

GALICIA CLÍNICA

Volumen 76
Número 3
Septiembre 2015



Cando non é preciso
acudir ao centro de saúde

O teu médico pode atenderte por teléfono

Coa mesma calidade e
tempo de sempre

Sen desprazamentos

Consulta telefónica en
atención primaria

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



Dr. Carlos Castiñeira Pombo
Centro de Saúde de Ares



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 Ángeles Castro Iglesias
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Ovidio Fernández Álvarez
Ricardo Fernández Rodríguez
Carlos González Guitián
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Fernando Antonio de la Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
Manuel Noya García
José Domingo Pedreira Andrade
Roberto Pérez Álvarez
Albino Pérez Carnero
Ramón Rabuñal Rey
María del Pilar Rozas Lozano
Pascual Sesma Sánchez
Antonio Torre Carballada

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 Masferrer Serra
Enrique Miguez Rey
Rafael Monte Secades
Julio Montes Santiago
Francisco Luis Lado Lado
Victor Manuel López Mourino
Vicente Lorenzo Zúñiga
Antonio Pose Reino
Isidro Rodríguez López
María Dolores Suárez Sambade

Junta Directiva de la SOGAMI
Presidente: D. Arturo J. González Quintela
Vicepresidente: D^a Elena Fernández Bouza
Secretaría: D^a María Bermúdez Ramos
Tesorero: D. José Antonio Díaz Peromingo

Vocales
A Coruña: D^a Sonia Ruanova Suárez
Ferrol: D^a Carmen Mella Pérez
Santiago: D^a María del Carmen Martínez Rey
Lugo: D^a María José García Pais
Ourense: D. José López Castro
Pontevedra: D. José María de Lis Muñoz
Vigo: D. Martín Rubianes González
Hosp. Comarcal: D. Juan José González Soler
Hosp. Comarcal: D. Paula Pesqueira Fontán
M.I.R.: D. Juan Carlos Piñeiro Fernández
Web Meiga: D. José Álvaro Fernández Rial
Galicia Clínica: D. Fernando De La Iglesia Martínez
Formación: D. Javier de la Fuente Aguado
Sec. Técnica: D. José Carlos Ulloa Abad

Fotografía portada: Yolanda Carbajales
Pinturas murales en el Monasterio de San Xáán de Moraima (Muxía, A Coruña, S. XII).

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

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



Índice

Summary

EDITORIAL

- 104 Galicia Clínica a un click. Punto y seguido**
Galicia Clínica at a click of a button. It is merely the end of the beginning
De la Iglesia F.

ORIGINAL BREVE

- 107 How useful is the ABCD2 TIA score in predicting and preventing stroke?**
¿Sirve la escala ABCD2 del AIT para predecir y prevenir ictus?
Castelo Corral L, Pernas Souto B, Rodríguez Osorio I, Vázquez Vigo R, Vares González M, Ramil Fean I, Cardoso Calo N, Nicolás Miguel R.

ARTÍCULO ESPECIAL

- 113 Sophos: herramienta para medir la producción científica del Servizo Galego de Saúde.**
Sophos: a tool to measure the scientific production of "Servizo Galego de Saúde"
Sobrido Prieto M, Cabana Insua T, González Guitián C, Gutierrez Couto U, Sanmarín Reinoso Y, Pazo Martínez RM, Delgado Rey C, Osorio Calles J, Calvo Ferrer A, Perez Rodriguez U, Cibeira Badía M, Rodríguez Otero C.

CASOS CLÍNICOS

- 117 Antígeno carcinoembrionario elevado con estudio digestivo normal, ¿qué hacer?**
Carcinoembryonic antigen raised with digestive normal study, what to do?
Gargantilla P, Arroyo N, Pintor E, Montero J.
- 119 Cirrose hepática - quem será o culpado?**
Cirrhosis - who is to blame?
Andrade C, Silva R, Correia Pinto J
- 122 Varón de 48 años con diarrea y colestasis**
48 year old male with diarrhea and cholestasis
Jiménez Jurado A, Alonso Claudio J
- 124 Association of autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidence?**
Associação de hepatite autoimune e esclerose múltipla: coincidência?
Mendes Oliveira MS, Pires J, Jorge Saudade R
- 127 Neumonía organizada como forma de presentación de una artritis reumatoide**
Organizing pneumonia as the presenting symptom of rheumatoid arthritis
Temprado V, Manzanedo L, Alonso G, Chamorro A.
- 130 Sarcoma primário da artéria pulmonar – um caso clínico**
Primary Pulmonary Artery Sarcoma – case report
Ribeiro H, Moreira L, Moreira F.

IMÁGENES EN MEDICINA

- 132 Pneumonia Criptogénica Organizante e Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana**
Cryptogenic Organizing Pneumonia and Human Immunodeficiency Virus Infection
Custódio Alves S, Strecht T.
- 133 Múltiples focos de esclerosis ósea redondeados en RX muñeca derecha ¿malignos o benignos?**
Multiple sclerotic foci in right wrist x-ray: malignant or benign?
Gargantilla Mader P, Pintor Holguin E.
- 134 Lesões cutâneas em uma doente com mieloma múltiplo em remissão hematológica**
Cutaneous lesions in a patient with multiple myeloma in hematological remission
Montez AS, Rocha E.
- 135 Exantema máculopapular difuso e diminuição súbita da acuidade visual**
Diffuse maculopapular rash and sudden decrease of visual acuity
Coutinho D, Monteiro S.

ECOS DE SOCIEDAD

- 136 Ecos de sociedad 2015**
Society notes
Bermúdez Ramos M.
- CARTAS AL DIRECTOR**
- 138 Seizures using a nasal decongestant**
Crises comiciais usando um descongestionante nasal
César S, Perdigo S.
- 139 Semmelweis, mártir de la asepsia**
Smmelweis, martyr aseptic
Gargantilla Madera P, Arroyo Pardo N, Pintor Holguin E.

Galicia Clínica a un click. Punto y seguido

Galicia Clinica at a click of a button.

It is merely the end of the beginning

Fernando de la Iglesia

Director de Galicia Clínica 2012-2015

1929, 2007, 2015. En la vida de cada persona hay fechas especialmente señaladas, muchas veces vividas sin tener conciencia en dicho momento que serán determinantes. En la historia de una revista también hay fechas clave.

1929, 15 de Abril, el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano publica el número 1 del año 1 de Galicia Clínica, revista científica e informativa, según reza en su primera página. En su primer editorial, *Nuestros propósitos*, señalan dos: poner de relieve la actividad científica realizada en Galicia, y contribuir al desarrollo de organizaciones de previsión que mejoraran la situación de los profesionales y sus familias. Se distribuía gratuitamente entre los médicos gallegos, aspirando "a que esta publicación, individualmente de todos, llegue a ser colectivamente el órgano de los médicos de Galicia". Aurelio Gutiérrez Moyano fue responsable de que se editara ininterrumpidamente, incluso durante los años de la Guerra Civil hasta 1985. La 2ª etapa de la revista la dirige su hijo, el Dr. Luis Gutiérrez Moyano hasta 1994 en que toma el relevo el Dr. José Domingo Pedreira finalizando esta tercera etapa en 1996.

