia de los primeros casos en el sur de Guinea-Conakry aunque no se identificó hasta el mes de marzo de 2014<sup>1</sup>, lo que ha facilitado la transmisión del virus por la mejora de las comunicaciones entre los países centro de la epidemia<sup>2</sup>. Esta cepa de virus Ébola está fuertemente relacionada con la que está en circulación en África Central desde hace más de 10 años<sup>3</sup>.

La OMS declaró la epidemia de Ébola en África occidental una *Emergencia en Salud Pública Internacional* el 8 de agosto de 2014<sup>4</sup>.

## El virus

El agente causal de la enfermedad por virus ébola (EVE) es un virus RNA de la familia *Filoviridae* y tres grupos *Ebolavirus*, *Marburg* y la cepa recientemente descrita por A. Negredo et al del Instituto Carlos III de Madrid los *Cuevavirus*. Seis cepas diferentes de *Ebolavirus* han sido identificadas; ebolavirus Zaire (EBOV), ebolavirus Sudán (SUDV), ebolavirus Tai Forest (TAFV), ebolavirus Bundibugyo (BDBV) y ebolavirus Reston (RESTV)<sup>5</sup>. La gran mayoría de los últimos brotes de Ébola en seres humanos han sido vinculados a tres cepas de Ébola: EBOV, SUDV y BDBV<sup>6</sup>.

El virus del Ébola, EBOV, es la cepa más mortal de las cinco cepas de virus Ébola y corresponde a la que está actualmente en circulación.

Los *Filoviridae* tienen forma filamentosas, una envuelta lipídica y contiene un RNA de sentido negativo. El genoma viral codifica una nucleoproteína (NP), la glicoproteína (GP), la ARN polimerasa dependiente de ARN (L), y cuatro proteínas estructurales denominadas VP24, VP30, VP35 y VP40. Además, el virus Ébola es capaz de expresar una forma soluble de sGP a través del ARN (Figura 1)<sup>7</sup>. Representa un agente infeccioso, no un ser vivo y el recuerdo de un modelo de conservación de la información genética muy anterior a nuestro propio origen y lo que le ha permitido llegar a producir el daño que ahora nos causa, es su capacidad de adaptación.

El virus Ébola posee una envuelta lipídica bicapa que sirve como protección al genoma, facilita la entrada en las células hospedadoras y le permite protegerse de la respuesta inmunitaria del organismo<sup>8</sup>.

## Reservorio y transmisión

De las aproximadamente 4.600 especies de mamíferos, 925 son murciélagos. Su origen es el Eoceno hace unos 50 millones de años y casi no han sufrido variaciones. La evidencia de los murciélagos como reservorios para el virus del Ébola proviene de numerosos estudios epidemiológicos y ecológicos. En un estudio realizado en 1996 una amplia gama de hospedadores fueron infectados experimentalmente con el virus del Ébola. Entre ellos, los murciélagos destacaron porque fueron infectados, replicaron el virus, y sobrevivieron a la infección<sup>9</sup>. En 2005 Leroy et al. lograron detectar anticuerpos contra el virus del Ébola y ARN de Ébola en tres especies de murciélagos de la fruta: *Hypsignathus monstrosus* (24%, 4/17), *Epomops franqueti* (7%, 8/117) y *Myonycteris torquata* (7%, 4/58). Una de las características de los murciélagos que puede afectar a los virus es el torpor y la hibernación, lo que permite a los virus limitar su agresividad y copiarse en unas condiciones inmejorables.

Figura 1. Estructura del genoma del virus del Ébola.

NP: Nucleoproteína, VP24, 30, 35 y 40 son proteínas estructurales, sGP/GP glicoproteínas soluble y de membrana. L'RNA polimerasa RNA dependiente

Fuente: Ansari AA, Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection, Journal of Autoimmunity (2014).

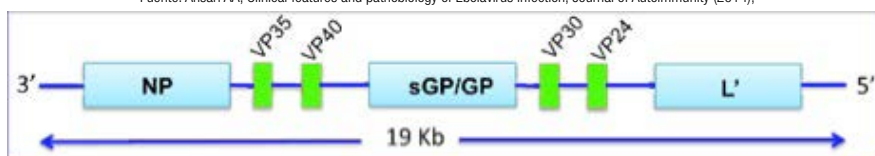
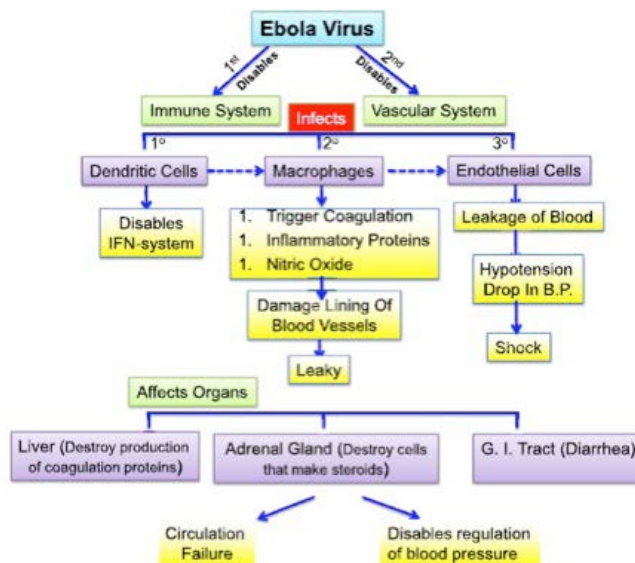


Figura 2. Cascada de eventos patológicos que resulta de la infección severa por EVE.

Fuente: Ansari AA, Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection, Journal of Autoimmunity (2014),



Aunque los primates no humanos han sido una fuente de infección para las personas, se cree que no son el reservorio del virus, sino huéspedes accidentales, como seres humanos<sup>10</sup>.

La transmisión primaria, a pesar de que continúa por confirmarse, considera a los murciélagos fructíferos como los responsables de los inicios de las epidemias y a través de otros animales que como hemos visto, serían huéspedes accidentales pero excelentes transmisores del virus Ébola. La capacidad de estos mamíferos para la emigración (3.800 km/año) les otorga una amplia capacidad de diseminación de la infección. La infecciones por Ébola solían acontecer en zonas rurales remotas con unos índices de fallecimientos muy elevadas con lo que la infección se contenía<sup>11</sup>. En esta epidemia, las cifras que se manejan de infectados y fallecidos sin precedentes ha sido provocada por la elevada movilidad a través de las fronteras<sup>3</sup>, por las infecciones secundarias ligadas al pobre sistema sanitario, la tardanza en el diagnóstico por lo inespecífico de los síntomas iniciales<sup>12</sup>, la pobre estructura sanitaria y de salud pública y los factores socio-culturales que hace que sea habitual tocar a los fallecidos o incluso tenerlos dentro del domicilio conviviendo con los familiares previamente a su entierro<sup>1</sup>.

En los países desarrollados la infección por Ébola la provoca el contacto persona-persona, sobre todo entre el personal sanitario por contacto con órganos, sangre, secreciones u otros fluidos corporales de animales o personas infectadas por contacto directo<sup>10</sup>.

## Clínica y patogenia

El período de incubación transcurre desde 2 a 21 días con un período medio de 7 a 10 días. El problema para el diagnóstico de Ébola es que la clínica inicial que refiere el paciente es muy general e inespecífica pudiendo confundirse con otras patologías virales comunes como la gripe o en países tropicales con malaria o dengue. Estos síntomas incluyen fiebre, mialgia, malestar general y en algunos casos escalofríos. El periodo inicial viene seguido de otro período en el que a los síntomas iniciales anteriormente

descritos le acompañan molestias gastrointestinales y, en casos severos, erupción maculo-papulosa, petequias, hemorragia conjuntiva, epistaxis, melenas, hematemesis, encefalopatía, shock hipovolémico y muerte<sup>13</sup>.

La inhibición de la respuesta de interferón de tipo I parece ser uno de los aspectos más importantes en la patogénesis de Ébola. Por lo tanto, el virus no solo desactiva la respuesta inmune innata, sino también la humoral adquirida y las respuestas celulares que conducen a la replicación viral y la difusión no controlada (Figura 2)<sup>14</sup>.

## Tratamiento y vacunas

Varios tratamientos están siendo probados en la actualidad: 1) Como indica S. Garamszegi et al en su publicación de julio de 2014 en PLoS Negl Trop Dis en cuanto al uso de anticoagulantes, el ébola induce la sobreexpresión de factor tisular en los monocitos y macrófagos en primates, y, de dicha sobreexpresión, depende la replicación viral. La sobreexpresión del factor tisular es una de las principales causas de coagulación intravascular y fallo orgánico relacionado con la trombosis. Es por ello que las diferentes investigaciones plasmadas en la literatura concluyeron que bloqueando el camino que conduce desde la formación de factor tisular a trombina, se podría alterar la patogénesis de la enfermedad de Ébola. Los dos tratamientos con anticoagulantes utilizados actualmente son, el rNAPc2, proteína anticoagulante derivada, que ha demostrado una eficacia 33% en el tratamiento en macacos y la Proteína C humana recombinante (rhAPC). Ambas rNAPc2 y rhAPC son los dos únicos anticoagulantes que han sido reportados y que también tienen aportan actividad antiinflamatoria. El rNAPc2 bloquea la activación del factor X por el complejo VIIa. El rhAPC es una serina proteasa que proteolíticamente inactiva el Factor Va y el Factor VIIIa. 2) T-750 (favipiravir) es un derivado de la pirazincarboxamida e inhibe la replicación del virus de la gripe. T-750 está siendo probado en la fase clínica, y parece tratar eficazmente la enfermedad del virus del Ébola en ratones. 3) Favipiravir

se puede convertir a T-705-ribofuranosil- 50 trifosfato, un análogo de nucleótido que puede inhibir la ARN-polimerasa dependiente de ARN o inducir mutagénesis letal mediante la incorporación en el ARN viral. 4) BCX-4430, un nuevo análogo de nucleótidos, que inhibe la replicación del virus por al inhibir la función de la ARN polimerasa viral. 5) El suero de los pacientes recuperados también puede ser útil para el tratamiento de EVE. 6) El ZMapp es un cóctel de tres anticuerpos monoclonales de ratón (c13C6, h-13F6, y c6D8). La FDA ha aprobado el uso de ZMapp para el tratamiento de pacientes infectados con el virus Ebola en la actual situación de emergencia<sup>15</sup>.

Kanapathipillai R. et al publican en el NEJM con fecha 7 de octubre que la OMS convocó a una reunión urgente el 29 y 30 de septiembre de 2014 en Ginebra para evaluar los esfuerzos en curso para desarrollar y producir una vacuna eficaz contra el Ébola<sup>16</sup>. Dos vacunas son actualmente candidatas; la CAD3-EBOV (cAd3), de GlaxoSmithKline (GSK) y el Instituto Nacional de Alergias Enfermedades Infecciosas de EE.UU. (NIAID); y rVSVΔG-EBOV-GP (VEVr), de NewLink Genética y la Agencia de Salud Pública de Canadá. Los demás candidatos vacunales están en fases preclínicas anteriores a la de desarrollo. Los estudios de fase 1 estudios de la cAd3 han comenzado ya en EE.UU. y Reino Unido y los investigadores planean comenzar las pruebas para el VEVr pronto. Ambos candidatos vacunales han demostrado el 100% eficacia en estudios en primates no humanos, pero como se va a traducir esto a humanos no es conocido todavía. Tanto los gobiernos y las agencias de EE.UU. y Europa han acordado dar todo su apoyo al desarrollo de las vacunas y dar la mayor celeridad a los trámites para la aprobación para el uso de las mismas, siempre y cuando, la seguridad en su uso esté garantizada. En el mejor de los casos, estas vacunas, no estarían disponibles para su uso hasta el primer cuarto de 2015.

## Prevención

En cuanto a su prevención, hay que conocer que el EVE es un problema de salud pública y no un mero problema médico. La medida más importante para la prevención de esta epidemia es su control fronterizo y contener la infección en el lugar de origen. La gran riqueza en materias primas de las zonas afectadas (ricas en petróleo, oro, diamantes, uranio etc.), la mejora de las comunicaciones por carretera y aéreas provoca que la rápida detección e identificación de los posibles pacientes infectados y su puesta en situación de cuarentena sean esenciales para la prevención de una epidemia. Los individuos sospechosos deben ser aislados de forma inmediata e iniciar los cuidados de acuerdo con los protocolos estándar.

Los trabajadores de la salud somos extremadamente susceptibles a contraer EVD de pacientes infectados. El riesgo de infección aumenta a mayor proximidad física con el paciente (se recomienda mantenerse a una distancia de 1,5 metros del paciente) y la frecuencia de aumento de contactos.

Es necesaria poca carga viral para que el contacto pueda ser letal

con lo que hay que extremar las precauciones en maniobras críticas como la extracción de sangre de una persona infectada o estar en contacto con sus secreciones, excreciones, tejidos o materiales y residuos del paciente, fase para la que se debería contar con el personal más entrenado y con mayores conocimientos del equipo.

Aunque los aerosoles no se considera que tengan capacidad de transmisión, el personal sanitario ha de ir siempre equipado con los trajes, máscaras, guantes y botas de protección que han de ser impermeables y no han de trabajar con los pacientes infectados más de 20 minutos seguidos ya que para evitar los accidentes es absolutamente básico mantener la máxima concentración en todo momento.

El 23 de septiembre pasado, la prestigiosa revista *Science* publicó un importante artículo que estudiaba por secuenciación el relativamente simple genoma de 99 virus procedentes de 78 pacientes de Sierra Leona. Este dramático estudio finalizaba recordando “in memoriam” la muerte por ébola de varios de sus autores<sup>3</sup>. Esta publicación ha contribuido a concienciar a la comunidad científica y pienso que a las autoridades, la necesidad de parar la epidemia en su origen; una zona rica y poblada de países pobres con condiciones sanitarias deficitarias. Los virus se adaptan y como todo sistema parasitario, tienden a establecer sistemas crónicos que garanticen su futuro; por eso es necesario acabar con el brote lo antes posible limitándolo al mínimo posible, en sus reservorios naturales.

## Bibliografía

- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea - preliminary report. N Engl J Med, in press
- World Health Organization: Ebola Virus Disease, West Africa – Update on 27 July 2014. 2014.
- Gire SK, Goba A, Andersen KG, Sealfon RS, Park DJ, Kanneh L, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. Science 2014, 345:1369–1372.
- Ebola virus disease update - West Africa, 08 August 2014. 2014.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R: Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. Nature 2005, 438:575–576.
- Briand S, Bertherat E, Cox P, Formenty P, Kiény MP, Myhre JK, Roth C, Shindo N, Dye C: The international Ebola emergency. N Engl J Med 2014, 371:1180–1183.
- Watt A, Moulkambi F, Banadyga L, Groseth A, Callison J, Herwig A, et al. A novel life cycle modeling system for Ebola virus shows a genome length-dependent role of VP24 in virus infectivity. J Virol 2014;88:10511e24.
- Stahelin RV. Membrane binding and bending in Ebola VP40 assembly and egress. Front Microbiol 2014;5:300.
- Swanepoel, R.; Smit, S.B.; Rollin, P.E.; Formenty, P.; Leman, P.A.; Kemp, A.; Burt, F.J.; Grobbelaar, A.A.; Croft, J.; Bausch, D.G.; et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. Emerg. Infect. Dis. 2007, 13, 1847–1851.
- Enfermedad por el virus del Ébola. Nota descriptiva n.º103. Abril de 2014. OMS
- Chowell G, Nishiura H, Viboud C: Modeling rapidly disseminating infectious disease during mass gatherings. BMC Med 2012, 10:159
- Khan AS, Tshiko FK, Heymann DL, Le Guerno B, Nabeth P, Kerstiens B, Flerackers Y, Kilmarx PH, Rodier GR, Nkuku O, Rollin PE, Sanchez A, Zaki SR, Swanepoel R, Tomori O, Nichol ST, Peters CJ, Muyembe-Tamfum JJ, Ksiazek TG: The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidémies a Kikwit. J Infect Dis 1999, 179:S76–S86.
- Fauci AS. Ebola e underscoring the global disparities in health care resources. N Engl J Med September 18, 2014;371:1084e6.
- Ansari AA. Clinical features and pathobiology of Ebolavirus infection, Journal of Autoimmunity (2014).
- Zhong Y, Xu J, Li TS, Yu XZ, Sheng MM. Potential clinical treatment for Ebola pandemic. Sci China Life Sci, 2014, 57: 1–3.
- Kanapathipillai R<sup>1</sup>, Restrepo AM, Fast P, Wood D, Dye C, Kiény MP, Moorthy V. Ebola Vaccine - An Urgent International Priority. N Engl J Med. 2014 Oct 7. DOI: 10.1056/NEJMp1412166



# Dispneia, tosse e pieira... será asma?

## *Dyspnoea, cough and wheezing... is it asthma?*

Catarina Ferreira<sup>1</sup>, Luís Vaz Rodrigues<sup>1</sup>, Joana Raposo<sup>2</sup>, Yvette Martins<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Pneumologia, <sup>2</sup>Serviço de Anatomia Patológica  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral. Coimbra. Portugal

### Resumo

**Introdução:** A tríade de sintomas dispneia, tosse e pieira direcciona o clínico para o diagnóstico de asma. O mesmo conjunto de sintomas pode observar-se num amplo espectro de outras entidades nosológicas.