2007, 20 de Febrero. La familia Gutiérrez Moyano cede a la Sociedad Gallega de Medicina Interna la marca y derechos derivados de la misma para relanzar la revista. 2007, 11 de Octubre. SOGAMI solicitó y consiguió dicho registro de marca nacional *Galicia Clínica*, con el número 2757561/6, convirtiéndose en la revista oficial de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. El acuerdo incluyó la cesión de todo el fondo editorial de la revista. 2008, Noviembre. Se reinicia la publicación de Galicia Clínica coincidiendo con el XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna y la XXV Reunión de la SOGAMI, incluyendo sus comunicaciones científicas.

2015, Septiembre. Gracias al convenio de colaboración firmado por la Sociedad con la Fundación

Pedro Barrié de la Maza en Diciembre de 2011 se finaliza el proyecto de digitalización, indización e incorporación a una base de datos de gestión electrónica documental de los fondos editoriales de la revista. El objetivo era salvaguardar, conservar y difundir este patrimonio gallego facilitando el acceso a los profesionales de la salud y a los ciudadanos en general a unos fondos únicos y en unas condiciones más favorables, mediante el empleo de las últimas innovaciones tecnológicas. Ahora **toda Galicia Clínica está a un click de ratón, accesible** para cualquiera a través de la web.

Esta consecución es fruto de aunar muchas voluntades y esfuerzos; desde aquí nuestro sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que han tenido que ver de una u otra manera con todo lo que significa desde su origen Galicia Clínica. Intentar nombrar a todos es insensato, pero no mencionar algunos sería una ofensa. Todo aquel que injustamente no se vea reflejado sepa que no es por mala fe, sino probablemente por una limitación neuronal escrita en mi mapa cromosómico. Lo sé, no disminuye mi responsabilidad pero aligera mi conciencia. Kika, Diego, Richard, Héctor, Fernando, Moncho, Ricardo, Julio, Emilio, Arturo, **¡¡¡muchísimas GRACIAS!!!**

De esta forma Galicia Clínica nos ayudará a conocer mejor nuestro pasado, el pasado de la medicina, a comprender el presente y afrontar el futuro, de la medicina y de medicina interna. Futuro, que continuará precisando de *médicos con visión global de la persona enferma*, como afirma el eslogan de la SEMI, de médicos que *viven la enfermedad junto al enfermo, interponiéndose entre él y la dolencia*, como afirmaban los pioneros de la escuela médica antropológica, de médicos para quienes *es más importante conocer al paciente afectado por la dolencia que conocer la dolencia que afecta al paciente*, como sostenía William Osler, de médicos para quienes *la práctica de la medicina es*

*“desde aquí nuestro sincero agradecimiento
a todas las personas e instituciones
que han tenido que ver de una u otra manera
con todo lo que significa desde su origen
Galicia Clínica”*

*un arte basado en la ciencia, y afrontan su trabajo con 3 premisas: a) **eficacia** para resolver los problemas de salud de pacientes no seleccionados sin fragmentación y con visión global y ética, b) **seguridad de los enfermos**, evitando iatrogenia, interacciones, basándose en el principio hipocrático de *primun non nocere*, y c) **eficiencia** a la hora de tomar decisiones con el compromiso de evitar pruebas y procedimientos superfluos, de optar por las opciones más baratas en caso de igual calidad, o por las de mayor evidencia científica en caso de igual coste. Además el internista debe afrontar su profesión como un optimista de Wiston Churchill: *un optimista ve una oportunidad en toda calamidad, un pesimista ve una calamidad en toda oportunidad.**

Galicia Clínica, decía, es futuro. El futuro trae nuevas circunstancias que precisan modificaciones, adaptaciones y cambios. Galicia Clínica cambia de equipo directivo con el irrenunciable objetivo de pervivencia y mejora. El equipo entrante, que llega cargado de ilusión y motivación, se enfrenta al reto de mantener la revista en formato digital y buscar fuentes de financiación si no queremos perder *la amigabilidad del papel* para el lector, ampliar su presencia en las bases bibliográficas más utilizadas, para posteriormente adquirir (el probablemente hipervalorado) factor de impacto, de aumentar progresivamente los contenidos en inglés y quizá, en un futuro, ser bilingüe o publicarse solo en inglés. Estamos seguros que el esfuerzo y la aportación de José López Castro, Ricardo Fernández Rodríguez y Manuel Fernández Muínelo impulsará el *crecimiento* de nuestra revista.

El equipo saliente lo hace con satisfacción, sombras y agradecimientos. Satisfacción por haber conseguido mantener la publicación de los 4 números ordinarios anuales y 2 suplementos en nuestra etapa, con superávit económico en tiempos especialmente difíciles. Satisfacción por el número total

de trabajos recibidos, incluyendo un ligero incremento de los publicados en inglés y aumento de los recibidos desde fuera de Galicia. Se desestimó la publicación de un 40% de los evaluados. Sombras como el porcentaje de artículos originales, la escasez de artículos remitidos por residentes de medicina interna gallegos, escasa participación de otras especialidades médicas o de otras instituciones sanitarias.

Agradecimiento profundo en primer lugar a los miembros de la Sociedad Gallega de Medicina Interna por haber confiado en este equipo saliente durante este tiempo, agradecimiento a Carlos Ulloa, secretario técnico y memoria viva de nuestra sociedad, a todas las personas de las distintas entidades y empresas responsables de patrocinios y anuncios en la revista, a Javier de Rubine, a Manuel, Vanesa y demás miembros de Lugonet, ... Agradecimiento con mayúsculas a todos los autores que confían en nuestra revista para publicar sus trabajos científicos, especialmente a aquellos a quienes se los rechazamos. Sepan que ha sido con el sincero deseo de contar en el futuro con otras aportaciones que finalmente se acepten para su publicación. Gracias a todos.

Galicia Clínica. Punto y seguido.

“el equipo entrante, que llega cargado de ilusión y motivación, se enfrenta al reto de mantener la revista en formato digital y buscar fuentes de financiación si no queremos perder la amigabilidad del papel para el lector”

"Estudio sobre el tratamiento y la supervivencia en pacientes con FA hospitalizados en los servicios de Medicina Interna de los hospitales gallegos: TUSGAFAS".

(pincha aquí para +info)

Aquellas personas interesadas en participar contactar por e-mail con el Dr Cerqueiro (HULA): jose.manuel.cerqueiro.gonzalez@sergas.es

"Evolución Clínica y Factores de Riesgo asociados a Recurrencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa no Provocada: Estudio prospectivo y multicéntrico en Servicios de Medicina Interna de Galicia. Proyecto ETVGA"

(pincha aquí para +info)

Aquellas personas interesadas en participar contactar con Dra Pombo (HULA): beatriz.pombo.vide@sergas.es

■ NOTICIAS Y GESTIÓN DE LA SOCIEDAD

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



XXV ANIVERSARIO
SOGAMI

La Medicina Interna
como modelo de práctica clínica



PubMed



■ NOTICIAS MÁS LEÍDAS

- › Actitud ante pacientes con dilipemia
- › Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso
- › MEIGA (Medicina Interna de Galicia)
- › ¿Qué hacer cuando persiste infección por Helicobacter Pylori después de una pauta de erradicación?. Preguntas Clínicas y Evidencias en Medicina Interna.
- › HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO: ¿CONTROVERSIA O CONSENSO?.

■ PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN RÁPIDA

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

■ BANCO DE PREGUNTAS TEST EN MEDICINA INTERNA

acceso contenidos ›

■ AFORISMOS EN EPOC-IC

Grupo de trabajo EPOC-IC de la SOGAMI

acceso contenidos ›

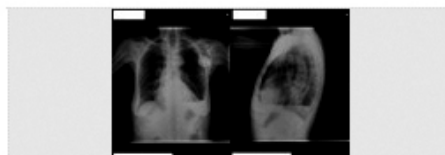
■ PREGUNTAS CLÍNICAS EN M.INTERNA

acceso contenidos ›

GUÍAS DE LA SOGAMI

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

■ CASO DEL MES: SEPTIEMBRE



Casos anteriores ›

Nuevo

■ REUNIONES CIENTÍFICAS

- › Seminario de bioética organizado desde el Instituto Auriensis de Bioética: "CONFIDENCIALIDAD Y SECRETO PROFESIONAL en la asistencia sanitaria" Ourense, 21 octubre 2015



**GALICIA
CLÍNICA**
la revista

■ BOLETIN

06/07/2015 - Estudio sobre el tratamiento y la supervivencia en pacientes con FA hospitalizados en los servicios de Medicina Interna de los hospitales gallegos: TUSGAFAS

■ EDITORIALES

■ REVISIONES CLÍNICAS

■ A PROPÓSITO DE UN CASO

■ ESCALAS EN M. INTERNA

■ MEDICINA E HISTORIA



Tuberculosis: la trágica asesina de la "Generación doliente" gallega*
Julio Montes Santiago.

How useful is the ABCD2 TIA score in predicting and preventing stroke?

¿Sirve la escala ABCD2 del AIT para predecir y prevenir Ictus?

Laura Castelo Corral, Berta Pernas Souto, Iria Rodríguez Osorio, Rocío Vázquez Vigo, María Vares González, Ignacio Ramil Fean, Noelia Cardoso Calo, Ricardo Nicolás Miguel

Unidad de Corta Estancia Médica. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. SERGAS. A Coruña.

Abstract

Background and objectives: Independent validations of the ABCD2 score used to predict stroke development have reported conflicting results, and besides expert opinion as to proper diagnostic approach and best treatment differs widely. A model predictive power can be modified by the concomitant use of effective diagnostic and pharmacological treatments. We aimed to determine the predictive power of the ABCD2 score while simultaneously providing patients with current urgent recommended treatments and recording their early and long term health outcomes.

Methods: Data were retrospectively collected from all the patients presenting with a TIA for a whole year and were followed for another whole year. Physicians completed data forms with the ABCD2 score when patients arrived at the emergency department (ED). We calculated sensitivity, specificity for predicting stroke at 7 and 30 days after visiting the ED using the high-risk cutpoint of an ABCD2 score ≥ 4 . Univariate Cox proportional hazards regression modelling was performed for ABCD2 score to estimate the hazard ratios relative to the low-risk category and to assess the effect of the individual components of the ABCD2 score and other potential risk factors to predict stroke development.

Results: We enrolled 172 patients (mean age 71 yr, 51 % women) with a new incident diagnosis of TIA. The mean (SD) ABCD2 score was 4.2 (1.4). There were 7 new TIA, 17 non fatal strokes and 3 fatal strokes. In-hospital mortality was 1.7% and 8.7% during the 1 year follow up. An ABCD2 score of ≥ 4 had a sensitivity of 88% and 82 % for a stroke at 7 and 30 days respectively, a poor specificity of 30%. Negative predictive value at 7 days was 98%. ABCD2 score ≥ 4 had no significant predictive value for stroke within 7 days (hazard ratio [HR], 3.49; 95%CI, 0.42 to 27.93) and 30 days (HR, 1.97; 95%CI, 0.43 to 9.13) of the event. Only diabetes predicted an increased likelihood of stroke over the first week (HR, 5.47; 95%CI 1.43 to 20.95) and over the first month (HR, 3.60; 95%CI 1.08 to 12).

Conclusions: An ABCD2 score of < 4 has a good negative predictive value (98%) for stroke development within the first 7 days. However, the low positive predictive value of the ABCD2 score fails to predict with a high level of confidence the future occurrence of a stroke. It was only being diabetic that was significantly related to the probability of stroke development. TIA probably justifies early accurate identification of the underlying TIA etiology for nearly all presentations. We recommend adding a systematic Brain CT, carotid ultrasound and ECG within 24 hours while concomitantly starting urgent treatment.

Key words. Transient ischemic attack. Stroke. ABCD2 score. Emergency management

Resumen

Introducción y objetivo: Las validaciones de la escala ABCD2 para predecir un Ictus después de un AIT han sido contradictorias y la opinión de los expertos sobre cual es mejor método de diagnóstico y tratamiento son muy variables. Además el poder predictivo de las escalas puede variar mucho si al mismo tiempo se usan procesos diagnósticos y terapéuticos efectivos en variar el curso de la enfermedad. Nuestro objetivo es evaluar el poder predictivo real de la escala ABCD2 cuando al mismo tiempo a los pacientes se les somete a métodos diagnósticos adecuados y tratamientos efectivos urgentes.

Metodología: Se recogieron de manera retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de AIT que acudieron a un hospital terciario durante un año y fueron seguidos prospectivamente durante 1 año. Los datos de la escala ABCD2 fueron los que presentaban al momento de llegada a urgencias. Calculamos cual era la sensibilidad, especificidad y poder discriminatorio de una puntuación ≥ 4 para predecir la aparición de un Ictus a los 7 y 30 días. Se aplicó un modelo de regresión univariante de Cox a la escala ABCD2 para estimar el cociente de riesgo relativo a la categoría de bajo riesgo y valorar la capacidad predictiva de ictus de sus componentes individuales y de otros potenciales predictores de riesgo.

Resultados: Incluimos 172 pacientes (edad media 71 años, 51% mujeres) con un nuevo diagnóstico de AIT. La puntuación media de la escala ABCD2 fue de 4.2 ± 1.4 . Se produjeron 7 nuevos AIT, 17 Ictus no fatales y 3 Ictus fatales durante el seguimiento. La mortalidad intrahospitalaria fue del 1.7% y la total durante el seguimiento de 1 año del 8.7 %. Una puntuación en la escala de ABCD2 de ≥ 4 tenía una sensibilidad del 88% y del 82% para predecir un Ictus a los 7 y 30 días respectivamente, con una pobre especificidad del 30%. El valor predictivo negativo a 7 días fue del 98%. Una puntuación ABCD2 ≥ 4 no tuvo valor predictivo significativo de Ictus a los 7 días (hazard ratio [HR], 3.49; 95%CI, 0.42 to 27.93) ni a 30 días (HR, 1.97; 95%CI, 0.43 to 9.13). Como componente individual, solo la diabetes predijo la probabilidad de desarrollar un Ictus en la primera semana (HR, 5.47; 95%CI 1.43 to 20.95) y durante el primer mes (HR, 3.60; 95%CI 1.08 to 12).

Conclusiones: Un ABCD2 < 4 tiene un buen valor predictivo negativo (98%) para descartar el desarrollo de un Ictus en los próximos 7 días. Sin embargo, su bajo valor predictivo positivo no permite predecir con seguridad el desarrollo de un Ictus. Solo la variable diabetes de la escala se asoció con una probabilidad relevante de tener un Ictus. Probablemente cualquier tipo de presentación de AIT justifica la búsqueda rápida de la etiología subyacente. Consideramos que en el AIT, independientemente de la escala ABCD2, se debe realizar en menos de 24 horas un TAC cerebral, ECG, e imagen de carótida, mientras al mismo tiempo se inicia tratamiento preventivo urgente.