**Caso clínico:** Os autores descrevem o caso de uma doente de 65 anos, com dispneia, pieira e tosse com 6 meses de evolução. O exame físico, exceptuando sibilos dispersos, era normal. A radiografia de tórax mostrava reforço peribroncovascular bilateral e o estudo funcional respiratório padrão obstrutivo com prova de broncodilatação positiva. Estabelecido o diagnóstico de asma e iniciada terapêutica com associação de budesonide/formoterol inalado. Após três meses mantinha dispneia, pieira e tosse diária. Na TC torácica identificou-se lesão endobrônquica na carina/brônquio principal esquerdo, confirmada por broncofibroscopia. O exame histológico revelou tratar-se de carcinoma adenóide quístico (CAQ).

**Discussão:** O CAQ é uma variante do adenocarcinoma de ocorrência pulmonar rara, com origem na mucosa traqueobrônquica e localização frequentemente central. O sintoma de apresentação mais comum é a dispneia associada a sibilância, pieira e tosse, frequentemente interpretados como asma. A terapêutica de eleição é a exérese total. Tem um comportamento infiltrativo e crescimento lento, com recidivas locais frequentes, mas habitualmente com bom prognóstico.

**Palavras-chave:** Dispneia, pieira, sibilos, carcinoma adenóide quístico.

### Abstract

**Introduction:** The triad of symptoms: dyspnea, cough and wheezing directs the clinician to the diagnosis of asthma. The same set of symptoms can be observed in a wide range of other disease entities.

**Case report:** Authors report the case of a 65 years old female with dyspnea, wheezing and cough over the last 6 months. Physical exam, aside from bilateral wheezing, was normal. Chest X-ray revealed bilateral increased interstitial markings. Pulmonary function testing showed obstructive syndrome with positive bronchodilator test. Asthma diagnosis was ascertained and treatment was started with inhaled budesonide/formoterol. At three month follow-up, the patient was still referring daily respiratory symptoms. Chest computed tomography revealed an endobronchial mass at the entrance of the left main bronchus near the carina, confirmed by fiberoptic bronchoscopic. Biopsy of this lesion showed an adenoid cystic carcinoma (ACC).

**Discussion:** ACC is a variant of adenocarcinoma with rare pulmonary occurrence, probably originated from tracheobronchial mucosa. Symptoms usually include dyspnoea with wheezing and cough, leading to the equivocal diagnosis of asthma. The preferred therapeutic option is surgical resection. Lesions have slow growth and infiltrative behavior, with frequent local recurrence. Nevertheless, prognosis is good.

**Key words:** Dyspnoea, Wheezing, Bronchial adenoid cystic carcinoma

### Introdução

A tríade de sintomas dispneia, tosse e sibilos automaticamente direcciona o clínico no diagnóstico de asma pela elevada prevalência desta doença. No entanto, nenhum dos métodos de diagnóstico utilizados perante a suspeita de asma se mostrou até ao momento 100% específico, pelo que se torna importante lembrar que é necessário excluir outras causas menos frequentes de obstrução da via aérea. Com efeito, a tríade de sintomas referida pode surgir num amplo espectro de outras entidades nosológicas nomeadamente doença pulmonar obstrutiva crónica, doença difusa do parênquima pulmonar, insuficiência cardíaca ou, menos frequentemente, obstrução endobrônquica (secreções, tumores ou corpos estranhos). É assim importante ter em consideração outras hipóteses de diagnóstico e realizar uma caracterização sintomática rigorosa, complementada por exames auxiliares para se obter um diagnóstico correcto e escolher a abordagem terapêutica adequada.

### Caso clínico

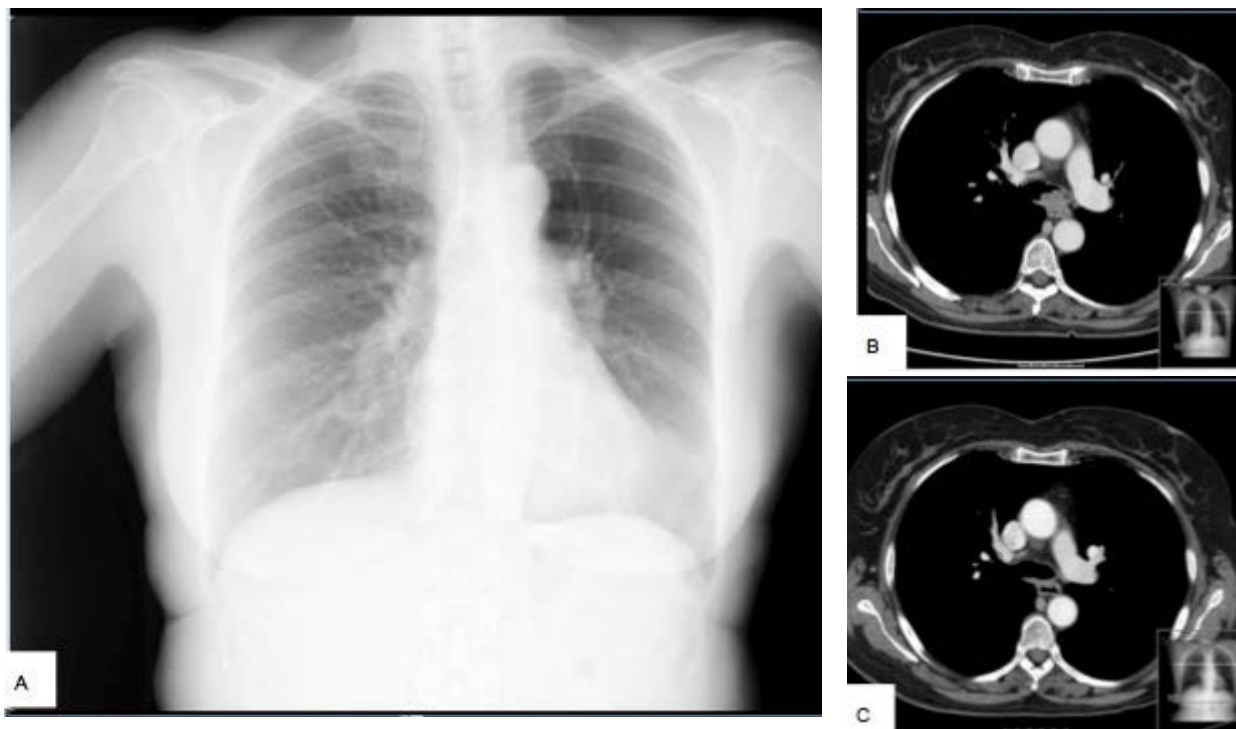
Os autores descrevem o caso clínico de uma mulher de 65 anos, trabalhadora na indústria de panificação, com contacto com poeira de farinha, sem hábitos tabágicos. Antecedentes pessoais de dislipidémia, osteoporose e síndrome depressivo, medicada com sinvastatina

20mg/dia, ácido alendrónico 70mg/semana, lansoprazol 40mg/dia e sertralina 50mg/dia. Antecedentes familiares irrelevantes.

Observada em consulta de Pneumologia por quadro de dispneia para pequenos esforços, pieira e tosse não produtiva com 6 meses de evolução. Exame físico, além de sibilos bilaterais à auscultação pulmonar, sem outras alterações. A radiografia de tórax mostrava reforço peri-bronco-vascular bilateral (figura 1A) e o estudo funcional respiratório (EFR) alteração ventilatória obstrutiva com prova de broncodilatação positiva. Avaliação analítica sem alterações. Diagnosticada asma intrínseca e iniciada terapêutica com budesonida/ fumarato de formoterol 320/9 mcg de 12/12h.

Após 3 meses, mantinha dispneia para pequenos esforços, pieira e tosse não produtiva diária com crises noturnas semanais. Foi verificada e confirmada boa técnica inalatória. O EFR e a radiografia de tórax eram sobreponíveis aos iniciais. Realizou estudo autoimune que não revelou alterações e TC torácica onde se identificou lesão endobrônquica de contornos bosselados e limites bem definidos a nível da carina/brônquio principal esquerdo e adenopatias hilares direitas peri-centimétricas (figura 1B). No abdómen superior observavam-se múltiplas formações quísticas hepáticas, a maior com 4,5cm de diâmetro. Realizou broncofibroscopia que confirmou a presença da lesão descrita na TC, com aspecto multilobulado, muito vascularizada, sangrante ao toque, com base de implantação na parede posterior da traqueia a nível da carina estendendo-se para A esquerdo, condicionando obstrução de 90% do lúmen brônquico não permeável ao broncofibroscópio (figura 2A).

Figura 1. Radiografia de tórax mostrando reforço peri-broncovascular bilateral (A); TC torácica antes (B) e depois (C) da excisão da lesão endobrônquica.



As biopsias brônquicas mostraram mucosa brônquica com córion totalmente ocupado por neoplasia com áreas de padrão cribiforme, ninhos e túbulos. As células neoplásicas eram pequenas e monomórficas, observando-se mitoses muito escassas. Identificaram-se duas populações de células neoplásicas, com confirmação no estudo imunohistoquímico: uma com diferenciação ductal que reagiu mais intensamente com anticorpos anti-citoqueratinas (CAM 5.2) e outra mioepitelial com expressão de p63 e actina muscular lisa. As características morfológicas e fenotípicas descritas acima fizeram diagnóstico de carcinoma adenóide quístico do brônquio.

No seguimento destes achados, a doente foi submetida a excisão por laser endoscópico da lesão endobrônquica, que decorreu sem intercorrências.

Em TC torácica de controlo (figura 1C), 2 meses após a intervenção cirúrgica, já não eram evidentes lesões endobrônquicas, persistindo adenopatias hilares direitas com dimensões sobreponíveis. A reavaliação endoscópica, 1 ano após laserterapia, mostrou alargamento da carina com infiltração tumoral e neovascularização da mucosa, com extensão para a entrada de A esquerdo e A direito na sua parede posterior, com zona de convergência dos vasos possivelmente cicatricial, sem contudo condicionar diminuição do lúmen (figura 2B). Realizadas novas biópsias que mostraram a presença de infiltração da mucosa por carcinoma adenóide quístico.

Clinicamente houve franca melhoria, com resolução completa dos sintomas de dispneia, pieira e tosse. O EFR passou a mostrar volumes e capacidades dentro dos limites normais. A doente permanece em consulta de Oncologia Pneumológica com reavaliação clínica e imagiológica anual.

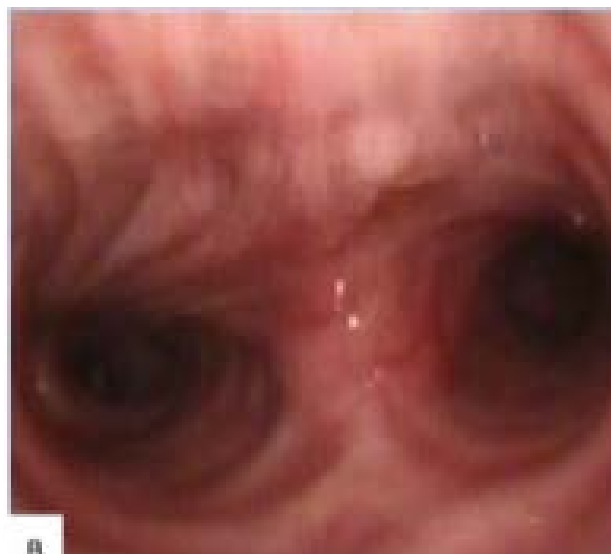
## Discussão

O carcinoma adenóide quístico (CAQ) é uma variante do adenocarcinoma que atinge caracteristicamente as glândulas salivares. A ocorrência deste tipo histológico noutras locais é extremamente rara, estando descrita a sua observação a nível da mama, pele, colo do útero, trato aero-digestivo superior e pulmão<sup>1</sup>. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, o CAQ é responsável apenas por 0,2% de todos os tumores primitivos do pulmão<sup>2</sup>. Neste local, tem origem a partir das glândulas sero-mucosas da mucosa traqueobrônquica e localiza-se mais frequentemente a nível da traqueia e/ou brônquios principais<sup>1,3</sup>.

Atinge indivíduos de ambos os sexos em igual proporção, com maior incidência na 5ª década de vida<sup>3</sup>. O tabaco não parece relacionar-se com a sua ocorrência<sup>1,3,4</sup>. Do ponto de vista clínico, o sintoma mais frequente é a dispneia, que muitas vezes se associa a sibilância, pieira e tosse frequentemente interpretadas como asma (tal como sucedeu no caso descrito) o que motiva atrasos no diagnóstico<sup>1</sup>. Outras manifestações incluem atelectasias pós-obstrutivas, pneumonias, estridor e hemoptises<sup>3</sup>. É caracterizado por uma natureza infiltrativa, tendência a recidiva local e crescimento lento<sup>4</sup>.

A opção terapêutica de eleição é a abordagem cirúrgica, com exérese total sempre que possível. Ainda assim, as recidivas locais são frequentes atendendo à natureza infiltrativa do tumor. Uma característica particular, que é explicada pelo lento crescimento tumoral, é a ocorrência de recidivas locais tardias

Figura 2. Tumor multilobulado com aspecto de cereja, com base de implantação na parede posterior da carina estendendo-se para A esquerdo condicionando obstrução de 90% do lúmen brônquico não permeável ao broncofibroscópio (A); Re-avaliação endoscópica 1 ano após laserterapia: alargamento da carina traqueal com infiltração tumoral e neovascularização que se insinua para A esquerdo e A direito sem contudo condicionar diminuição do lúmen (B).



(vários anos após excisão da lesão primária)<sup>3</sup>. No caso descrito, a localização da lesão tumoral inviabilizava a opção cirúrgica. A alternativa foi a excisão por laser endoscópico que, de acordo com as séries de casos disponíveis<sup>1,5,6</sup>, oferece bom controlo sintomático e morbidade mínima por longos períodos. A radioterapia, como adjuvante após recessão não completa ou excisão por laser endoscópico, parece desempenhar um papel importante no controlo das recidivas locais<sup>7</sup>. O escasso número de doentes não tem permitido estabelecer diferenças significativas em termos de sobrevida global com a utilização das diferentes opções terapêuticas.

A metastização é rara mas está descrita e pode atingir o fígado, o osso, o cérebro e mais raramente o rim<sup>3</sup>. Apesar de ser um tumor de multiplicação lenta a utilização da tomografia por emissão de positrões (PET) parece ter valor na identificação de metastização à distância como comprovam relatos recentes<sup>8</sup>, à semelhança do que sucede no caso descrito em que a PET contribuiu para esclarecimento da natureza benigna das adenopatias hilares e das lesões encontradas a nível hepático.

Não existe quimioterapia disponível para este tipo de tumor, mas a associação de técnicas cirúrgicas (incluindo recessão por laser como foi efectuado neste caso) e radioterapia (no controlo das recidivas locais) possibilitam um bom controlo da doença na maioria dos casos, com sobrevida de 91 e 76% respectivamente aos 5 e 10 anos<sup>3,4</sup>.

## Bibliografía

1. Albers E, Lawrie T, Harrell JH, Yi ES. Tracheobronchial Adenoid Cystic Carcinoma: a clinicopathologic study of 14 cases. *Chest* 2004; 125(3): 1160-5
2. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink KH, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart – World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press 2004: 65-6
3. Murinello N, Vitorino ME, Matos C, et al; Carcinoma adenóide quístico recorrente. Revisão a propósito de um caso clínico. *Rev Port Pneumol* 2009; XV(1): 101-7
4. Chin HW, DeMeester T, Chin RY, et al. Endobronchial adenoid cystic carcinoma. *Chest* 1991;100: 464-5.
5. Payne WS, Ellis FH Jr, Woolner LB, Moersch HJ. The surgical treatment of cylindroma (adenoid cystic carcinoma) and muco-epidermoid tumors of the bronchus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1959;38: 709-26
6. Conlan AA, Payne WS, Woolner LB, Sanderson DR. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) and mucoepidermoid carcinoma of the bronchus: factors affecting survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76: 369-77
7. Kawashima O, Hirai T, Kamiyoshihara M, et al. Primary adenoid cystic carcinoma in the lung: report of two cases and therapeutic considerations. *Lung Cancer* 1998;19(3): 211-7.
8. Campistron M, Rouquette I, Courbon F, et al. Adenoid cystic carcinoma of the lung: Interest of 18FDG PET/CT in the management of an atypical presentation. *Lung Cancer* 2008;59(1): 133-6.