Palabras clave. Ataque isquémico transitorio. Ictus. Escala ABCD2. Manejo urgente.

Introduction

When a stroke develops it is necessary to administer treatment within the first few hours in order to prevent catastrophic consequences. The majority of strokes develop without previous warning. However, up to 20% of strokes can be preceded by the occurrence of a warning TIA¹.

When a TIA occurs, in most cases it does not develop into a stroke, however 1 in 10 TIA will develop a stroke within the first 90 days. Fifty percent of these subsequent strokes occur in the first 7 days and 50% of those strokes develop within the first 48 hours.

The ability to predict that a TIA will develop into a stroke would

Correspondencia: laura.castelo.corral@gmail.com

Como citar este artículo: Castelo Corral L, Pernas Souto B, Rodríguez Osorio I, Vázquez Vigo R, Vares González M, Ramil Fean I, Cardoso Calo N, Nicolás Miguel R. How useful is the ABCD2 TIA score in predicting and preventing stroke?. Galicia Clin 2015; 76 (3): 107-111

Recibido: 10/06/2015; Aceptado: 13/08/2015

Table 1. ABCD2 score

Value		Score
Age	≥ 60 years	1
Blood pressure	Systolic blood pressure > 140 mm Hg or diastolic blood pressure > 90 mm Hg	1
Clinical symptoms	Unilateral weakness	2
	Speech disturbance without weakness	1
Duration of symptoms	60 minutes	2
	10-59 minutes	1
Diabetes	Oral medication or insulin	1

Table 2. Characteristics of the 172 patients enrolled in the study

Characteristic	No. (%) of patients*
Age, yr, mean (SD)	71.5 (13.8)
Male	84 (48.8)
Current smoking	18 (11.3)
Hypertension	105 (61)
Diabetes	40 (23.3)
Hypercholesterolemia	58 (33.9)
Known atrial fibrillation	21 (12.2)
Coronary heart disease	13 (7.8)
Peripheral artery disease	9 (5.3)
Previous TIA (> 15 days)	9 (5.2)
Previous ischemic stroke	28 (16.4)

*Unless otherwise indicated.

Table 3. Individual components of the ABCD2 score

Components of ABCD2 score	No. (%) of patients
Age ≥ 60 years	143 (83)
SBP ≥ 140 or DBP ≥ 90	133 (77)
Unilateral weakness	90(52)
Speech disturbance without weakness	36 (21)
Duration of symptoms:	
≥ 60 min	67 (39)
10-59 min	37 (21)
< 10 min	47 (27)
History of diabetes	40 (23)

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure.

Table 4. Seven-day, 30-day and 365-day cumulative incidence of ischemic stroke, stratified by ABCD2 score

ABCD2	No. (%) of patients	7d Rate*	30d Rate*	365d Rate*
		No. (%)	No. (%)	No. (%)
0	--	--	--	--
1	5 (2,9)	0	1 (20)	1 (20)
2	13 (7,6)	0	0	0
3	33 (19,2)	1 (3)	1 (3)	2 (6)
4	39 (22,7)	4 (10)	4 (10)	5 (12,8)
5	53 (30,8)	2 (3,8)	3 (5,7)	8 (15,1)
6	19 (11)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)
7	10 (5,8)	1 (10)	1 (10)	2 (20)
Total	172 (100)	9 (5,2)	11 (6,4)	20 (11,6)

*Rate: cumulative incidence rate

allow detailed diagnostic studies to find its etiology, administer intense treatment in order to prevent a stroke, or to keep the patient under close observation so that immediate treatment can be provided in case of stroke development².

Of the various scales used to predict the transformation of a TIA into a stroke, the most frequently used is the ABCD2. According to the score obtained from this scale, some medical societies recommend either admitting the patient to the hospital or directing them to an out-patient clinic as well as types of diagnostic methods and treatments to be used³⁻⁷.

However, in the last few years, multiple studies have been published that contradict the validity of the ABCD2 scale⁸⁻¹¹. It is possible that the conclusions obtained from large populations of patients cannot be used for the individual management of the approximately one hundred of patients that come yearly to the general hospital with TIA. Furthermore, model predictive power can be modified by the concomitant use of effective diagnostic and pharmacological treatments.

We aimed to determine the predictive power of the ABCD2 score while simultaneously providing them with current urgent recommended treatments recording their early and long term health outcomes. We studied clinical, imaging and treatment variables in all TIA admitted patients during one year at a general hospital which serves to a population of about 500, 000 inhabitants.

Material and methods

A retrospective longitudinal cohort study was performed. All patients who were admitted at A Coruña University Hospital with a TIA diagnosis during the year 2008 were included. TIA was defined by the WHO time-based criteria. Patient follow-up was carried out until June 2010 by means of electronic medical history and phone calls to register new stroke episodes and death.

The following variables were recorded: age, sex, smoking history, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, previous cardiac disease, previous cerebrovascular disease, and diagnostic delay time (or the amount of time between the appearance symptoms until arrival to the emergency department [ED]).

ABCD2 score (Table 1) was calculated in all patients upon arrival at the ED using data collected on electronic and paper medical records. Additional potential risk predictors were collected: hemiparesis (weakness of the entire left or right side of the body), crescendo TIA (≥ 2 TIA episodes in the last 15 days), suspected cardioembolic stroke at the ED (when previously unknown arrhythmia and/ or heart murmur was detected or if the patient had an already known cardioembolic source) and symptomatic carotid artery stenosis (CAS) ≥ 70%.

Statistical analyses. Patients were stratified into 2 groups according to their ABCD2 score. Risk categories were defined based on the distribution of end points in our population. Sensitivities and specificities of prediction were determined at the cutoff of the score. Kaplan-Meier analysis was used to estimate the stroke-free survival. Univariate Cox proportional

Tabla 5. Accuracy parameters for predicting the 7-day, 30-day and 365-day risk of stroke after a TIA using a cutoff of 4 for dichotomization

	Sensitivity %(95% CI)	Specificity %(95% CI)	PPV %(95% CI)	NPV %(95% CI)
7-day	88.89 (50.67-99.42)	30.86 (23.98-38.67)	6.67 (3.13-13.13)	98.04 (88.21-99.90)
30-day	81.82 (47.75-96.79)	30.63 (23.72-38.48)	7.5 (3.70-14.15)	96.08 (85.41-99.32)
365-day	85 (61.14-96.04)	31.79 (24.59-39.93)	14.17 (8.71-21.99)	94.12 (82.77-98.47)

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

hazards regression modelling was performed for ABCD2 score to estimate the hazard ratios relative to the low-risk category and to assess the effect of the individual components of the ABCD2 score and other potential risk factors during 7 days, 30 days, and 365 days after TIA. A sample size ≥ 158 will make it possible to detect as significant, in a Cox regression model, a relative risk of 3.5 or more with a prevalence of exposure to an ABCD2 score ≥ 4 of 70% and a censored data percentage of 85% (Security: 95%; Statistical power: 80%). Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS 18.0, Chicago, Illinois, USA) was used for statistical analysis.

Results

During the study period, 172 patients diagnosed with TIA were admitted to our hospital. Characteristics of these patients are shown in table 2. Diagnostic delay time was 6.3 (0.1 – 48) hours. Thirty patients (17%) had crescendo TIA. Forty-seven patients (28%) were suspected of having cardioembolism. Atrial fibrillation or flutter was detected at the ED in 38 patients (22%). Carotid duplex ultrasonography was performed on 139 patients (81%) with the following results: 43 no alterations, 89 carotid atherosclerosis without stenosis or stenosis $< 70\%$, and 9 carotid atherosclerosis with stenosis $\geq 70\%$.

At the end of the follow-up period, 24 patients (14%) had an ischemic stroke (3 fatal strokes), 12 (7%) experienced a recurrent TIA, and 21 (12%) died (4 deaths from cardiovascular diseases). Hospital mortality rate was 1.7%. Nine patients had an ischemic stroke within 7 days of the index TIA, 2 more within 30 days and 9 more within 365 days. There was no hemorrhagic stroke.

Individual components of the ABCD2 score are indicated in Table 3. Mean score (SD) was 4.2 (1.4). Table 4 shows the 7-day, 30-day and 365-day cumulative incidence of ischemic stroke, stratified by ABCD2 score. Patients were stratified into 2 groups: low risk (0-3) and high risk (4-7). There were no statistically significant differences in stroke-free survival between the two groups (p 0.189) (Figure 1). Accuracy parameters for predicting the 7-day, 30-day and 365-day stroke risk using cutoff of 4 are depicted in Table 5. ABCD2 score ≥ 4 had no significant predictive value for stroke within 7 days (hazard ratio [HR], 3.49; 95%CI, 0.42 to 27.93), 30 days (HR, 1.97; 95%CI, 0.43 to 9.13) and 365 days (HR, 2.29; 95%CI, 0.67 to 7.86) of the event (Table 6). Thirteen percent of all

strokes within 7 days (1 of 9 patients), 18% of strokes within 30 days (2 of 11 patients), and 15% of strokes within 1 year (3 of 20 patients) occurred in patients with ABCD2 scores < 4 . Individual components of the ABCD2 score and other potential risk factors were then analysed to assess if they could help identify patients with TIA who had strokes (Table 7). Only diabetes predicted an increased likelihood of stroke over the first week (HR, 5.47; 95%CI 1.43 to 20.95) and over the first month (HR, 3.60; 95%CI 1.08 to 12).

Discussion

In general, the use of a score ≥ 4 to predict stroke development and adjust the treatment of patients with TIA during the first hours was not useful. It was only being diabetic that was significantly related to the probability of stroke development. After our study was done a post hoc analysis of the SOS_TIA registry showed that patients with TIA with ABCD2 < 4 have similar 90-day stroke risk as patients with TIA with ABCD2 ≥ 4 ¹².

The addition of diabetes to the ABCD2 score is justified because it is an independent risk factor with high predictive power and in our study it was the only factor associated

Figure 1. Kaplan-Meier curves of patients surviving free from stroke from time of presenting TIA stratified according to ABCD2 score

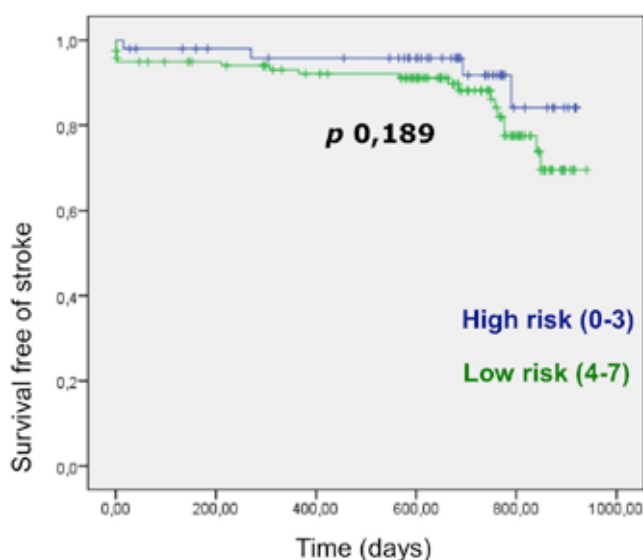


Tabla 6. Survival free of subsequent stroke after incident TIA stratified by ABCD2 score (0-3 vs 4-7)

Variable	Total (n)	7 Days			30 Days			365 Days		
		Events (n)	Rate* (%)	HR (95%CI)	Events (n)	Rate* (%)	HR (95%CI)	Events (n)	Rate* (%)	HR (95%CI)
ABCD2 1-3	51	1	2	1.0 (reference)	2	3,9	1.0 (reference)	3	5.9	1.0
ABCD2 ≥ 4	121	8	6.6	3,49 (0.42-7.93)	9	7,4	1,97 (0.43-9.13)	17	14,1	2.29 (0.67-7.86)

with the risk of stroke development within 7 or 30 days. The presence of significant carotid stenosis as well as a possible cardioembolic etiology were also measured as factors that could produce a stroke, but neither was associated with the risk of a stroke within 7 or 30 days in our cohort.

A relevant finding of our study is that an ABCD2 score of < 4 has a good negative predictive value (98%) for stroke development within the first 7 days. In this study, only 2% of the patients with an ABCD2 score of < 4 developed a stroke within the first 7 days.

One limitation of our study was that the patients were included retrospectively, however a large part of the follow-up was prospective. Although the study was retrospective, the variables included, age, blood pressure, and diabetes, are objective in nature and not susceptible to error of adjudication. However, clinical symptoms being subjective can be a source of bias. The low number of stroke recurrences in our study could be a limitation to its statistical power. The stroke recurrence within 30 days and one year (6.4% y 11.6% respectively) in this study is less than that described in other studies. In the Rochester Registry, the accumulated risk of stroke within 30 days was 14% and 23% within one year³. In other inter-

national studies, the stroke recurrence within 7 days varies between 4% and 12%. The early stroke rate within 7 days in our population is 5% which is similar to that described in other Spanish cohort studies¹³.

The low risk of stroke development from TIA in our study could be due to the fact that the majority of patients received early treatment with anti-platelets/anticoagulation and vascular risk factor control¹⁴. In fact, medical literature shows that the lowest risks were seen in emergency department studies and the highest risks were seen in population-based studies without urgent treatment (0.9% vs 11%) at 7 days after admission to the hospital¹⁵.

One strength of our study is that it represents the real world progression of all of the TIA patients who came to the general hospital within one year as it is modified by the simultaneous and immediate decisions the internist on call has to apply. In medical literature there are as many studies in favor of the predictive value of the ABCD2 as there are against it. It is important to know that when the ABCD2 scale was used prospectively to validate its usefulness with 2056 patients with TIA, it was also inaccurate at any cut-point as a predictor of an imminent stroke. Furthermore, an ABCD2 score cut-point

Tabla 7. Survival free of subsequent stroke after incident TIA stratified by components of the ABCD2 score and other potential risk factors.