# Infecção disseminada por *Rhodococcus* em doente imunossuprimida.

## *Disseminated Rhodococcus infection in an immunocompromised patient*

Sofia Nunes<sup>1</sup>, Daniel Coutinho<sup>1</sup>, Inês Cunha<sup>2</sup>, Rui Moreira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Infeciologia, <sup>2</sup>Reumatologia e <sup>3</sup>Cirurgia Geral. Centro Hospitalar do Baixo Vouga EPE, Aveiro. Portugal

### Resumo

Reconhecido como agente de doença veterinária, o *Rhodococcus* tem vindo a ser implicado num número crescente de infecções em doentes imunossuprimidos.

Doente do sexo feminino, de 55 anos, com antecedentes de dermatomiosite diagnosticada um ano antes do episódio de doença actual, sob corticoterapia sistémica. Apresentava episódio recente de clínica respiratória com imagiologia sugestiva de embolização séptica, que evoluiu favoravelmente após antibioterapia. Passados 3 meses recorreu ao hospital com sinais inflamatórios da parede abdominal, sendo objectivado extenso abscesso intra-abdominal. Efetuou drenagem cirúrgica e iniciou antibioterapia empírica. Na cultura do pus cresceram bacilos gram positivo, descartados como contaminantes. A repetição da colheita de pus permitiu isolar *Rhodococcus* spp, tendo sido iniciado esquema combinado com ciprofloxacina e cotrimoxazol. Em ambulatório, após estudo adicional, foi diagnosticado adenocarcinoma gástrico, sendo a doente gastrectomizada e submetida a radioterapia e quimioterapia adjuvante, mantendo antibioterapia supressiva.

As infecções em doentes imunossuprimidos requerem um elevado índice de suspeição para agentes atípicos, sendo fundamental o contacto próximo entre o clínico e o microbiologista.

**Palavras chave.** Dermatomiositis. Paciente imunocomprometido. Zoonosis. Infección oportunista

### Introdução

Reconhecido como agente de doença veterinária, a doença humana por *Rhodococcus equi* é pouco frequente. Desde o primeiro caso descrito em 1967<sup>1</sup>, foi publicada cerca de uma dezena de casos até ao início dos anos 80. Nos últimos 30 anos tem-se assistido a um claro aumento do número de casos em doentes com disfunção imunitária, sobretudo na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), mas também em doentes sob terapêuticas imunossupressoras e doentes oncológicos<sup>2-7</sup>.

O *Rhodococcus equi* é uma bactéria pleomórfica gram positivo, que cresce nos meios de cultura habituais mas é frequentemente interpretada como contaminante. Por conter ácidos micólicos na sua parede celular, pode ser identificada como ácido-álcool resistente e assim confundida com outros agentes, nomeadamente micobactérias e bactérias do género *Nocardia*<sup>8</sup>. Existe actualmente um painel de testes bioquímicos (API Rapid CORYNE®, bioMérieux Vitek Inc., Hazelwood, MO) para a identificação desta bactéria, sendo no entanto essencial a suspeição clínica para a sua utilização<sup>9</sup>. A resposta imunitária

### Abstract

Known as an animal disease agent, *Rhodococcus* has been increasingly associated with infection in immunosuppressed patients.

A 55 year-old female patient, diagnosed with dermatomyositis one year before and under corticosteroids, presented with respiratory symptoms and evidence of bilateral pulmonary nodules that responded well to a short course of antibiotics. Three weeks later she presented with inflammatory signs on the abdominal wall and a large intrabdominal abscess was diagnosed. The abscess was surgically drained and antibiotics were started. The pus culture grew gram positive bacilli, disregarded as contamination. Pus culture was repeated, revealing *Rhodococcus* spp, and antimicrobial therapy was altered to ciprofloxacin and cotrimoxazole. After hospital discharge the patient was diagnosed with gastric adenocarcinoma and underwent surgery, chemotherapy and radiotherapy, maintaining the antibiotic suppressive regimen.

A close relationship between the treating physician and the microbiologist is beneficial in diagnosing infections by atypical pathogens in immunosuppressed patients.

**Key words.** Dermatomyositis. Immunocompromised Patient. Zoonoses. Opportunistic infections

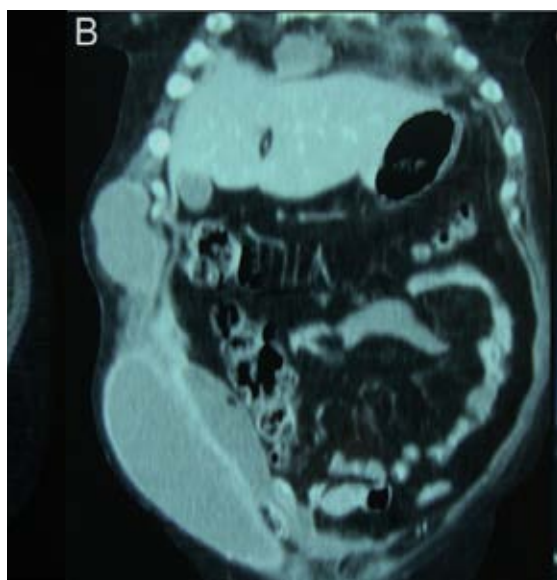
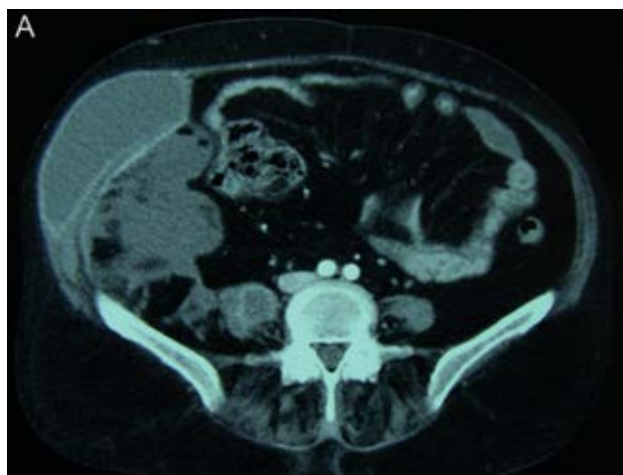
celular parece ser fundamental para o combate a esta infecção, o que explica que 85% dos casos de doença ocorra em doentes imunocomprometidos<sup>8,10</sup>.

### Caso Clínico

Doente do sexo feminino de 55 anos, com antecedentes de dermatomiosite diagnosticada há cerca de um ano e medicada com prednisona 40 mg por dia no início do episódio de doença actual. Recorre inicialmente a outro hospital por quadro de pneumonia com derrame parapneumónico, tendo realizado tomografia computadorizada que mostrou nódulos pulmonares à direita. Realizou biópsia transtorácica com histologia sugestiva de embolização séptica, mas sem isolamento microbiológico. Foi medicada com levofloxacina, havendo boa evolução clínica e analítica.

Passados 3 meses inicia dor e sinais inflamatórios da parede abdominal associados a sintomas constitucionais e recorre ao Serviço de Urgência. Ao exame objectivo, de relevo, encontrava-se febril, com diminuição dos sons respiratórios e crepitações em ambas as bases pulmonares sinais inflamatórios com flutuação dos quadrantes direitos abdominais e edema assimétrico do membro inferior esquerdo.

Figura 1. Tomografia computadorizada do tórax, abdómen e pelve na admissão hospitalar. Abscesso subcutâneo com extensão intra-abdominal em corte transversal (A) e coronal (B) e envolvimento pulmonar (C).



Analicamente apresentava elevação da proteína C reactiva (13,11 mg/dL), leucocitose neutrofílica (26000/mm<sup>3</sup> leucócitos, 20150/mm<sup>3</sup> neutrófilos), anemia normocrômica normocítica (hemoglobina 11 g/dL), fosfatase alcalina e desidrogenase láctica elevadas (224 U/L e 260 U/L, respectivamente) e creatinina quinase normal (8 U/L). Realizou exames que mostraram abscessos subcutâneos, pulmonares e intra-abdominais (Fig. 1), bem como trombose parcial das artérias pulmonares e da veia íliaca esquerda.

Foi submetida a drenagem parcial do abscesso da parede abdominal e iniciada antibioterapia empírica com tigeciclina e hipocoagulação. As hemoculturas de veia periférica colhidas no Serviço de Urgência foram negativas e no pus da coleção abdominal foram isolados pequenos bacilos gram positivo, descartados como contaminantes. Mantendo ausência de resposta após ser escalada antibioterapia para imipenem, foi alertado o Laboratório de Microbiologia para a suspeita de agentes atípicos e alterada antibioterapia para cotrimoxazol. Foi repetida a drenagem cirúrgica de pus, cuja cultura foi positiva para *Rhodococcus spp*, tendo sido associada a ciprofloxacina ao cotrimoxazol, verificando-se evolução clínica, analítica e imagiológica favorável (Fig. 2).

Em ambulatório, no decurso de anemia sintomática, efectuou estudo complementar que revelou adenocarcinoma do antro gástrico (pT3N2Mx), sendo a doente submetida a gastrectomia subtotal com radioterapia e quimioterapia adjuvantes. Manteve antibioterapia supressiva com ciprofloxacina e cotrimoxazol, sem evidência de reactivação da infecção, e dose baixa de manutenção de prednisolona. Após período aparentemente livre de doença oncológica, houve recidiva com metastização ganglionar, óssea e pulmonar, vindo a doente a falecer 16 meses após a cirurgia oncológica inicial.

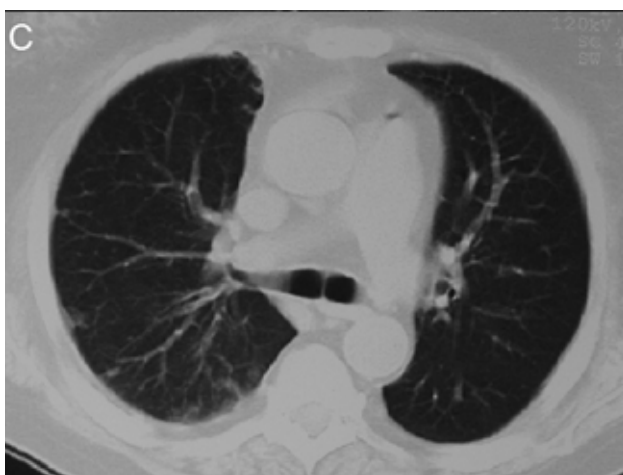
## Discussão

O *Rhodococcus equi* existe de forma ubiqüitária no solo e a principal via de transmissão parece ser a inalação de aerossóis ou ingestão de partículas contaminadas com o agente. A maioria dos casos de doença por *Rhodococcus* cursa com clínica de infecção pulmonar, podendo coexistir manifestações extrapulmonares em até 20% dos casos<sup>8,9</sup>. Esta bactéria tem um perfil variável de sensibilidade aos antimicrobianos, sendo geralmente sensível aos macrólidos, rifampicina, aminoglicosídeos, vancomicina, imipenem, quinolonas, tetraciclina, clindamicina, cotrimoxazol e linezolide. O tratamento exige antibioterapia prolongada em regime de combinação de dois ou três fármacos, durante duas a oito semanas<sup>9</sup>. Doentes com infecção grave e imunossupressão mantida poderão beneficiar de manter antibioterapia supressiva crónica<sup>10</sup>. O prognóstico da infecção por *Rhodococcus* é pior nos doentes infectados pelo VIH, estando descrita uma taxa de mortalidade de 58% neste grupo, 20% nos imunocomprometidos por outras causas e 11% nos imunocompetentes<sup>8</sup>.

Os autores apresentam este caso para realçar a necessidade de um elevado índice de suspeição para o diagnóstico de infecções por agentes pouco comuns em doentes imunodeprimidos. Nestes casos torna-se especialmente importante o contacto próximo entre o clínico assistente e o microbiologista para o diagnóstico correcto e atempado.

Este caso sugere a importância do rastreio das doenças neo-

Figura 2. Evolução radiológica às 12 semanas de antibioterapia dirigida em tomografia computadorizada do abdómen e pelve [cortes transversal (A) e coronal (B)] e pulmonar (C).



plásticas em doentes com dermatomiosite, não só aquando do diagnóstico, mas de forma periódica nos primeiros anos após o início do seguimento. Um estudo aprofundado e multidisciplinar é essencial para o esclarecimento etiológico de quadros clínicos complexos.

## Bibliografia

1. Golub B, Falk G, Spink W. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection. *Ann Intern Med* 1967; 66:1174.
2. Messias A, Araújo C, Lino S, Pacheco T, Mansinho K, Ordway D, Ventura F. Condensação pulmonar cavitada por *Rhodococcus equi* num indivíduo seropositivo para o VIH. *Acta Med Port* 2000; 13:329-53.
3. Henriques J, André M, Santiago F, Pardal C, Abecassis M, Pina J. Pneumonia a *Rhodococcus equi* em doentes com SIDA. *Acta Med Port* 2000; 13:49-53.
4. Esteves P, Mineiro A, Serrado M, Diniz A. Pneumonia por *Rhodococcus equi* em doente VIH (+): A propósito de uma associação rara. *Rev Port Pneumol* 2007; XIII (5): 703-9.
5. Faria J, Simões J, Eiras E, Furtado A. Infecção pulmonar por *Rhodococcus equi* em doente VIH+. A propósito de um caso. *Galicía Clin* 2013; 74 (1):29-32.
6. Sá D, Velez J, Coelho S, Freitas F, Ramalheira E, Oliveira F, Oliveira C. Artrite Séptica por *Rhodococcus* spp em Transplantado Renal. A Propósito de um Caso Clínico. *Rev Port Doenças Infec* 2011; 7(1): 40-3.
7. Carmo C, Joosten A, Fernandes M, Campante F. Endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi* num doente imunocompetente. *Rev Port Doenças Infec* 2012; 8(3): 149-54.
8. Meyer D, Reboli A. Other Coryneform Bacteria and Rhodococci (Chapter 206). In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition. Churchill Livingstone 2010.
9. Slater LN. Microbiology, pathogenesis and epidemiology of *Rhodococcus equi* infections. Clinical features, diagnosis, therapy and prevention of *Rhodococcus equi* infections. UpToDate© 2013.
10. Yamshchikov AV, Schuetz A, Marshall Lyon G. *Rhodococcus equi* infection. *Lancet Infect Dis* 2010;10:350-9.

# Espectro clínico de la Enfermedad de Castleman

## *The clinical spectrum of Castleman's disease*

María Rebeca Guzmán-Fernández, Fiz Campoy-García, María Pereiro-Sánchez, José Luis Sastre-Moral

Servizo de Hematología. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. SERGAS. Ourense

### Resumen

La enfermedad de Castleman (EC) es una enfermedad hematológica rara caracterizada por hiperplasia de nódulos linfoides con dos patrones histológicos y clínicos bien diferenciados: hialino-vascular que suele ser unicéntrico, de comportamiento poco agresivo y cuya exeresis consigue la curación en la mayor parte de los casos. La variante plasmocelular es más agresiva, su presentación clínica remeda los linfomas de alto grado y requiere quimioterapia para su erradicación. Juegan un papel etiopatogénico el HHV-8 y las interleucinas IL-6 e IL-1. Nuevos fármacos basados en el bloqueo de la IL-6 o su receptor han demostrado recientemente su utilidad para el control de la enfermedad. Presentamos casos que representan el espectro de la EC.

**Palabras clave:** Enfermedad de Castleman, Hiperplasia linfoide, hiperplasia angiofollicular, HHV-8, interleucina-6, rituximab, tocilizumab.

### Abstract

Castleman's disease (CD) is a rare hematological disease characterized by hyperplasia of lymphoid nodules with two distinct histological and clinical patterns: hyaline - vascular which is usually single-center, low and aggressive behavior which gets exeresis healing in most of cases. The plasma cell variant is more aggressive clinical presentation mimics high-grade lymphomas and requires chemotherapy to eradicate. Play an etiopathogenic role HHV -8 and IL -6 and IL -1 cytokines. New drugs based on the blockade of IL -6 or its receptors have recently proved useful in the control of the disease. We present cases representing the spectrum of CD.

**Keywords:** Castleman's disease, lymphoid hyperplasia, hyperplasia angiofollicular, HHV-8, interleukin-6, rituximab, tocilizumab.

### Introducción

La *enfermedad de Castleman* (EC) es una patología hematológica *rara* también llamada *hiperplasia linfoide angiofollicular* que se caracteriza por hiperplasia de nódulos linfoides. Fue descrita por primera vez en 1956 por Benjamín Castleman quien evidenció en una serie de pacientes la presencia de nódulos linfáticos hiperplásicos solitarios con folículos hialinos y una marcada proliferación vascular<sup>1</sup>. Posteriormente se definieron los dos patrones histológicos con los que se puede presentar esta enfermedad: el primero conocido como hialin vascular y el segundo como variante plasmocelular (Tabla 1). Desde el punto de vista clínico a éstos, por tener una afección localizada, se les englobó dentro del tipo unicéntrico. En 1972 se reconoció otra forma clínica con expresión periférica generalizada y afectación sistémica denominada multicéntrica<sup>1</sup>.

Al ser una patología poco frecuente su incidencia en la población es difícilmente estimable. Se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad, predominan-

temente entre la tercera y quinta década de la vida. En una serie británica de 416 pacientes presentada por Talat y colaboradores se evidenciaba que en décadas tempranas de la vida es más frecuente en mujeres con la forma unicéntrica e hialin vascular, mientras que por encima de la cuarta década era más frecuente en varones con enfermedad multicéntrica<sup>2</sup>.

### Etiopatogenia e histología

En su fisiopatología intervienen múltiples factores biológicos que producen una desregulación inflamatoria traducida en proliferación linfovascular. Estudios realizados en animales demostraron que en casos de EC se encontraba elevada la IL-6 y que al reseca el ganglio solitario se normalizaban las anomalías biológicas y las manifestaciones clínicas<sup>3</sup>. Su importante rol también queda demostrado *ex juvantibus* con el uso de anticuerpos anti IL-6 que son capaces de limitar la progresión de la enfermedad<sup>4</sup>. También se ha encontrado relación con el Herpes virus humano 8 (HHV-8), un virus linfotrópico humano que puede producir una proteína homóloga a la IL-6 capaz tanto de unirse al receptor

Tabla 1.- Descripción histológica de las variantes de presentación de la EC

VARIANTES DE EC	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
HIALINOVASCULAR	Presencia de atrofia del centrogerminal rodeado por una zona de manto con linfocitos pequeños con organización en capas de cebolla, que posteriormente pasara por un proceso de hialinización. También contiene en la zona interfolicular proliferación vascular con sinusoides típicamente obliterados.
PLASMOCELULAR	Hiperplasia centrogerminal con la región interfolicular formada por capas de células plasmáticas e hipervascularización.
MIXTA	Presenta en la misma zona folicular linfática degeneración hialina con capas de células plasmáticas mostrando patrones de los dos grupos descritos anteriormente.

correspondiente en la célula huésped y activar transcripción como de ejercer su acción de forma independiente. Además la IL-1, al igual que la IL-6, se encuentra sobreexpresada en los pacientes con EC por la regulación aberrante del sistema inmune<sup>5</sup>. El resultado histológico de estas alteraciones es una hiperplasia centrogerminal, con acumulación de inmunoblastos y células plasmáticas e incremento de la vascularidad como una reacción exagerada a un estímulo antigénico<sup>6</sup>. La biopsia del nódulo linfático patológico es la prueba diagnóstica definitiva de la enfermedad de Castleman. Se evidencia en ella el patrón hialin vascular o la infiltración de células plasmáticas dependiendo de la variedad. En el caso de presentar afectación de múltiples cadenas linfáticas las zonas de elección para la biopsia ganglionar en orden de preferencia son: supraclavicular, cuello, axila e ingle<sup>7</sup>. Con la inmunohistoquímica para antígenos virales se ha demostrado la presencia del HVH-8 en un 10 – 30% de las células linfoides de la zona del manto en pacientes HVH-8 con ECM. Estas células tienen una morfología inmunoblástica con una positividad variable de CD20 y expresan positividad para el factor de transcripción MUM1/IRF4. Todas las células infectadas expresaron altos niveles de IgM lambda lo que se respalda en los estudios in vitro donde existe afinidad del virus por células B que expresen inmunoglobulina IgM lambda. No se han observado hipermutaciones somáticas del gen de inmunoglobulinas por lo que se asume el origen en las células B vírgenes o células B memoria que expresen IgM<sup>8</sup>.

Presentamos someramente un caso clínico de enfermedad de Castleman multicéntrico y la tabla 2 con los datos más relevantes de otros casos tratados recientemente en nuestro centro.

### Caso clínico

Varón de 62 años de edad diabético, con enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica asociado a síndrome de apnea obstructiva del sueño. Presentó un cuadro de 4 meses de evolución con astenia, pérdida de peso y apetito, diaforesis y picos febriles sin filiación microbiológica. En la exploración física presentaba adenopatías de tamaño patológico a nivel cervical y axilar con hepatoesplenomegalia. En la analítica se

evidenció anemia normocítica normocrómica, VSG elevada e hipergammaglobulinemia policlonal, serología negativa para VIH pero positiva para VHH-8. En TAC toracoabdominopélvico se demostraron importantes conglomerados adenopáticos tanto supra como infradiafragmáticos (Figura 1). La biopsia adenopática axilar demostró hiperplasia centrogerminal con proliferación de células plasmáticas compatible con enfermedad de Castleman en su variante multicéntrica-plasmocelular. La médula ósea no estaba infiltrada. Se inició tratamiento con prednisona 30 mg/día durante la primera semana con mejoría clínica discreta. Subsecuentemente se pautó quimioterapia con esquema R-CHOP. Tras el cuarto ciclo se objetivó respuesta parcial con disminución significativa de conglomerados adenopáticos en TAC de seguimiento. Tras 8 ciclos de R-CHOP el paciente alcanzó criterios de respuesta morfológica completa. Se consideró la consolidación de la respuesta con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos acondicionado con esquema CVB (ciclofosfamida + VP16 + BCNU). En el 5º mes post-trasplante el paciente continúa asintomático libre de enfermedad.

Figura 1. TAC de tórax: se visualiza en un mismo corte tomográfico la afectación axilar y paratraqueal de la ECM



### Discusión

En este epígrafe abordaremos fundamentalmente cuestiones referentes al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Castleman.

Tabla 2. Descripción de casos clínicos.

Paciente	Edad	Sexo	Presentación	Histología	VIH	HVH-8	Tratamiento	Recaída
1	62a	M	Multicéntrico	Plasmo-celular	-	+	R-CHOP y TASPE	No
2	39a	M	Multicéntrico	Hialino-vascular	-	+	R-CHOP y ESAP, intensificación con TASPE	24 meses Exitus
3	45a	M	Unicéntrico	Hialino-vascular	-	+	Cirugía	No
4	36a	M	Unicéntrico	Mixto	-	-	Cirugía	No



## Diagnóstico

La presentación clínica dependerá del subtipo de enfermedad. La variedad unicéntrica, frecuentemente asintomática, se diagnostica incidentalmente por estudios de imagen. La zona comúnmente afectada son los ganglios mediastínicos, de los hilios pulmonares y cadena cervical en orden de frecuencia. Solo algunos casos con histología plasmocelular presentaron síntomas secundarios a anemia<sup>2,4,7</sup>. La EC multicéntrica presenta clínica inespecífica y síntomas B como pérdida de peso, anorexia, fiebre sin foco aparente, sudoración nocturna. Solo un 10% de los pacientes son asintomáticos<sup>2,4,7</sup>.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia, hipalbuminemia, hipergammaglobulinemia, aumento velocidad de sedimentación globular y de gran variedad de citoquinas, notablemente de IL-6 e IL-1<sup>4,7</sup>. Son imprescindibles las de serologías de VIH y HVH-8 en vista de la importante relación en la patogenia de la enfermedad.

La tomografía axial computarizada demuestra los nódulos linfáticos patológicos mediastínicos e hiliares principalmente; también se puede encontrar afectación pulmonar con un patrón reticular en vidrio deslustrado, engrosamientos pleurales y en menor proporción presencia de nódulos pulmonares<sup>7</sup>.

## Tratamiento

Para el manejo de la EC disponemos de una amplia gama de opciones terapéuticas con un nivel de recomendación bajo por la escasa evidencia científica derivada del hecho de tratarse de una enfermedad poco frecuente de la que apenas existen ensayos clínicos ni estudios aleatorizados.

La variedad unicéntrica con afectación localizada se beneficia de la resección del ganglio patológico con una alta tasa de curación posterior<sup>8</sup>. En los casos de acceso quirúrgico difícil o de compleja exéresis el uso de radioterapia es una buena alternativa, pero es curativa en menos del 50% de los casos<sup>9</sup>.

En cuanto a la variedad multicéntrica la decisión es más complicada y el pronóstico menos favorable. Se han probado múltiples líneas terapéuticas sin alcanzar consenso sobre la pauta de elección. Se ha empleado monoterapia con clorambucilo, corticoides, ciclofosfamida, vincristina y bleomicina, aunque solo se ha demostrado remisión duradera de la enfermedad con doxorubicina liposomal y etopósido oral. También existe buena experiencia con etopósido a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> IV durante cuatro semanas. Como norma general debemos considerar que los fármacos administrados como monoterapia son paliativos y la enfermedad recurre tras un tiempo variable una vez finalizado el tratamiento<sup>4,7</sup>.

También existen publicaciones de pacientes tratados con esquemas quimioterápicos utilizados para linfoma no Hodgkin, principalmente ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) solo o combinado con altas dosis de melfalán seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La

combinación de CHOP y rituximab ha sido poco estudiada en enfermedad multicéntrica, pero cabe pensar *a priori* que sería efectiva. Con menos frecuencia se han reportado clorambucilo-prednisona, ciclofosfamida-prednisona y ciclofosfamida-procarbazona<sup>7</sup>.

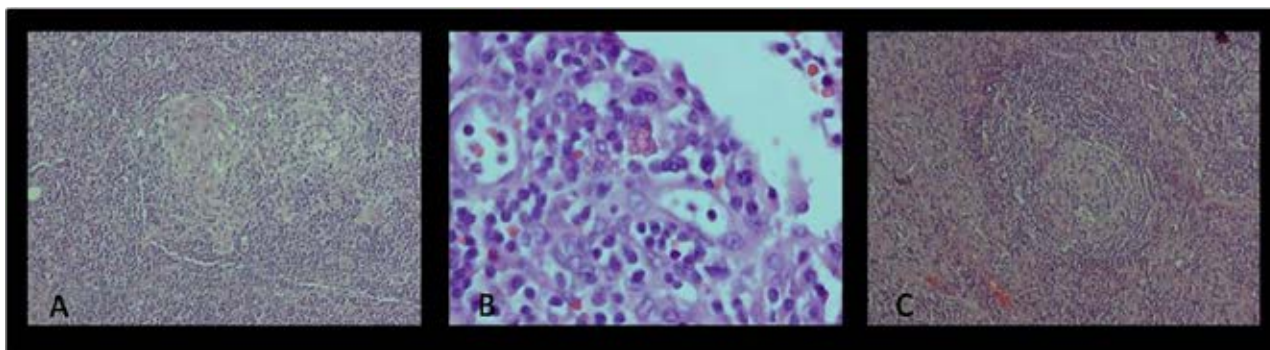
Para los pacientes con fallo multiorgánico o con mal estado general se sugiere el uso de rituximab (grado 2C)<sup>7</sup>. *Rituximab* es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de las células B que provoca linfodeplección por citotoxicidad asociada a anticuerpos o activación del complemento<sup>7,10</sup>. Ha demostrado respuestas duraderas usado en monoterapia y en combinación con quimioterapia. Es un fármaco bien tolerado y sus efectos secundarios son manejables. Conviene recordar su uso prudente en pacientes infectados por VHB. Algunos investigadores aconsejan no usar en pacientes VIH+ mal controlados o con sarcoma de Kaposi ya que se ha descrito progreso de ambas enfermedades durante el tratamiento<sup>11</sup>.

Los corticosteroides consiguen paliar los síntomas B hasta que se inicia la quimioterapia agresiva en un 60 a 70% de los pacientes, como ocurrió con nuestro paciente en la primera semana de ingreso. La mejoría suele ser de corta duración usados aisladamente. No obstante, su mayor utilidad es la combinación con otras drogas citotóxicas en esquemas tales como CHOP y CVAD. No se ha demostrado eficacia en pacientes VIH+ con ECM<sup>4,7</sup>.

Otros agentes inmunomoduladores como el Interferón-alfa producen beneficios significativos tanto en pacientes VIH infectados como los no infectados. Se explicaría tanto por el efecto regulador del sistema inmune al inhibir la señalización a través del receptor IL-6 como por su actividad anti retroviral inhibiendo la replicación del VHH-8<sup>7</sup>. Por su parte, la talidomida regula la expresión de IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa siendo esta acción la que probablemente resulte beneficiosa para la limitación de la enfermedad. Se ha observado una respuesta sostenida tras 4 años una vez discontinuado el tratamiento con *bortezomib*, un agente útil en el mieloma múltiple que disminuye los niveles de IL-6<sup>12</sup>.

Con los avances en el conocimiento de la biología de la enfermedad están irrumpiendo con fuerza los nuevos agentes biológicos para inmunoterapia dirigida. Con los *inhibidores* de la IL-6 o su receptor existen varios estudios que demuestran resultados prometedores. Uno de ellos, el tocilizumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de esta interleucina revirtió los parámetros inflamatorios, disminuyó los síntomas clínicos y la magnitud de las adenopatías con muy buena tolerancia<sup>13</sup>. Otra opción terapéutica de esta familia es el siltuximab que bloquea directamente la acción de IL-6 obteniendo buenas respuestas sin problemas de tolerancia ni toxicidad. Pero aún está pendiente la valoración de la respuesta a largo plazo, pues, en algunos pacientes con enfermedad multicéntrica tratados con siltuximab, los beneficios fueron transitorios y los síntomas recurrieron precozmente cuando este fue suspendido<sup>14</sup>.

Figura 2.- Enfermedad de Castleman: (A) degeneración hialina con proliferación vascular en variante hialino-vascular. (B) Células plasmáticas con inclusiones citoplasmática de cuerpos de Russell. (C) Organización en capas de cebolla de células plasmáticas



Desde que se demostró la relación posible entre esta patología y la infección viral por el VHH-8 el manejo y control de la replicación del virus se convirtió en una diana terapéutica. Solo ganciclovir, foscarnet y cidofovir han demostrado actividad *in vitro* contra el virus. En el caso de ganciclovir se han reportado dos casos de buena respuesta con su uso por vía intravenosa coincidiendo con la supresión completa de la replicación viral. En cambio con cidofovir no se evidenció respuesta ni tampoco disminución de la carga viral en sangre periférica ni a nivel de células mononucleares del VHH-8<sup>15</sup>.

Con relación al VIH/SIDA desde la implantación de la terapia antiretroviral altamente activa ha cambiado dramáticamente el curso natural de la enfermedad aumentando la supervivencia. Estudios realizados en pacientes seropositivos y con ECM se ha observado la exacerbación de la enfermedad concordando con el inicio de la terapia atribuido este evento al síndrome de reconstitución inmune secundario. Pero aun así la supervivencia global y la progresión a linfoma de EC es de un 10 a 20% menor en pacientes VIH+ desde el inicio de la terapia altamente activa. Por lo que su efecto en la enfermedad todavía no está muy claro. En el caso referido más arriba nuestra intención terapéutica ha sido curativa y por ello hemos utilizado un planteamiento global con el esquema estándar de los linfomas agresivos CD20+ como es la administración de 8 ciclos de R-CHOP y consolidado la buena respuesta conseguida con un trasplante autólogo de precursores hemopoyéticos. El seguimiento determinará si el mismo ha sido acertado. En el caso de recidiva disponemos de los inhibidores de IL-6 para controlar nuevamente la enfermedad a medio plazo y considerar otros regímenes quimioterápicos de rescate.

## Bibliografía

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hiperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-830.
2. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literatura. *Oncologist* 2011; 16: 1316-1324.
3. Katsume A, Saito H, Yamada Y et al. Anti-interleukine 6 (IL-6) receptor antibody supresses Castleman's disease like symptoms emerged im IL-6 transgenic mice. *Cytokine* 2002; 20: 304-311.
4. El-Osta H, Kurzrock R. Castleman's disease from basics mechanisms to molecular therapeutics. *The Oncologist* 2011; 16: 497-511.
5. Gherardi RK, Belec L, Fromont G et al. Elevated levels of interleukine 1 beta (IL-1beta) in serum anf incresed production of IL-1 mRNA in lymph-nodes of patientst with polyneuropathy, organomegaly, enocrynopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *Blood* 1994; 83: 2587-2593.
6. Sullivans RJ, Patanowitz L, Casper C et al. HIV/AIDS: Epidemiology, pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma asociated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castleman's disease. *Clin infect dis* 2008; 47: 1209-1215.
7. Aster JC, Brown JR. Castleman's disease. *Uptodate* 2013.
8. Talat N, Belgaumkar A. Surgery in Castleman's disease: A systematic review of 404 published cases. *Annals of surgery.* 255; 4: 677-684.
9. Accioli F, Chiquetto V, Viani G et al. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. *J Bras Pneumol.* 2013; 39: 116-118.
10. Gerard L, Michot J, Burcheri S et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012; 119: 2228-2233.
11. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C et al. Rituximab therapy for HIV associated Castleman disease. *Blood* 2003; 102: 2786-2788.
12. Sobas MA, Alonso VN, Diaz A et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman's disease asociated POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2010; 89: 217-219.
13. Turcotte L, Correll K, Reed R et al. Sustained remission of severe multicentric Castleman disease following multiagent chemotherapy and tozilizumab maintenance. *Pediatr blood cáncer* 2014; 61: 737-739.
14. Van Rhee F, Voorhees P et al. Siltuximab, a nobel anti-interleukin 6 monoclonal antibody for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3701-3708.
15. Casper C. New approaches to the treatment of human herpesvirus 8-associated disease. *Rev Med Virol* 2008;18:321-329

# Enfermedad de Paget extramamaria en varón

## *Extramammary Paget's disease in male*

Marta I Méndez-Fabeiro<sup>1</sup>, Beatriz Ubeira-Bao<sup>1</sup>, Javier Labandeira-García<sup>2</sup>, José M Suárez-Peñaranda<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Médico de Familia, Centro de Salud Concepción Arenal. Gerencia de Gestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago

<sup>2</sup>Servicio de Dermatología, <sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Gerencia de Gestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago

### Resumen

La enfermedad de Paget extramamaria es una entidad poco frecuente. Está definida como un carcinoma epidérmico de diferenciación apocrina que se origina en epidermis o secundario a diseminación epidermotropa. Suele presentarse como una lesión eccematiforme de límites bien definidos en zonas ricas en glándulas apocrinas. La gran variedad de entidades médicas con síntomas similares y con una incidencia mayor retrasan su diagnóstico, de ahí la importancia de realizar una biopsia ante cualquier lesión sospechosa.