Variable	Total (n)	7 Days			30 Days			365 Days		
		Events (n)	Rate* (%)	HR (95%CI)	Events (n)	Rate* (%)	HR (95%CI)	Events (n)	Rate* (%)	HR (95%CI)
Age ≥60 years	143	7	4.9	0.81 (0.17-3.94)	8	5.6	0.62 (0.16-2.36)	17	11,9	1.26 (0,36-4,33)
SBP ≥140 or DBP ≥90	133	7	5.3	0.97 (0.20-4.69)	9	6.8	1.25 (0.27-5.78)	18	13.5	2.3 (0.53-9.97)
Unilateral weakness	90	4	4.4	1.68 (0.31-9.15)	5	5.6	1.39 (0.33-5.84)	11	12.2	1.66 (0.57-4.87)
Duration ≥ 60 min	67	2	3	0.35 (0.07-1.67)	2	3	0.35 (0.07-1.67)	4	6	0.40 (1.13-1.23)
Diabetes	40	5	12.5	5.47 (1.43-0.95)	5	12.5	3.60 (1.08-12)	7	17.5	1.97 (0.74-5.21)
Crescendo TIA	30	3	10	2.56 (0.64-0.27)	3	10	1.99 (0.53-7.51)	5	16.7	1.87 (0.67-5.21)
Hemiparesis	35	3	8.6	2.37 (0.57-9.9)	3	8.6	1.7 (0.44-6.56)	8	22.9	2.51 (0.97-6.47)
Cardioembolic stroke	47	0	0	0.03 (0-24.94)	0	0	0.03 (0.00-2.86)	3	6.4	0.37 (0.09-1.6)
CAS ≥ 70%	9	1	11.1	0.29 (0.34-2.57)	1	11.1	0.36 (0.04-3.04)			

*Cumulative incidence rate. Abbreviations: CAS, symptomatic carotid artery stenosis

of more than 2 that is recommended by the American Heart Association was also nonspecific¹⁰.

Years later, researchers added MRI data concerning DWI lesions to the ABCD2 scale. If the patient scores low on the ABCD2 scale but there are DWI lesions present in the MRI, the patients' real stroke risk will be high. Vice versa, if the patient scores high on the ABCD2 scale but there are no DWI lesions present in the MRI, the patients' real stroke risk will be low¹⁶. The scale does not include the presence of atrial fibrillation, which is the cause of 25% of strokes. In these patients, anticoagulants and heart rate control are necessary and atrial fibrillation itself will determine the type of treatment.

The scale does not correlate with the presence of CAS, thus it is necessary to determine the presence or lack thereof of CAS with imaging techniques, such as ultrasound and CT angiography. In fact a recent study shows that advanced age is the best predictor of the presence of CAS, suggesting that age should be the criteria for performing a carotid ultrasound¹⁷. Since the presence of atrial fibrillation and CAS are important risk factors for the development of a stroke, their absence from the ABCD2 scale may diminish its predictive power.

From the point of view of the internist attending to these patients during the first days, the current application of the ABCD2 scale does not change the diagnostic process nor the way the patient should be treated. These risk factors are very prevalent in the population of patients presenting with TIA. In fact, in our case 22% of the patients had atrial fibrillation and 5% had significant carotid artery stenosis.

Some medical societies recommend hospital admission in the case of high ABCD2 scores. The decision of hospital admission in a patient with TIA based on an ABCD2 score is not justified in our population since it was not a good predictor of early stroke development. Patients with motor weakness and language dysfunction most likely have an ischemic etiology and thus may have a higher risk. In accordance with the results of our study, we believe it is important to perform an early clinical evaluation that includes a brain CT scan, arrhythmia detection and carotid ultrasound. Such an evaluation does not warrant patient admission to a standard ward as it can be performed in Acute Observation Units or in ambulatory clinics.

Although the scale does not change the acute management of a patient having suffered from TIA, it does warrant that the patient is made aware of the increased possibility of a stroke in the future. Thus, a TIA diagnosis should serve to educate the patient to return to the hospital immediately should the symptoms recur. Those patients diagnosed with recurring TIA in the form of a stroke, should be admitted directly to the CT scan room upon arrival at the hospital so that they can be immediately treated with a catheter or tPA¹⁸.

It is always difficult to make prognoses in medicine. It continues to be difficult to predict which TIA will develop into a stroke. However, it is possible to prevent many TIA from developing into strokes. Assuming we could diagnose and treat patients very soon after TIA has occurred, data in the EXPRESS study suggest that we might prevent 80 % of strokes. In our

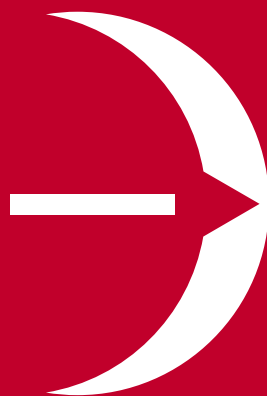
study, with immediate treatment of TIA with antiplatelets/ anticoagulants, blood pressure control, and statins, 90% did not develop a stroke. However, for the 10% of patients who do return with a stroke, the knowledge of previously having a TIA enables them to be immediately treated with the new techniques of catheter intervention which have recently been demonstrated to be very effective.

References

1. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002;347:1713-1716.
2. Nguyen-Huynh MN, Johnston SC. Is hospitalization after TIA cost-effective on the basis of treatment with tPA? *Neurology* 2005;65:1799-1801.
3. Fothergill A, Christianson TJH, Brown RD, Rabinstein AA. Validation and refinement of the ABCD2 score: a population-based analysis. *Stroke* 2009;40:2669-2673.
4. Purroy F, Solé A, Oró M, Quilez-Martínez A, Llobet C, Sanahuja-Montesinos J et al. Estudio de las implicaciones pronósticas del paciente con ataque isquémico transitorio antes de la implantación de un proceso consensuado de tratamiento en la región sanitaria de Lleida. *Rev Neurol* 2010;50:77-83.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Albers MJ, Chaturvedi S, Feldmann E et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular surgery and anesthesia; Council on Cardiovascular radiology and intervention; Council on Cardiovascular nursing; and the Interdisciplinary Council on peripheral vascular disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-2293.
6. Giles MF, Rothwell PM. Systematic review and pooled analysis of published and unpublished validations of the ABCD and ABCD2 transient ischemic attack risk scores. *Stroke* 2010;41:667-673.
7. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischemic attack. *Lancet* 2007;369:283-82.
8. Chandratheva A, Geraghty OC, Luengo-Fernández R, Rothwell PM. ABCD2 Score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack. *Stroke* 2010;41:851-856
9. Hill MD. ACP Journal Club: Review: a dichotomized ABCD2 score has limited ability to predict stroke risk \leq 90 days after TIA. *Ann Intern Med* 2013;152:JC12.
10. Perry JJ, Sharma M, Sivilotti MLA, Sutherland J, Symington C, Worster A et al. Prospective validation of the ABCD2 score for patients in the emergency department with transient ischemic attack. *CMAJ* 2011;183:1137-1145.
11. Sanders LM, Srikanth VK, Blacker DJ, Jolley DJ, Cooper KA, Phan TG. Performance of the ABCD2 score for stroke risk post TIA. Metaanalysis and probability modeling. *Neurology* 2012;79:971-980.
12. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée PC. Patients with transient ischemic attack with ABCD2 < 4 can have similar 90-day stroke risk as patients with transient ischemic attack with ABCD2 \geq 4. *Stroke* 2012;43:863-865.
13. Purroy F, Piñol-Ripoll G, Quilez A, Sanahuja J, Brieva L, Suarez I. Validación de las escalas ABCD1 y ABCD2 en el registro de pacientes con ataque isquémico transitorio de Lleida (REGITEL). *Med Clin (Barc)* 2010;135:351-356.
14. Vazquez A, Frade AM, Paz M, Calvo R. Características clínicas y consumo de recursos en pacientes ingresados y diagnosticados de accidente isquémico transitorio (AIT). *Galicia Clin* 2013; 74(3): 107-110.
15. Stead LG, Suravaram S, Bellolio MF, Et al. An assessment of the incremental value of the ABCD2 score in the emergency department evaluation of TIA. *Ann Emerg Med* 2011; 57 (1): 46-51.
16. Giles MF, Albers GW, Amarenco P et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology* 2011; 77 (13): 1222-8.
17. Mannu CS, Kya MM, Bettencourt-Silva JH et al. Age but not ABCD score predicts any level of carotid stenosis in either symptomatic or asymptomatic site in TIA. *Int J Clin Pract* 2015. Doi: 10.1111/ijcp.12637.
18. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion Imaging Selection. *N Engl J Med.* 2015; 372 (11): 1009-18.

Acknowledgments: we thank Seoane T. from La Coruña University Hospital Epidemiology Unit for assistance with statistical analysis and Nasiek L. for improving the English in the manuscript.

**Fundación
Barrié de la Maza**



PROGRAMA DIANA FUNDACIÓN BARRIÉ - USC

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

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

Financiado íntegramente por la Fundación Barrié con 1.300.000 €

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

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

- Cáncer
- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades psiquiátricas
- Enfermedades cardiovasculares



Fundación Barrié

AL SERVICIO DE GALICIA PARA EL MUNDO

Sophos: herramienta para medir la producción científica del Servicio Galego de Saúde.

Sophos: a tool to measure the scientific production of "Servizo Galego de Saúde"

Sobrido Prieto M^{1,2}, Cabana Insua T^{1,3}, González Guitián C^{1,2}, Gutierrez Couto U^{1,4}, Sanmartín Reinoso Y^{1,5}, Pazo Martínez RM^{1,6}, Delgado Rey C^{1,7}, Osorio Calles J^{1,8}, Calvo Ferrer A¹, Perez Rodríguez U⁹, Cibeira Badía M^{1,5}, Rodríguez Otero C¹

¹Bibliosaúde. Consellería de Sanidade. ²Biblioteca. Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña. Sergas. ³Biblioteca. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Sergas. ⁴Biblioteca. Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol. Sergas. ⁵Biblioteca. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Sergas. ⁶Biblioteca. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. Sergas. ⁷Biblioteca. Hospital da Costa. Sergas. ⁸Biblioteca. Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Sergas. ⁹Fundación Escola Galega de Administración Sanitaria

Resumen

En el artículo se describe la herramienta Sophos de ayuda a la investigación, creada para medir la actividad científica del Sistema Público de Saúde de Galicia. Describe su metodología de trabajo, realizada de forma cooperativa por todas las bibliotecas que componen Bibliosaúde, los informes que se obtienen con ella y las ventajas que resultan de sus estudios bibliométricos.

Palabras clave: Indicadores de Producción Científica; Publicaciones Científicas y Técnicas; Evaluación de la Investigación en Salud; Sistemas de Salud; Galicia.

Introducción

El desarrollo de la ciencia e innovación se consideran factores determinantes para asegurar el crecimiento económico y bienestar social de cualquier país. Este desarrollo científico se puede considerar como un balance inversión-beneficio. Las inversiones en ciencia se miden en términos de recursos financieros, gastos originados y recursos humanos disponibles. Los beneficios se evalúan a través de las publicaciones en revistas o los registros de patentes. Por ello, la publicación científica se convierte en un resultado importante y tangible de la investigación.

Los estudios bibliométricos tienen por objeto el tratamiento y análisis de las publicaciones científicas. Los resultados de estos estudios son de gran importancia, dadas las repercusiones sobre la asignación de fondos para la investigación e, incluso, la promoción profesional de los investigadores. En el ámbito sanitario español, los primeros estudios se publicaron en los años noventa¹⁻⁴ y la década del 2000⁵⁻⁶. Si bien la evaluación de la actividad científica en Galicia tiene ciertos antecedentes, se trata de estudios parciales⁷, y de las memorias científicas de los hospitales del Servicio Galego de Saúde (Sergas)⁸⁻¹¹.

En los últimos años el volumen de información y la necesidad de informes cada vez más completos ha generado la necesidad de herramientas que den soporte a la gestión de la investigación¹².

Estas herramientas llevan en el mercado varios años. Se trata de bases de datos bibliográficas comerciales (In cites, elaborada por Thompson Reuters o Scival de Scopus), en ocasiones con limitaciones de cobertura.

Abstract

We describe Sophos platform, a software tool developed to measure the research activity produced by the Galician Public Health Service. Designed cooperatively by the libraries forming Bibliosaúde, we detail its methodologic workflow and the useful bibliometric reports it provides.

Key words: Scientific Publication Indicators; Scientific and Technical Publications; Health Research Evaluation; Health Systems; Galicia

En el Sistema Público de Saúde de Galicia, la investigación, desarrollo e innovación, se encuentran integradas dentro de la estrategia de gestión del conocimiento, uno de los ejes de la Consellería de Sanidade en el que se hace necesaria la introducción de políticas de evaluación asociadas a la investigación como pieza fundamental de su gestión¹³. Para ello es necesario contar con fuentes de información sobre la actividad científica suficientemente fiables, y normalizadas para la posterior elaboración de indicadores bibliométricos. Para medir esta actividad, la Biblioteca Virtual do Sistema Público de Saúde de Galicia (Bibliosaúde) en colaboración con la Subdirección Xeral de Investigación, Docencia e Innovación ha desarrollado Sophos, una herramienta que permite medir la actividad científica del Sergas, que se enmarca dentro de la política de innovación de la Consellería de Sanidade.

La Consellería de Sanidade utiliza para la medición de la producción científica estándares de evaluación reconocidos¹⁴⁻¹⁵. Así, Sophos incluye solo aquellos artículos publicados y firmados por al menos un autor vinculado con el centro en la fecha de publicación, y en los que conste el nombre del centro de trabajo de la Consellería/Sergas.

¿Cómo se elabora Sophos?

Las etapas de elaboración de Sophos son:

1. Búsqueda bibliográfica: Para la localización de los artículos publicados anualmente se efectúa una búsqueda en las principales bases de datos tanto internacionales como nacionales (Tabla 1).

Tabla 1. Principales bases de datos de búsqueda en Sophos

Internacionales	Nacionales
Medline	CSIC
Embase	Cuiden
Web of Knowledge	Medes
Scopus	IBECS

2. Incorporación de datos en Sophos y validación: El programa permite importar las referencias desde diferentes formatos normalizados (Ris, BibTeX...), tanto descargándolas directamente de las bases de datos, como a través de un gestor bibliográfico. Una vez depurados los duplicados e incorporados los resultados de la búsqueda, el personal técnico de Bibliosaúde lleva a cabo la validación de los registros individualmente, verifica las referencias y para dar un valor añadido incorpora los siguientes datos:

- Tipo de artículo. Se asignan las siguientes categorías: artículos de revisión, originales, de opinión y comunicaciones a congresos publicados en revistas científicas.
- Autores. Se incluyen los autores pertenecientes a cualquiera de los centros vinculados a la Consellería/ Sergas. Con el fin de eliminar posibles duplicados y evitar problemas de la variabilidad de la firma científica, los datos de los autores deben ser siempre verificados en el LDAP (Lightweight Directory Access Protocol) del Sergas.
- Sophos también permite incorporar los principales identificadores (ORCID, Google Scholar...) para facilitar la desambiguación de autores.