**Palabras clave.** Enfermedad de Paget extramamaria. Adenocarcinoma. Glándulas apocrinas.

### Abstract

Extramammary Paget's disease is a rare entity. It is defined as an epidermal carcinoma with apocrine differentiation originating in the epidermis or secondary to epidermotropa dissemination. It usually shows as an eczematiform lesion with well defined margins in areas rich in apocrine glands. The wide variety of medical entities with similar symptoms and with a greater incidence delay its diagnosis, hence the importance of performing a biopsy before any suspicious lesion.

**Key words.** Extramammary Paget's disease; Adenocarcinoma; Apocrine glands

### Introducción

La Enfermedad de Paget Extramamaria (EPEM) es una neoplasia intraepitelial poco común, aunque no excepcional. Se presenta clínicamente en forma de lesiones eccematiformes, que simulan cuadros inflamatorios, tumorales o infecciosos, localizándose en áreas cutáneas ricas en glándulas sudoríparas apocrinas, como axilas, zona genital y anal<sup>1</sup>. Afecta con más frecuencia a sujetos de raza blanca, entre los 60-70 años de edad, con predominio femenino<sup>2</sup>. Su curso clínico es insidioso e inespecífico, lo que suele suponer un retraso en el diagnóstico. Existen dos formas de EPEM: primaria y secundaria. Para su diagnóstico es necesaria la confirmación anatómo-patológica; posteriormente se debe realizar un estudio de extensión que varía en función de la localización y características de la lesión.

### Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 49 años, con antecedentes personales de síndrome de apnea obstructiva del sueño, fisuras anales, hemorroides y un episodio de prostatitis aguda hace dos años. Está en tratamiento con bisoprolol 2.5 mg/día por taquicardia sinusal. No presenta antecedentes familiares de interés ni alergias medicamentosas conocidas. Acude a consulta del centro de salud por una lesión escrotal pruriginosa de días de evolución. Se visualiza una placa eritematosa de 2 cm de diámetro que impresiona de lesión micótica (Tiña cruris), pautándose ketoconazol tópico. Ocho meses después vuelve a consultar por persistencia de la lesión, donde además del eritema se aprecia descamación superficial con áreas exudativas impetiginizadas. Ante la sospecha clínica de liquen escleroatrófico, se inicia tratamiento tópico con metilprednisolona aceponato 0,1%. Debido a la tórpida evolución se solicita interconsulta con el servicio de Dermatología, que trata la lesión como psoriasis invertida con un corticoide tópico de alta potencia (propionato clobetasol 0.05%).

Nueve meses después el paciente acude a consulta por aumento del tamaño de la lesión e intensificación del prurito. En la exploración se

confirma dicho aumento (4 cm de diámetro) con extensión a región inguinal (Figura 1). Se realiza nueva consulta a Dermatología para realizar biopsia de la lesión que confirma Enfermedad de Paget, sin poder determinar si se trata de una EPEM primaria o secundaria. El estudio histológico muestra hiperplasia de la epidermis con hiperqueratosis focalmente intensa. Existen células atípicas en la epidermis, más abundantes en la mitad inferior y que están distribuidas de manera irregular (Figura 2). El estudio inmunohistoquímico demuestra positividad para citoqueratina 18, 7 y CEA, y negatividad para citoqueratina 5/6, 20 y 34betaE12.

Figura 1. Placa eritematosa descamativa de bordes bien delimitados en región escroto-inguinal.



Se solicitan bioquímica, hemograma, marcadores tumorales (antígeno prostático específico [PSA] y antígeno carcinoembrionario [CEA]), ecografía abdomino-pélvica e interconsulta con los servicios de Digestivo y Urología para realizar estudio de extensión y descartar neoplasia asociada y con Cirugía Plástica para valoración quirúrgica.

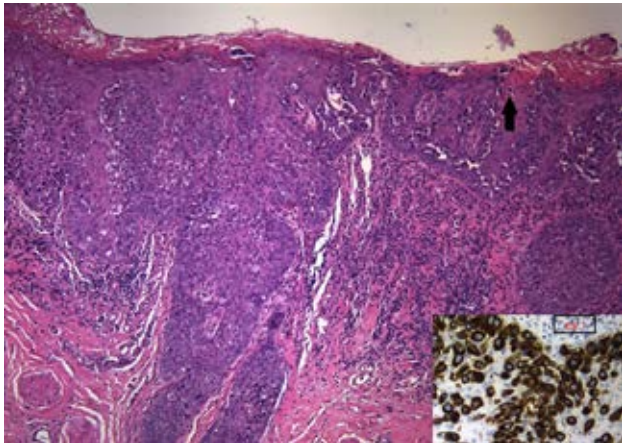
Los análisis no muestran alteraciones salvo elevación del PSA total

Correspondencia: marta.isabel.mendez.fabeiro@sergas.es

Como citar este artículo: Méndez-Fabeiro MI, Ubeira-Bao B, Labandeira-García J, Suárez-Peñaranda JM. Enfermedad de Paget extramamaria en varón. *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 195-197

Recibido: 26/02/2014; Aceptado: 30/06/2014

Figura 2. Tinción con hematoxilina eosina: se aprecian células atípicas (flecha), con crecimiento intraepidérmico que reemplazan a los queratinocitos normales. En el recuadro se muestra tinción inmunohistoquímica con CK 7, que tiñe células de Paget, pero no queratinocitos.



(5.02 ng/mL), con un cociente PSAlibre/PSAtotal de 0.14 y un CEA de 3.7 ng/mL. La ecografía abdomino-pélvica muestra esteatosis hepática, y una glándula prostática de aproximadamente 35 mm en su diámetro anteroposterior que impronta en vejiga urinaria, con un área de calcificación en la parte anterior del parénquima prostático. La colonoscopia y la cistoscopia no mostraron ninguna alteración.

La intervención quirúrgica se realiza sin incidencias, y el resultado anatómico-patológico de la pieza confirma que se trata de una Enfermedad de Paget con focos de microinvasión dérmica incipiente, obteniéndose márgenes quirúrgicos libres de lesión y sin afectación ganglionar.

Por el antecedente de prostatitis asociada a elevación del PSA se trata con cotrimoxazol 1600 mg/día y serenoa repens 320 mg/día. Tras un mes de tratamiento se mantienen valores elevados de PSA (6.61 ng/mL), realizándose biopsia prostática transrectal en la que se objetiva un adenocarcinoma de próstata grado 6 de Gleason (3+3) en uno de los cilindros. Se valoran las alternativas terapéuticas (braquiterapia, prostatectomía, vigilancia) analizando el balance beneficio/riesgo de las mismas con el paciente y se decide adoptar una actitud de vigilancia activa<sup>3-5</sup>, con monitorización trimestral de valores de PSA. Un año más tarde, con PSA 5.18 ng/mL, se realiza nueva biopsia prostática que muestra únicamente en dos cilindros focos de elementos glandulares atípicos que conservan parcialmente las células basales, no existiendo datos de malignidad en el resto de cilindros, manteniéndose la misma actitud de seguimiento del paciente.

## Discusión

El primer caso de Enfermedad de Paget extramamaria, descrito por Crocker en 1889, se trataba de un varón con lesión en área genital<sup>6</sup>. La forma primaria de la EPEM consiste en adenocarcinomas de diferenciación apocrina que pueden metastatizar por vía sanguínea o linfática; y la secundaria es la consecuencia de la diseminación dérmica de un tumor próximo o a distancia<sup>1</sup>.

Clínicamente comienza de manera insidiosa, con sintomatología inespecífica que puede persistir durante meses o años, lo que supone un retraso de diagnóstico, siendo el promedio de un año

desde el inicio de los síntomas. Predominan placas eritematosas o parduzcas, ocasionalmente eccematosas, que pueden provocar prurito, dolor, escozor o ser asintomáticas. Cuando la enfermedad progresa, puede generar lesiones ulceradas, vegetantes o nodulares<sup>1</sup>.

La histopatología se caracteriza por la presencia de las llamadas células de Paget<sup>2</sup>, de citoplasma amplio y claro, dispuestas de manera aislada o en grupos en todas las capas de la epidermis y en los anejos cutáneos. La inmunohistoquímica<sup>7</sup> permite orientar la naturaleza primaria o secundaria de la enfermedad, pero es necesario un posterior estudio de extensión (Tabla 1).

Tabla 1. Marcadores inmunohistoquímicos en la enfermedad de Paget extramamaria.

EPEM primaria	EPEM secundaria
EMA+	EMA +
CAM 5.2 +	CAM 5.2 +
CK 7 +	CK 7 -/+
CK 20 -	CK 20 +/-

EMA: antígeno de membrana epitelial; CAM 5.2: anticuerpo anti-citoqueratina 8; CK 7: citoqueratina 7; CK 20: citoqueratina 20.

Su localización más frecuente es la vulva<sup>1</sup> (65% de las EPEM), y se deben descartar posibles neoplasias asociadas: cérvix, vagina, recto, hígado, vejiga y mama. La segunda localización en orden de frecuencia (20%) es la zona perianal, en la que se descartará neoplasia a distancia de recto, gástrica, mamaria o uretral. La tercera localización más frecuente es en el aparato genital masculino (14%), asociándose en un 11% de los casos a neoplasia prostática, vesical, testicular, uretral o renal.

La cirugía es la primera opción terapéutica<sup>8</sup>. Aunque se realice una extirpación amplia, el índice de recurrencia puede alcanzar el 25%, que se puede reducir al 10% si se realiza una cirugía micrográfica de Mohs<sup>9</sup>, dado que en este tipo de cirugía se evalúan cuidadosamente los márgenes operatorios<sup>8-10</sup>. Un aspecto negativo de la cirugía es la morbilidad o los defectos funcionales y estéticos que las extirpaciones pueden suponer para el paciente. La radioterapia es otra opción terapéutica, mejor tolerada pero con mayor tasa de recurrencia (50%). El láser de CO<sub>2</sub> tiene el inconveniente de ser muy doloroso y presentar un elevado índice de recurrencias. El tratamiento tópico (Imiquimod)<sup>11</sup> o la terapia fotodinámica pueden ser alternativas en determinados casos, como pacientes con una esperanza de vida limitada o que no deseen someterse a la cirugía<sup>12</sup>.

La principal causa del retraso diagnóstico en la EPEM es la variedad de entidades médicas con síntomas similares y de mayor prevalencia que la propia EPEM. El diagnóstico diferencial es amplio<sup>1,2,7</sup> (Tabla 2) y se establece con entidades tan variadas como el eccema crónico (que suele responder a los corticoides,

con recidiva tras retirada de los mismos), el liquen escleroatrófico (lesiones más blanquecinas, con induración y erosiones superficiales), candidiasis (buena respuesta a antimicóticos) o la psoriasis invertida (con frecuencia existen antecedentes de psoriasis y afectación de varios pliegues).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de enfermedad de Paget extramamaria.

Entidades	Características diferenciales
Ecema crónico	Respuesta a corticoides, con recidiva tras retirada
Liquen escleroatrófico	Lesiones blanquecinas, induradas y erosiones superficiales
Candidiasis	Buena respuesta a antimicóticos
Psoriasis invertida	Antecedentes de psoriasis, afectación de varios pliegues
Melanoma pagetoide	Antecedente de exposición solar
Pénfigo benigno familiar de Haley-Haley	Antecedente familiar y afectación de varios pliegues
Carcinoma basocelular	Brillo perlado, telangiectasias, pigmento negro-azulado
Carcinoma espinocelular	Crecimiento mucho más rápido que la EPEM
Enfermedad de Bowen	Eritema más intenso que la EPEM
Condilomas acuminados	Lesiones papilomatosas agrupadas y antecedentes de relaciones sexuales de riesgo
Papulosis bowenoide	Pigmento oscuro, casi negro y antecedentes de relaciones sexuales de riesgo

Su pronóstico depende de dos factores: la profundidad de la invasión del tumor primario y la presencia o no de tumor asociado. La supervivencia media a los 5 años de la EPEM primaria limitada a epidermis es superior al 90%. El pronóstico empeora cuando las células sobrepasan la epidermis o cuando se trata de una EPEM secundaria<sup>1</sup>.

El seguimiento periódico<sup>2,8,12</sup> debe realizarse tanto en el paciente con EPEM primaria como en el que presenta neoplasias asociadas, y de manera especial cuando la EPEM afecta a la región perianal o genitales masculinos, debido al elevado índice de recurrencia.

La EPEM es una enfermedad infradiagnosticada por su baja incidencia y la variedad de entidades con clínica similar. Ante cualquier dermatosis crónica en región inguinal o axilar de aspecto eccematoso y prurito persistente, que no se resuelve después de seis semanas, se debe realizar una biopsia de la lesión para estudio anatomopatológico.

## Bibliografía

1. Sánchez-Sánchez JM, Molinero-Caturla, JA, Ferreres-Riera JR et al. Enfermedad de Paget extramamaria. *Semergen*, 2011; 37(9):504-7.
2. Martín González B, Pitarch Bort G. La enfermedad de Paget extramamaria. *Piel*, 2006; 21(7):332-5.
3. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2007; 177:2106-31.
4. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Actas Urol Esp*. 2011; 35:501-14.
5. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:162-200.
6. Crocker HR. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc Lond*. 1889; 40: 187-91.
7. Ligia Aranibar, JA, Ramírez C. Enfermedad de Paget, diferentes formas de una misma enfermedad. *Piel* 2012; 27:178-81.
8. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky, A et al. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg* 2003; 196:45-50.
9. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:767-73
10. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 4:1-7.
11. Martorell A, Sanmartín O, Escutia B, Guillén C. Imiquimod tópico al 5% como alternativa terapéutica en la enfermedad de Paget extramamaria primaria. *Piel*. 2009; 24:568-71.
12. Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy L, Moguelet P et al. Maladie de Paget du scrotum d'évolution métastatique. *Ann Dermatol venerol*. 2012; 139: 387-90.

# Corazón roto. ¿cuál es la causa?

## *What broke my patient's heart?*

Carmen S López Seijas, Henrique Villena García del Real, Carmen Seijas Rodríguez, Carmen Varela Donoso.

Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela

### Resumen

El síndrome Tako-Tsubo, o de discinesia apical transitoria (SDAT), es una miocardiopatía aguda y reversible, capaz de producir los mismos síntomas que un infarto agudo de miocardio (IAM), con elevación de biomarcadores y alteraciones electrocardiográficas isquémicas pero con ausencia de lesiones en la coronariografía y una característica discinesia anteroapical del ventrículo izquierdo que se normaliza en pocos días. Es una entidad poco frecuente, que afecta en torno a un 1% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, siendo fundamental realizar un diagnóstico diferencial con el mismo, ya que de ello va a depender el adecuado tratamiento, así como el pronóstico del paciente. Afecta con mayor frecuencia a mujeres postmenopáusicas, con escasos factores de riesgo cardiovascular y tras un desencadenante de estrés emocional o físico.

Presentamos un caso clínico en una paciente de 75 años que presenta un curso clínico típico y cumple los criterios diagnósticos de la enfermedad.

**Palabras clave.** Síndrome de discinesia transitoria del izquierdo. Cardiomiopatía de tako-tsubo. Síndrome de ballooning

### Abstract

Tako-Tsubo syndrome, also known as transient apical ballooning syndrome, is an acute and reversible cardiomyopathy. It presents the same symptoms as an acute myocardial infarction, including the elevation of myocardial enzymes and ischemic electrocardiographic changes. However, no significant blockages will be found in the coronary angiography and there is a typical antero-apical dyskinesia of the left heart ventricle that improves in a few days. This entity is rare, affecting approximately 1% of all patients with suspected acute coronary syndrome. Nevertheless, it is essential to consider it in the presence of a cardiomyopathy, since its diagnosis will change the treatment and the prognosis for the patient. The typical case is a postmenopausal woman, with few cardiovascular risk factors, who has suffered from a physical or emotional stress.

We present here a case report of a 75 years old female patient who had a typical clinical presentation of the disease, fulfilling the diagnostic criteria for the Tako-Tsubo syndrome.

**Key words.** Transient left ventricular dyskinesia. Tako-Tsubo cardiomyopathy. Ballooning syndrome

### Introducción

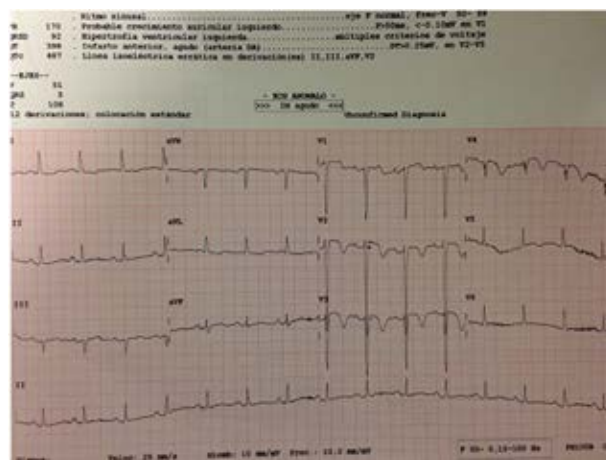
El síndrome de Tako-Tsubo o discinesia apical transitoria (SDAT) fue descrito por primera vez en Japón en 1990 por Sato et al, pero no se conoce como entidad clínica hasta el año 2011, tras la publicación de una serie de 88 casos<sup>1</sup>. Se caracteriza por la hipocinesia o acinesia apical transitoria del ventrículo izquierdo, que presenta un abombamiento apical extenso similar al contorno de una vasija utilizada tradicionalmente en Japón para la captura de pulpos llamada "takotsubo". Su etiopatogenia está todavía por definir. Es una entidad poco frecuente, que afecta en torno a un 1% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo<sup>1</sup>, siendo fundamental realizar un diagnóstico diferencial con el mismo, ya que de ello va a depender el adecuado tratamiento, así como el pronóstico del paciente.

Presentamos un caso clínico en una paciente de 75 años que presenta un curso clínico típico y cumple los criterios diagnósticos de la enfermedad.

### Caso clínico

Mujer de 75 años, diagnosticada de trastorno mixto ansioso depresivo en tratamiento farmacológico, sin otros antecedentes de interés. Acude a nuestro centro tras presentar dos horas antes de su asistencia, durante el funeral de su esposo, un cuadro de dolor torácico irradiado a cuello, de inicio brusco y de menos de media hora de duración, acompañado de intenso cortejo vegetativo. Posteriormente refiere otro episodio de las mismas características pero de mayor intensidad, que persiste a su llegada.

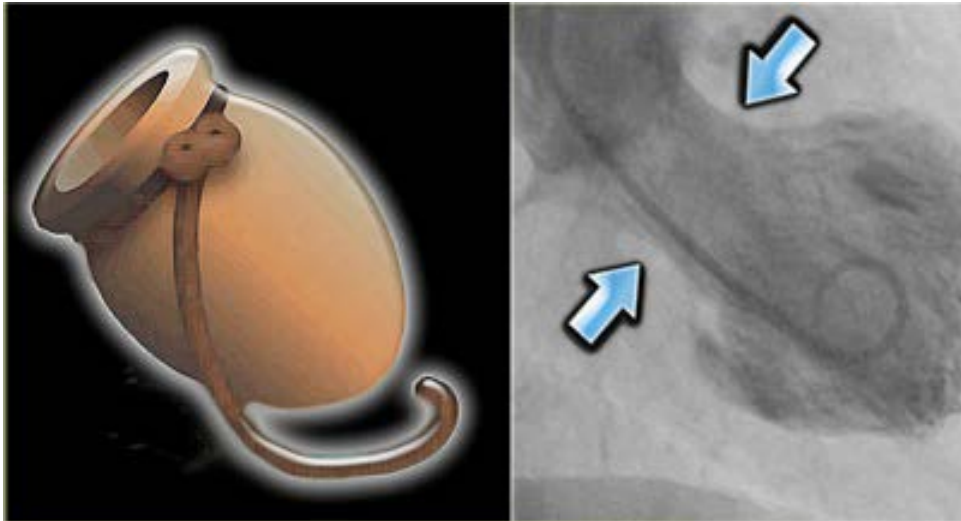
Figura 1. ECG inicial: imagen de infarto agudo anterior evolucionado



En el electrocardiograma inicial se objetiva una imagen de infarto agudo de miocardio anterior evolucionado: elevación del ST y onda T negativas en cara anterolateral (Figura 1). Se solicita una primera determinación de TPN I siendo esta de 1.2 ng/dl. Se realiza un ecocardiograma en el que se aprecia una marcada acinesia de segmentos apicales, con disfunción ventricular severa (VTD 64 ml y VTS 40 ml con FEVI 35% por Simpson en apical 4 cámaras).

Ante estos hallazgos se realiza una coronariografía urgente que no evidencia lesiones significativas. Una cardio-RM no mostró focos de miocarditis y la determinación de catecolaminas fue normal. A las 4 semanas se procedió al alta con normalización del ECG y recuperación de función sistólica en el ecocardiograma. Se estableció el diagnóstico de síndrome de Tako-Tsubo según los criterios la clínica Mayo.

Figura 2. Arte tradicional de pesca japonés para pescar pulpos. Ventriculografía: acinesia de segmentos apicales e hipercontractilidad de segmentos basales causando balonización del ventrículo en sístole



## Discusión

El síndrome Tako-Tsubo, o de discinesia apical transitoria (SDAT), “apical ballooning” o “Síndrome del corazón roto” es una miocardiopatía aguda y reversible, capaz de producir los mismos síntomas que un infarto agudo de miocardio (IAM), con elevación de biomarcadores y alteraciones electrocardiográficas isquémicas.

Es una patología infrecuente, suponiendo sólo el 0,5-1% de los pacientes con sospecha de Síndrome coronario agudo (SCA)<sup>3,5</sup>. En aproximadamente un 80 % de los casos afecta a mujeres postmenopáusicas, con escasos factores de riesgo cardiovascular y tras un desencadenante de estrés emocional o físico, siendo el estrés emocional severo el desencadenante más común. Se han descrito casos en todas las razas. Su mortalidad es muy baja, menor del 1%, comparada con la producida por el IAM<sup>1</sup>.

El SDAT se caracteriza por dolor precordial de características anginosas, cambios electrocardiográficos transitorios (en un 90 % de los casos se evidencia una elevación del segmento ST en cara anterior<sup>6,7</sup>), elevación de marcadores de necrosis miocárdica (en aproximadamente un 50 % de los casos y menor de lo esperado con respecto a los cambios electrocardiográficos<sup>7</sup>), ausencia de obstrucción coronaria en la coronariografía y una característica discinesia anteroapical del ventrículo izquierdo objetivable en ecogardiograma que se normaliza en pocos días.

Inicialmente presenta más complicaciones que el IAM (arritmias ventriculares, shock cardiogénico, edema agudo de pulmón), aunque el pronóstico es mejor a corto y medio plazo<sup>1,2</sup>. Es fundamental realizar un diagnóstico diferencial de otras causas de disfunción transitoria de ventrículo izquierdo como son: feocromocitoma, hemorragia subaracnoidea, secundaria a consumo de tóxicos (cocaína), miocarditis<sup>7</sup>.

Su etiopatogenia, a fecha de hoy, está por definir. Entre los mecanismos etiológicos propuestos se incluyen el vasoespasmo de

las arterias coronarias, los trastornos de la microvascularización cardíaca y la disfunción miocárdica secundaria a catecolaminas, entre otras.

En 2008, investigadores de la clínica Mayo establecieron 4 criterios diagnósticos que son los actualmente más utilizados (Tabla 1), debiendo cumplirse los cuatro para establecer el diagnóstico<sup>3</sup>.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome de Tako-Tsubo

Alteraciones transitorias de la contractilidad ventricular izquierda (discinesia, acinesia, hipociencia) con afectación apical o sin ella, que se extiende más allá del territorio de una arteria coronaria determinada; ocasionalmente hay una situación estresante asociada
Ausencia de lesiones coronarias en la angiografía o de signos angiográficos de rotura aguda de la placa.
Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación ST y/ o inversión onda T) o discreta elevación de troponina.
Ausencia de feocromocitoma o miocarditis

Es fundamental la realización de una coronariografía de forma precoz para su confirmación diagnóstica y su posterior manejo terapéutico, evitando así el empleo de tratamiento fibrinolítico, dado que la mortalidad por las complicaciones hemorrágicas por su uso es mayor que la del SDAT por sí mismo.

En la coronariografía se verán unas coronarias sin lesiones significativas y disfunción ventricular izquierda con hipocinesia, acinesia o discinesia de los segmentos apicales e hipercontractilidad de los basales, causando la balonización del ventrículo izquierdo durante la sístole (Figura 2). Estas alteraciones pueden mantenerse de una a tres semanas.

Su prevalencia real se desconoce al no existir una definición unificada de lo que es el SDAT ni de sus criterios diagnósticos básicos.

En cuanto al tratamiento, en el momento actual es fundamentalmente de soporte incluyendo el uso de betabloqueantes, IECAs, aspirina y diuréticos. La anticoagulación a corto plazo podría estar indicada durante el episodio agudo para evitar las complicaciones secundarias a la formación y liberación de trombos por la turbulencia generada dentro de las cavidades coronarias. La evolución, aunque habitualmente transcurre sin problemas, puede complicarse por la rotura del ventrículo izquierdo, por lo que este síndrome se ha reconocido recientemente como una causa más de muerte súbita.

## Bibliografía

1. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Jimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
2. Pereira JR, Segovia J, Oteo JF. Síndrome de discinesia apical transitoria con una complicación inhabitual. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1328-32.
3. Barriales Vila R, Bilbao Quesada R, Iglesias Rió E, Bayón Melero N, Mantilla González R, Penas Lado M. Síndrome de discinesia apical transitoria sin lesiones coronarias: importancia del gradiente intraventricular. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:85-8.
4. Ibáñez B, Navarro F, Farré J, Marcos-Alberca P, Orejas M, Rábago R, et al. Asociación del síndrome tako-tsubo con arteria descendente anterior con extensa distribución por el segmento diafragmático. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:2009-16.
5. Abe Y, Kondo M. Apical ballooning of the left ventricle: a distinct entity? *Heart* 2003;89:974-6.
6. Ueyema T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors. a possible animal model of "takotsubo" cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:712-3.
7. Segovia Cubero J, Pereira Moral JR. Disfunción apical transitoria: un síndrome en transición hacia la edad adulta. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:194-7.
8. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:448-55.
9. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
10. Laínez B, Ureña M, Álvarez V, Lezaun R. Miocardiopatía de tako-tsubo iatrogénica secundaria a catecolaminas. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(12):1498-508.
11. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. *Clinical aspect of Myocardial injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsha; 1990. p. 56-64
12. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008; 155:408-17.
13. Núñez Gil JJ, Luaces Méndez M, García-Rubira JC. Cardiopatía de estrés o Síndrome de Tako-tsubo: Conceptos Actuales. *Rev Argent Cardiol*. 2009; 77:218-23.
14. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM*. 2004; 97:599-607.
15. Nef HM, Möllmann H, Elsässer A. Tako-tsubo cardiomyopathy (Apical ballooning). *Heart*. 2007; 93:1309-15.



# Transient global amnesia and gastroscopy

## *Amnésia global transitória e endoscopia digestiva alta*

Sílvia César, Sandra Perdígão

Neurology Department. Unidade Local de Saúde do Alto Minho. Viana do Castelo. Portugal

### Resumo

A amnésia global transitória (AGT) foi descrita pela primeira vez há mais de 100 anos atrás e define-se como um síndrome amnésico de instalação súbita e remissão completa em menos de 24 horas. Durante o episódio, o comportamento do doente é normal com excepção da repetição sucessiva acerca de frases sobre o momento em que se encontra. AGT pode estar relacionada com eventos com elevada carga emocional, dor, exercício físico, contacto com água fria e relações sexuais. Procedimentos diagnósticos minor, tais como endoscopia digestiva alta ou colonoscopia foram relatados como precipitantes de AGT. Apresentamos um caso de uma doente com AGT após realização de EDA, uma complicação pouco frequente deste tipo de procedimentos.

**Palavras chave.** Amnésia global transitoria. Gastroscopia

### Introduction

Transient global amnesia was described for the first time more than 100 years ago by Ribot. It is defined as a sudden amnesic syndrome with complete remission within 24 hours without other accompanying neurological symptoms<sup>1,2,3</sup>. Epidemiological studies estimate the incidence of TGA being between 3-8/ 100.000 people a year, though less frequent among children<sup>3</sup>.

The clinical presentation is usually highly suggestive. Caplan proposed diagnostic criteria that have been widely used since the late eighties. These criteria (Caplan and Hodges) are: the presence of an anterograde amnesia that is witnessed by an observer, no clouding of consciousness or loss of personal identity, cognitive impairment limited to amnesia, no focal neurological or epileptic signs, no recent history of head trauma or seizures, and resolution of symptoms within 24 h<sup>3</sup>.

Although the clinical picture and diagnostic criteria are well established, the pathophysiology underlying TGA is not completely understood. The region that seems to be affected in TGA is the CA1 region of the hippocampus (Figure 1). Several potential mechanisms have been proposed to explain this disorder. Among the multiple etiologic hypotheses that have been proposed are: focal ischemic lesions, migraine, epileptic activity, metabolic or infectious causes, thiamine deficiency, psychiatric disorders and drug overdose or toxicity<sup>5</sup>. It must be taken into account an important syndrome in the differential diagnosis of TGA that is transient ischemic attack (TIA). TIA is an entity that can mimic TGA not only by clinical manifestations but also by the duration of symptoms. Beside the clinical similarities, precipitants of both pathologies (TGA and TIA) may also be very alike, such as endoscopic procedures.

Our knowledge of this disorder is yet incomplete although it is usually benign and has an excellent prognosis. Recurrence of the episode is considered to be rare.

### Abstract

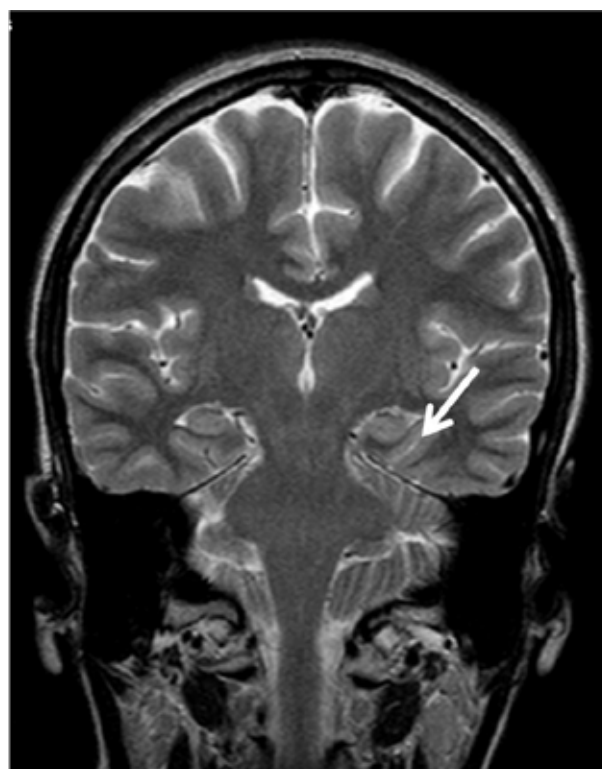
Transient Global Amnesia (TGA) was described for the first time more than 100 years ago and is an amnesic syndrome of sudden onset and complete remission within 24 hours. During the episode the patient's behavior is normal except for the repetitive questioning about his immediate circumstances. TGA may be associated with emotional experiences, pain, exercise, exposure to cold water and sexual intercourse. Minor diagnostic procedures precipitating TGA such as gastroscopy or colonoscopy have been reported. We present a patient who developed TGA after gastroscopy, a rare complication of this procedure.

**Key-Words.** Transient Global amnesia, gastroscopy

### Clinical case

We present a 59 year old caucasian woman, with no previous medical problems, who underwent an upper gastrointestinal endoscopy. The procedure lasted for about 15 minutes, performed by a gastroenterologist with 30 years of experience, using a topical pharyngeal lidocaine spray, and no biopsies were obtained. The patient left the room clinically and hemodynamically stable, but twenty minutes later someone noticed she was repeatedly asking: "What am I doing here?"

Figure 1. Brain MRI showing hippocampus (arrow) the region that seems to be affected in TGA



Correspondencia: Silvia\_f\_cesar@hotmail.com

Como citar este artículo: César S, Perdígão S. Transient global amnesia and gastroscopy. *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 201-202

Recibido: 29/03/2014; Aceptado: 24/10/2014

She was admitted to our emergency room two hours after the onset of symptoms, with normal vital signs and neurologic examination except for the anterograde amnesia. The patient was unable to remember anything she was told and kept asking the same questions for a period that lasted nearly 30 minutes.

Routine blood tests, immunologic and pro-thrombotic studies, vitamin B12 and folic acid were within normal values. Cranioencephalic CT scan, brain MRI, carotid artery Doppler scan, transthoracic echocardiography were also normal, and no epileptic activity was detected on EEG.

She had no previous history of similar episodes or of epilepsy. Two months later, on follow-up evaluation she maintained the amnesic gap with normal neurological examination and had no recurrence of symptoms.

## Discussion

TGA was for the first time reported in 1882 and up until now we have found no prevalence studies that report the percentage of TGA as a medical complication of gastroscopy with the use of topical anesthesia. One etiological mechanism proposed by some authors appears to involve autonomic dysfunction or emotional stress during the endoscopic procedure. It might be explained by the passage of the endoscope due to augmented parasympathetic tone associated with emotional stress related to the procedure<sup>4</sup>. Others also point the Valsalva maneuver, commonly occurring during upper endoscopic procedures, as a

possible precipitant event for TGA. TGA is not a frequent medical complication of gastroscopy, and few cases have been reported.

The authors describe a case of TGA with a typical clinical presentation that fulfilled Caplan and Hodges' diagnostic criteria<sup>3</sup>. Metabolic, toxic, infectious, vascular and epileptic etiologies were excluded leaving the endoscopic procedure as the only trigger event identified.

## Acknowledgments

This paper was partially delivered as a poster at the Twenty-second Meeting of the European Neurological Society, Prague, Czech Republic, June 2012.

## References

1. Ribot T. Diseases of memory. New York: Appleton, 1882.
2. Berlia R, Huttera A, Waespeb W., Bachlia E. Transient global amnesia – not so rare after all. *Swiss Med Wkly*; 2009; 139 (19-20): 288-292
3. Bartsch T., Deuschl G. Transient global amnesia: functional anatomy and clinical implications. *Lancet Neurology* 2010; 9: 205–214
4. Hiraga, A., Matsunaga, T. Transient global amnesia after gastroscopy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006; 77(8): 995-996
5. Hunter G, Transient Global Amnesia. *Neurol Clin* 2011; 29: 1045–1054

## Normas de publicación Galicia Clínica

Galicia Clínica es la revista oficial de la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI). Se publican 4 números al año, simultáneamente en papel y en [www.galiciaclinica.info](http://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 especialidades, 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](http://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](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.

### Revisión

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.

# Acidente Vascular Cerebral numa mulher jovem

## *Stroke in a young woman*

A doença de Moyamoya é uma doença cerebrovascular crónica e progressiva, mais comum na população asiática, caracterizada por estenose bilateral das artérias que rodeiam o círculo de Willis, com proeminente circulação colateral<sup>1,2</sup>. É uma causa rara de AVC no jovem, com uma incidência de 0.086 por 100000 nos países ocidentais<sup>3</sup>, de etiologia desconhecida, com predomínio de apresentação isquémica nas crianças e hemorragia nos adultos<sup>1,4</sup>. Pode estar associada a várias patologias, como doenças auto-imunes e genéticas, sendo denominada nesse caso de Síndrome de Moyamoya<sup>1-3</sup> (Tabela 1). Em 50 a 75% dos doentes são encontrados os achados angiográficos típicos sem outra patologia associada<sup>1</sup>. Os autores apresentam o caso de uma doente de 27 anos, com antecedentes de dois eventos isquémicos aos 7 meses e 7 anos de idade, com hemiparésia esquerda sequelar, seguida em Pediatria por suspeita de doença de Moyamoya, mas sem acompanhamento em idade adulta, que recorre ao Serviço de Urgência por diminuição da força muscular no hemitórax direito com duração de 20 minutos, tendo sido internada no serviço de Neurologia com o diagnóstico de AIT. Realizou angiografia clássica, o exame gold standard no diagnóstico desta patologia<sup>1-3</sup>, que revelou alterações típicas de Moyamoya (Figuras 1 e 2). Realizou ainda vários exames complementares de diagnóstico, não sendo encontradas patologias associadas. Não existe cura para esta patologia, o tratamento baseia-se em formas de prevenção secundária: antiagregação, não existindo dados seguros da sua eficácia<sup>2</sup>, e técnicas de revascularização cirúrgica, através de métodos directos (bypass) e indirectos (criação de uma maior rede de vasos colaterais), na tentativa de melhorar a perfusão cerebral<sup>1,2,4</sup>. A doente mantém seguimento em consulta de Neurologia e estão a ser discutidas as opções terapêuticas. Salientamos a raridade e a escassa experiência com esta patologia, que deve fazer parte do diagnóstico diferencial do Acidente Vascular Cerebral no jovem.

Tabela 1. Principais condições associadas à doença de Moyamoya.

<p>Anemia de células falciformes          Neurofibromatose tipo 1          Síndrome de Down          Radioterapia da base do crânio          Anomalia cardíaca congénita          Estenose da artéria renal          Hemangiomas cervico-faciais gigantes          Hipertiroidismo</p>
--

## Bibliografia

1. Scott RM, Smith, ER. Moyamoya disease and Moyamoya syndrome. N Engl J Med 2009; 360: 1226-37
2. Takahashi J, Miyamoto S. Moyamoya disease: Recent progress and outlook. Neurol Med Chir (Tokio) 2010; 50: 824-32
3. Roach ES, et al. Management of Stroke in Infants and Children. Stroke 2008;39: 2644-91
4. Kraemer M, Heienbrok W, Berlit P. Moyamoya disease in Europeans. Stroke 2008;39: 3193-200

## Diagnóstico: Doença de Moyamoya

Tatiana Rodrigues<sup>1</sup>, Gustavo Cordeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina, Centro Hospitalar do Baixo Vouga - Aveiro

<sup>2</sup>Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correspondência: regitatorodrigues@hotmail.com

Como citar este artigo: Rodrigues T, Cordeiro G

Acidente Vascular Cerebral numa mulher jovem. Galicia Clin 2014; 75 (4): 203

Recibido: 23/03/2014; Aceptado: 06/06/2014

Figura 1. Angiografia da artéria carótida interna direita. Estenose distal da artéria carótida interna direita, estenose do segmento M1 da artéria cerebral média direita e estenose proximal da artéria cerebral anterior, dependendo a circulação de ramos colaterais leptomenígeos.



Figura 2. Angiografia da artéria carótida esquerda. Oclusão da artéria carótida interna esquerda distal, com vascularização anómala nos gânglios da base.



# Calcinosis en Esclerosis Sistémica

## *Calcinosis in Systemic Sclerosis*

Paciente de 85 años diagnosticada de esclerosis sistémica con esclerodermia limitada de años de evolución, con ANA positivos a título de 1:5120 patrón anticentrómero, antiScl-70 y anti-Jo negativos. Sus principales manifestaciones clínicas son: Raynaud severo y úlceras digitales a tratamiento con nifedipino y bosentán, hipertensión pulmonar leve, esclerodactilia y calcificación extensa de tejidos blandos en ambas manos, 4º dedo de mano derecha y 4º-5º dedos de mano izquierda (Figura 1), con deformidades en flexión bilaterales, que se confirman en estudios de radiografía simple (Figura 2). La calcinosis resulta del depósito de cristales de hidroxapatita de calcio fundamentalmente<sup>1</sup>. Aunque los resultados son en general malos, se han utilizado múltiples tratamientos farmacológicos, como el diltiazem, acenocumarol, colchicina, probenecid, bifosfonatos, ácidoacetilsalicílico, corticoides orales o intralesionales, hidróxido de aluminio, gammaglobulinas endovenosas, minociclina<sup>2</sup>, rituximab<sup>3</sup> y otros tratamientos no farmacológicos, como ionoforesis con ultrasonidos y láser CO<sub>2</sub>, sin que exista una evidencia de mayor eficacia de uno respecto a otro. Algunos autores recomiendan iniciar tratamiento con diltiazem<sup>4</sup>, con posibilidad de combinar tratamientos. La exéresis quirúrgica, puede ser una opción en pacientes con lesiones cálcicas dolorosas y/o afecten la movilidad, antes de que se desarrolle ulceración, dado que el riesgo es importante en esta situación<sup>5</sup>.

### Bibliografía

1. Makol A, Yetterberg SR. Calcinosis cutis in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364:23.
2. Robertson LP, Marshal RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62:2.
3. Daoussis D, Antonopoulos I, Lioussis SNC, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Calcinosis: A case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41:822-9
4. Palmieri GMA, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, Leventhal MR. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38:1646-54
5. Balin SJ, Wetter A, Andersen LK, Davis MDP. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease. The Mayo Clinic Experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol* 2012; 148:455-62

### Diagnóstico: Calcinosis en esclerosis sistémica con esclerodermia limitada

Tamara Caínzos Romero, Sabela Sánchez Trigo

Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. SERGAS. Ferrol

Correspondencia: tamara.cainzos.romero@sergas.es

Como citar este artículo: Caínzos Romero T, Sánchez Trigo S. Calcinosis en Esclerosis Sistémica. *Gaceta Clínica* 2014; 75 (4): 204

Recibido: 14/05/2014; Aceptado: 25/08/2014

Figura 1. Calcificación en base de 5º dedo de mano izquierda



Figura 2. Radiografía simple de mano que confirma extensas calcificaciones de tejidos blandos



# Neoplasia de sigma de presentación infrecuente

## *Unusual presentation of colorectal neoplasia*

Mujer de 73 años que consulta por dolor abdominal. En la exploración física se objetiva temperatura de 38,5°C, hipotensión, taquicardia, eritema en hemiabdomen derecho, dolor abdominal difuso y crepitación a la palpación en fosa ilíaca derecha. Durante su estancia en sala el eritema se va tornando violáceo (Figura 1). En la analítica se objetiva leucocitosis y elevación importante de los reactantes de fase aguda. Se realiza TAC abdominal en el que se objetivan signos de fascitis y miositis necrotizante de pared abdominal derecha y engrosamiento parietal en unión rectosigmoidea, sugerente de neoplasia (Figuras 2 y 3). Se instauró tratamiento antibiótico con Meropenem y Linezolid y se realizó desbridamiento inmediato, confirmándose la presencia de neoplasia en sigma perforada. La paciente ingresó en la UVI, falleciendo días después. En los cultivos obtenidos durante la cirugía crecieron *E. faecium* y *E. coli*. La perforación intestinal en el cáncer colorrectal ocurre entre un 3,7% y un 7,8% de los casos, presentando una elevada mortalidad<sup>1,2</sup>. Sin embargo, se han publicado muy pocos casos de fascitis necrotizante como presentación de carcinoma colorrectal<sup>1,2</sup>. La flora responsable de la infección suele ser mixta aerobia-anaerobia.

### Bibliografía

1. Ku HW, Chang KJ, Chen TY, Hsu CW, Chen SC. Abdominal necrotizing fasciitis due to perforated colon cancer. *J Emerg Med.* 2006; 30:95-6.
2. Marron CD, McArdle GT, Rao M, Sinclair S, Moorehead J. Perforated carcinoma of the caecum presenting as necrotising fasciitis of the abdominal wall, the key to early diagnosis and management. *BMC Surg.* 2006; 6:11.

### Diagnóstico: Fascitis necrotizante como presentación de cáncer colorrectal

Ismael Calero Paniagua<sup>1</sup>, Andrés Julián Plata Izquierdo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. SACYL. Salamanca

Correspondencia: ismaelcaleropaniagua@yahoo.es

Como citar este artículo: Calero Paniagua I, Plata Izquierdo AJ. Neoplasia de sigma de presentación infrecuente *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 205

Recibido: 13/04/2014; Aceptado: 10/07/2014

Figura 1. Eritema violáceo en hemiabdomen derecho, con crepitación a la palpación



Figura 2. Fascitis y miositis necrotizante de pared abdominal

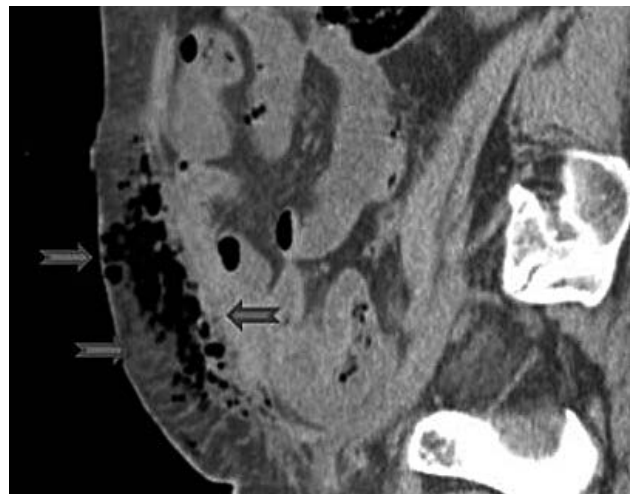
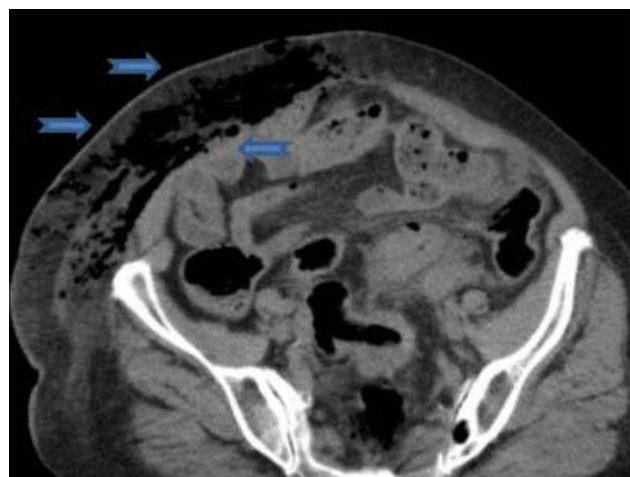


Figura 3. Fascitis y miositis necrotizante de pared abdominal



## Enfermedad de Madelung (Síndrome de Launois-Bensaude)

*Madelung's Disease (Launois-Bensaude Syndrome)*

Presentamos el caso de un varón de 41 años de edad afecto de hepatopatía crónica de etiología alcohólica con antecedentes de tuberculosis pulmonar y seronegativo para el VIH, que admitió una ingesta de unos 400 g de alcohol al día durante varios años. Fue admitido por recidiva de tuberculosis y tratado con esquema anti bacilar hepatoprotector. Seis años antes había notado aumento del volumen del cuello, de la nuca y de la parte superior del dorso. El examen físico constató masas de consistencia blanda y no dolorosas (Figuras 1 y 2). La tomografía mostró que estas resultaban de acumulación adiposa. (Figura 3) Estos hallazgos son compatibles con Enfermedad de Madelung, una lipomatosis simétrica de etiología desconocida que incide sobre todo en hombres de mediana edad, de la zona mediterránea, frecuentemente asociada al alcoholismo crónico<sup>1,2</sup>. Conocida también por Lipomatosis simétrica benigna, es rara y generalmente benigna aunque se han descrito casos de lipomas que se malignizaron. Su causa es desconocida teniendo el alcohol un papel principal. Algunas hipótesis etiológicas destacan la hipertrofia del tejido adiposo marrón altamente enriquecido con mitocondrias y algunos casos familiares están relacionados con mutaciones de ADN mitocondrial. Además, el alcohol causa lesión directa sobre el metabolismo mitocondrial provocando disminución de la lipólisis y consecuente acumulación adiposa. En el tratamiento es prioritario que los pacientes abandonen el consumo de alcohol pero la regresión de la lipomatosis no ocurre espontáneamente. El tratamiento es quirúrgico indicándose la exéresis de lipomas o liposucción en aquellos de grandes dimensiones, cuando la lipomatosis causa síntomas relacionados como los derivados de constricción de las vías aerodigestivas y por razones estéticas<sup>3</sup>.

### Bibliografía

1. Sokolov M, Mendes D, Ophir D. Madelung's Disease. IMAJ 2010; 12: 253-4;
2. Aragón FJ, Puebla JMM, Pereira TC. Enfermedad de Madelung. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011. doi:10.1016/j.otorri.2011.10.00.
3. Ampollini L, Carboognani P. Madelung's disease. N Engl J Med. 2011;364:465

### Diagnóstico: Enfermedad de Madelung (Síndrome de Launois-Bensaude)

P Ricardo Pereira, Ana Jerónimo.

*Serviço de Medicina Interna. Hospital Pedro Hispano – ULS de Matosinhos. Senhora da Hora, Portugal*

Correspondencia: p.ricardo.o.pereira@gmail.com  
 Como citar este artículo: Pereira PR, Jerónimo A  
 Enfermedad de Madelung (Síndrome de Launois-Bensaude). Galicia Clin 2014; 75 (4): 206  
 Recibido: 19/08/2014; Aceptado: 24/10/2014

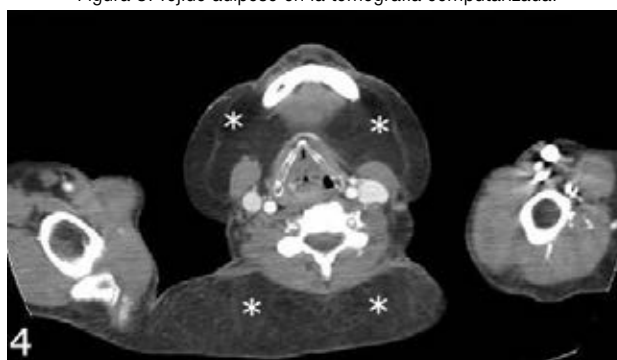
Figura 1. Masas adiposas de consistencia blanda y no dolorosas en el cuello.



Figura 2. Acumulación adiposa simétrica, respetando la cara.



Figura 3. Tejido adiposo en la tomografía computarizada.



# Doctor I can't see!

*Doutor, não consigo ver!*

Cortical blindness is defined as a loss of vision secondary to lesions of the striate cortex in the occipital lobes. The most common cause of cortical blindness is occipital lobe infarction in the vascular territory of the posterior cerebral arteries (PCA)<sup>1,2</sup>, but other etiologies include: posterior reversible encephalopathy syndrome, trauma, infections and neoplasms.

We present a case of a 70-year-old man with a history of hypertension that presented to the emergency department with sudden onset of bilateral visual loss, being able to perceive only light. He denied any other neurological symptoms. There was no history of trauma or migraine. The patient's blood pressure was 170/85 mmHg, pulse rate was 70 beats/min and regular. The neurological examination revealed symmetric bilateral homonymous hemianopia with preserved pupillary light reflex and accommodation reflex. There are no other deficits and fundus examination revealed normal optic discs. Blood tests were within normal range. Urgent cerebral computed tomography scan was performed 2 hours after the symptoms and showed dubious right occipital cortico-subcortical hypodensities (Figure 1). Brain magnetic resonance (Figure 2) revealed bilateral ischemic lesions involving both posterior cerebral artery territories. Magnetic resonance angiography did not show any defect on the vascular territory (Figure 3). Further investigations, including cardiac monitoring, echocardiography and carotid doppler ultrasound, were normal. Six months later the patient was diagnosed with atrial fibrillation.

PCA infarction occurs in about 5-10% of all ischemic strokes and is most often secondary to emboli from the heart or vertebrobasilar circulation<sup>2</sup>. The etiology of the infarction cannot be determined in at least 25% to 38% of patients<sup>2,3</sup>. The prevalence of bilateral occipital infarction is not known and appears to be very rare<sup>1</sup>, but is a medical emergency and should be considered an important differential diagnosis for sudden onset bilateral blindness.

## References

1. Aldrich MS, Alessi AG, Beck RW, et al. Cortical blindness: etiology, diagnosis, and prognosis. *Ann Neurol*. 1987;21:149-58
2. Brandt T, Steinke W, Thie A, et al. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:170-82
3. Kahana A, Rowley HA, Weinstein JM. Cortical blindness: clinical and radiologic findings in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ophthalmology*. 2005;112:e7-e11

## Diagnóstico: Bilateral occipital infarction

Hugo M Oliveira<sup>1</sup>, João Massano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Medicina Interna. <sup>2</sup>Serviço de Neurologia. Hospital Pedro Hispano. Senhora da Hora. Matosinhos. Portugal

Correspondencia: oliveira.hugom@gmail.com  
Como citar este artículo: Oliveira HM, Massano J  
*Doctor I can't see!* *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 207

Recibido: 24/07/2014; Aceptado: 24/10/2014

Figure 1. Computed tomography scan: questionable right occipito-temporal cortico-subcortical hypodensity.



Figure 2. Brain magnetic resonance imaging: from left to right FLAIR and T2-weighted showing bilateral ischemic lesions involving both posterior cerebral artery territories, asymmetrically.

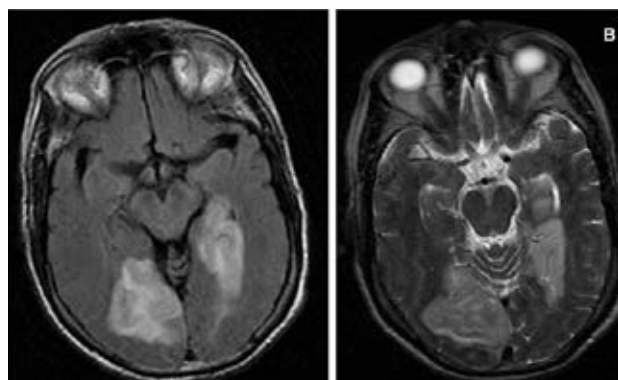
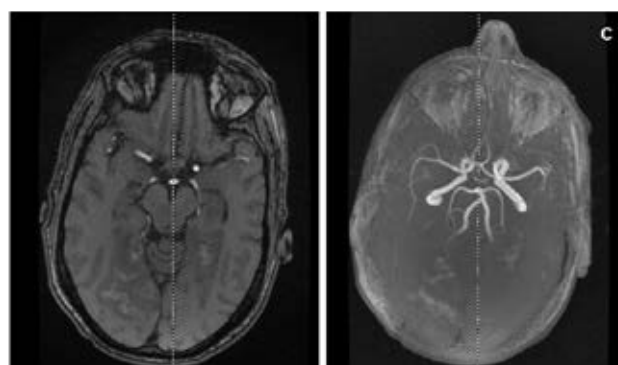


Figure 3. Magnetic resonance angiography: not revealing any defect on the vascular territory.



# Índice de autores (vol. 75)

## A

Aldrey-Vázquez JM	39
Almeida Ferreira M	77
Álvarez Otero J	43
Andrade L	33
Araújo A	28
Araújo-Fernández S	22
Argibay A	167
Argüeso Armesto RM	123
Asensio Hernández P	133

## B

Baltar P	182
Barrio E	7
Belhassen-García M	84
Bermúdez M	7
Bermúdez Ramos M	154
Breda F	150
Bugarín González R	12

## C

Cáinzos Romero T	204
Calero Paniagua I	205
Campoy-García F	191
Canha C	46
Carbajales Ferreiro Y	67
Carlos Bento A	150
César S	201
Cobas Paz A	43, 131
Conthe P	112
Cordeiro G	203
Correia F	42
Coutinho D	188
Cunha I	188

## D

Delgado Blanco M	171
Díaz Díaz JL	123
Díaz Díaz JL	115
Díaz García B	17
Díaz Peromingo JA	115
Domínguez Rodríguez T	123

## F

Fernández-Somoza J	7
Fernández-Villaverde A	22
Ferreira A	136
Ferreira C	185
Ferreira RM	44
de la Fuente Aguado J	22, 131, 152

## G

García Alegría J	56
González-González L	152
González Guzmán LA	31
González-Quintela A	7
González-Vázquez M	22
Gude F	7
Guerrero Montañés A	171
Guzmán-Fernández MR	191

## H

Honovar M	36
-----------	----

## I

Iñiguez Vázquez I	59
-------------------	----

## J

Jerónimo A	206
Jesus Pereira I	82
Julião I	25, 149
Jurjo Sieira A	148

## L

Labandeira-García J	195
Lopes D	145
López Seijas CS	198
Lorenzo R	167

## M

Marinho A	77
Martínez-Vidal A	167
Martins J	145
Martins Y	185
Massano J	207
Mateos-Díaz A	84
Meijide Míguez H	133
Meira E	46, 151
Mena A	164
Méndez-Fabeiro MI	195
Montes Carbajales E	67
Monte Secades R	59
Montes Santiago J	67, 153
Montez A	25, 28
Moreira R	188

## N

Narváez-Muñoz AF	40
Nodar A	167
Nunes S	188

## O

Oliveira HM	207
Oliveira S	136

## P

Pampín F	31
Pardo Medín SM	148
Pedreira JD	164
Perdigão S	201
Pereira PR	206
Pereiro-Sánchez M	191
Pérez-Rodríguez MT	167
Pias-Peleiteiro JM	39
Pimentel Barbosa J	36
Pina R	151
Pin Vieito N	171
Pires M	25, 28, 41, 149
Plata Izquierdo AJ	205
Pombo Vide B	59
Porteiro Sánchez J	133

## Q

Quintela González A	4
---------------------	---

## R

Rabuñal Rey R	59
Ramos E	141
Raposo J	185
Regueiro B	182
Reinas A	77
Rial Prado MJ	31
Rivera A	167
Rodrigues T	203
Rodríguez Arias M	131
Rodríguez Camacho E	17
Rodríguez Framil M	115
Rodríguez-Gómez A	167
Rodríguez I	7
Rodríguez Méndez ML	115
Romay Lema E	59
Rosário C	45, 141

## S

Sánchez Trigo S	204
Saraiva A	33
Sastre-Moral JL	191
Seijas Rodríguez C	198
Seoane Díaz B	12
Serrano Arreba J	133
Silva A	136
Silva S	141
Soares M	36, 45, 141
Sousa A	167
Sousa M	25, 28
S. Silva C	33
Suárez-Peñaranda JM	195

## T

Tavares C	82
Teixeira-Andrade F	83
Tomé S	7
T. Silva G	33

## U

Ubeira-Bao B	195
--------------	-----

## V

Valle Feijoo B	115
Valle Feijoo L	115
Valle Feijoo ML	131
Varela Donoso C	198
Vasco Barreto J	44
Vázquez Vigo R	31
Vaz Rodrigues L	185
Veiga M	136
Vilas-Boas A	42, 83
Villena García del Real E	198
Vizcaíno Vázquez JR	77



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 de 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y a 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, discontinúe el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con Eliquis cuando el Ratio Internacional Normalizado (INR) sea  $<$  2,0. **Cambio de tratamiento con Eliquis a antagonistas de la vitamina K (AVK):** Cuando cambie el tratamiento con Eliquis a tratamiento con AVK, continúe con la administración de Eliquis durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Eliquis con AVK, mida el INR antes de la próxima dosis programada de Eliquis. Continúe la coadministración de Eliquis y AVK hasta que el INR sea  $\geq$  2,0. **Insuficiencia renal:** Debido a la ausencia de experiencia clínica en pacientes con aclaramiento de creatinina  $<$ 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda apixaban en estos pacientes (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades Farmacocinéticas"). **Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). Datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de apixaban aumentan en esta población de pacientes, por lo que apixaban debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y en la FT completa "Propiedades Farmacocinéticas"). **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV):** No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica completa). Los pacientes con creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad  $\geq$  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 Farmacocinéticas" en la FT completa). **Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia:** Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver sección "Contraindicaciones"). El uso concomitante de Eliquis con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Eliquis de otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios. En un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) para apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año). **Uso de agente trombolítico para el tratamiento del ictus isquémico agudo:** Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró apixaban. **Pacientes con prótesis valvulares cardíacas:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Eliquis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Eliquis en este grupo de pacientes.

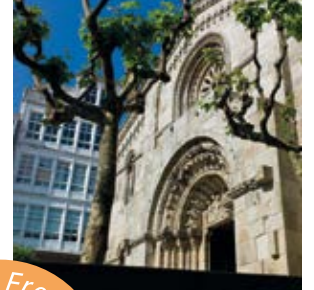
**Cirugía y procedimientos invasivos:** Eliquis debe discontinuarse al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Eliquis debe discontinuarse al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención. El tratamiento con apixaban debe reiniciarse tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia 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 periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Eliquis debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible. **Anestesia espinal/epidural o punción lumbar:** Cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Eliquis. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como 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 secciones "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  $\sim$ 50% en la exposición a apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Cirugía de fractura de cadera:** No se ha estudiado apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda apixaban en estos pacientes. **Parámetros de laboratorio:** Las pruebas de coagulación (p. ej. TP, INR, y TTPa) se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad (ver sección "Propiedades farmacocinéticas" en la FT completa). **Información acerca de los excipientes:** Eliquis contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp:** La administración concomitante de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de apixaban y aumentó 1,6 veces la  $C_{max}$  media de apixaban. No se recomienda el uso de Eliquis en los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los 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, verapamil 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 GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipiridamol, dextrano y sulfipirazona. **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  $\mu$ M) y mostraron un bajo efecto inhibitorio sobre la actividad del CYP2C19 (IC50>20  $\mu$ 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  $\mu$ 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 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](http://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), Croscarmellose sódica, Laurilsulfato de sodio y Estearato de magnesio (E470b). Cubierta pelicular: Lactosa monohidrato, Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171), Triacetina (E1518). Eliquis 2,5 mg: Óxido de hierro amarillo (E172). Eliquis 5 mg: Óxido de hierro rojo (E172). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Eliquis 2,5 mg: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 10, 20, 60 y 168 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 60x1 ó 100x1 comprimidos recubiertos con película. Eliquis 5 mg: Blisteres de Aluminio-PVC/PVdC. Envases con 14, 20, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos con película. Blisteres unidosis perforados de Aluminio-PVC/PVdC con 100x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que sólo estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bristol-Myers Squibb / Pfizer EELG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/11/691/001-013. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 18 de Mayo de 2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre de 2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la oferta del SNS con aportación reducida. Visado de inspección. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** Eliquis 2,5 mg. Envase de 20 comprimidos (C.N. 654803.5): PVL: 19,40 €; PVP: 29,12 €; PVP IVA: 30,29 €. Envase de 60 comprimidos (C.N. 654804.2): PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 605460.4): PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **Eliquis 5 mg.** Envase de 60 comprimidos (C.N. 694840.8): PVL: 58,20 €; PVP: 87,36 €; PVP IVA: 90,86 €. Envase Clínico de 100x1 comprimidos (C.N. 606138.1): PVL: 97 €; PVP: 113,45 €; PVP IVA: 117,99 €. **MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA DEL PRODUCTO ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Si necesita información adicional, diríjase al Servicio de Información Médica de Bristol-Myers Squibb (en nombre de la Alianza Bristol Myers Squibb y Pfizer) a través del teléfono 900 150 160, de la siguiente dirección de correo electrónico: [informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com), o del siguiente enlace: <http://www.globalbmsmedinfo.com/index.aspx>.



# Visitas Guiadas Guided Tours

Coruña • [turismocoruna.com](http://turismocoruna.com)

Visitas tematizadas / caracterizadas  
Themed and landmark tours



- Tour Nocturno Ciudad Vieja
- Torre de Hércules
- Catuxa te descubre A Coruña (infantil/familiar)
- La ciudad de Picasso
- Sir John Moore y A Coruña Romántica
- Palacio Municipal y Plaza de María Pita
- Cementerio de San Amaro
- Tour Nocturno Cidade Vella
- Torre de Hércules
- Catuxa descóbrecbe A Coruña (infantil/familiar)
- A cidade de Picasso
- Sir John Moore e A Coruña Romántica
- Palacio Municipal e Praza de María Pita
- Cemiterio de San Amaro
- Old Quarter Night-time Tour
- Tower of Hercules
- Discovering Corunna with Catuxa (children/families)
- Picasso's Town
- Sir John Moore and the Romantic Corunna
- City Hall and María Pita Square
- San Amaro Cemetery

## Reservas

Oficinas de Información Turística  
Plaza de María Pita  
Torre de Hércules

☎ 981 923 093

## Reservas

Oficinas de Información Turística  
Praza de María Pita  
Torre de Hércules

☎ 981 923 093

## Bookings

Tourist Information Offices  
María Pita Square  
Tower of Hércules

☎ +34 981 923 093

Ilustración Catuxa: Samy Gutiérrez



Ayuntamiento de A Coruña  
Concello da Coruña



Incluido en las guías de la ESC 2012 sobre el manejo de la FA<sup>1\*</sup>

**Eliquis<sup>®</sup>**  
apixaban

**NUEVO**

Para la prevención del ictus en la FANV

Porque cada objetivo importa

**ELIQUIS<sup>®</sup>: superior a warfarina en tres criterios de valoración fundamentales**

**a**

Eficacia **superior** en la prevención del ictus y de la embolia sistémica<sup>2</sup>  
21%RRR<sup>†</sup>,  $p=0,01$

**b**

Perfil de seguridad **más favorable** con menor riesgo de sangrado mayor<sup>2</sup>  
31%RRR,  $p<0,001$

**c**

Eficacia **superior** en la prevención de la muerte por cualquier causa<sup>2</sup>  
11%RRR,  $p=0,047$

**d**

No requiere control del INR<sup>3</sup>

**ELIQUIS<sup>®</sup>: el primer anticoagulante oral que proporciona**

**E**

**TODOS LOS BENEFICIOS ANTERIORES**

§ ELIQUIS<sup>®</sup>: 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).<sup>3</sup>

▼ 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<sup>®</sup> (apixaban).