- Lugar de trabajo. Los artículos que se incorporan en Sophos se vinculan con el servicio y centro al que pertenecía el autor en el momento de su publicación. Para normalizar las diferentes denominaciones de un mismo servicio dentro de los centros de la Consellería / Sergas se ha creado un listado de los principales servicios.
 - Colaboraciones. Con el fin de conocer las redes de colaboración existentes a nivel nacional y/o internacional, se indican las comunidades autónomas y/o países de centros que han participado, en calidad de autores, en cada uno de los estudios
3. Incorporación de factor de impacto: Anualmente se incorporan los datos del factor de impacto y cuartiles de las revistas según el Journal Citation Reports (JCR).

¿Qué información ofrece Sophos?

Esta herramienta facilita informes personalizados a nivel de área sanitaria, hospital, servicio o incluso autores concretos. Incluye solo aquellos artículos publicados y firmados por al menos un autor vinculado a un centro de trabajo de la Consellería/Sergas.

Dentro de cada uno de los niveles se ofrece información sobre el número de artículos publicados y sus tipos, el factor de impacto y cuartiles del JCR, principales revistas en las que se ha publicado, número de autores por artículo, número total de autores y redes de colaboración tanto internas (con otros centros y/o departamentos del Sergas) como externas (redes a nivel nacional e internacional). Además Sophos permite exportar los datos en formato .ris o.xls y añadirlos a aplicativos y plataformas que soporten estos formatos como gestores

bibliográficos o al proyecto Curriculum Vitae Normalizado (CVN) de la FECYT¹⁶.

Conclusiones

Sophos ofrece información de interés a los diferentes actores del sistema sanitario. Para los gestores sanitarios (gerentes, directivos...) es un instrumento de planificación, seguimiento y evaluación de la investigación, permitiendo la identificación de grupos de excelencia, el análisis de la colaboración y la detección de áreas fuertes y aquellas que hay que reforzar en el sistema investigador de ciencias de la Salud de la Comunidad Gallega, además de información sobre resultados y repercusiones de la gestión I+D+I.

El personal investigador puede conocer su actividad, en qué revistas publica, el factor de impacto de sus publicaciones, cuartiles, posibles redes de colaboración con otros centros, así como otros criterios que miden la calidad de la investigación y de este modo poder realizar una autoevaluación y reutilización de esos datos en otras aplicaciones y plataformas.

Bibliografía

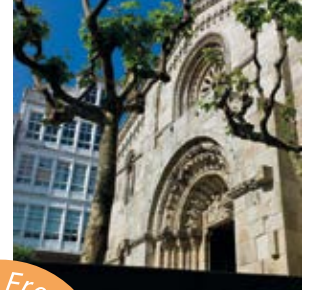
1. Terrada ML, López Piñero JM. La producción científica española y su posición en la Comunidad internacional. En: López Piñero JM (Coord). España-Ciencia. Madrid: Espasa Calpe; 1991. p. 73-109.
2. Camí J, Fernández MT, Gómez Caridad I. La producción científica española en Biomedicina y Salud. Un estudio a través del Science Citation Index (1986-1989). Med Clin (Barc) 1993; 101 (19): 721-31
3. Espinosa de los Monteros J, et al. Una valoración de la investigación en biomedicina y salud en España. Madrid: Instituto de Estudios Sociales Avanzados; 1994
4. Espinosa de los Monteros J, Díaz V, Toribio A, Rodríguez Farré E, Larraga V, Conde J, Clavería LE, Muñoz E. La investigación biomédica en España. I: Evaluación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) a través de los proyectos de investigación financiados

en el período 1988-1995 a instituciones sanitarias asistenciales (hospitales) Med Clin (Barc). 1999 ;112(5):182-97.

5. Gómez Caridad I, Fernández Muñoz MT, Bordons Gangas M, Morillo Ariza F. La producción científica española en Medicina en los años 1994-1999. Rev Clin Esp. 2004; 204(2): 75-88.
6. Méndez-Vásquez I, Suñén Pinyo E, Cervelló R, Camí J. Mapa bibliométrico de España 1996-2004: biomedicina y ciencias de la salud. Med Clin (Barc). 2008;130(7): 246-53.
7. Vázquez Montero J. Centro de saúde de Cambre, 1981-1996: Unha pequena análise bibliométrica. Cad Aten Prim. 1996; 3 (4): 196-201.
8. Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. Memoria anual [Internet]. A Coruña: Servicio Galego de Saúde, Xerencia de Xestión Integrada A Coruña [Consultado 26 jul 2015]. Disponible en: <http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Paginas/Memoria.aspx>
9. Análisis de la producción científica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y la Facultad de Medicina y Odontología durante el quinquenio 1990-1994. Santiago de Compostela: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; 1995.
10. Fundación Biomédica del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Memorias anuales [Internet]. Vigo: Servicio Gallego de Salud, Fundación Biomédica del Complejo Hospitalario de Vigo. [Consultado 26 jul 2015]. Disponible en: http://chuvi.sergas.es/es/fundacionbiomedica/quienes_somos/Paginas/informe_anual.aspx
11. Área Sanitaria de Ferrol. Memoria 2010 [Internet]. Ferrol: Consellería de Sanidade, Servicio Galego de Saúde, Área Sanitaria de Ferrol; 2011. [Consultado 26 jul 2015] Disponible en: <http://www.sergas.es/cas/Publicaciones/Docs/AtEspecializada/PDF-2116-es.pdf>
12. Navarrete Cortés J, Banqueri Orzaez J. Los sistemas de información científica: herramientas para medir el impacto de la investigación biomédica. Med Clin (Barc). 2008; 131 (supl 5): 71-80.
13. Servicio Galego de Saúde. Estratexia Sergas 2014: la sanidad pública al servicio del paciente [Internet]. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade; 2011?. [Consultado 6 ago 2015]. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf
14. Moya-Anegón, F (dir.), Chinchilla Rodríguez, Z (coord.). Galicia: Patrones de colaboración científica (ISI-WOS, 2004). Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 2007
15. Moya-Anegón, F (dir.), Chinchilla-Rodríguez Z (coord.), Corera-Álvarez E, Gómez-Crisóstomo R, González-Molina A, Muñoz-Fernández FJ, Vargas-Quesada B. Indicadores bibliométricos de la actividad científica española: 1990-2004. Madrid: Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología; 2007
16. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. Curriculum Vitae Normalizado CVN. [Internet]. Madrid: FECYT. [Consultada 8 ago 2015]. Disponible en: <https://cvn.fecyt.es/>

Figura 2. Pantalla de búsqueda de sophos

Título	Año	Tipo de Artículo	Revista
5-FU-based Adjuvant Chemotherapy Does Not Increase Survival in Patients With CpG Island Methylator Phenotype Colorectal Cancer	2011	Artículo Original	Gastroenterology
A clinical trial of intravenous hyperthermia: intravesical chemotherapy (HVTIC) for treating intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer	2014	Artículo Original	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA
A colorectal cancer genome-wide association study in a Spanish cohort identifies two variants associated with colorectal cancer risk at 1p33 and 8p12	2013	Artículo Original	BMC GENOMICS
A colorectal cancer susceptibility new variant at 4Q5 in the Spanish population identified by genome-wide association analysis	2014	Artículo Original	PLoS ONE
A randomized schedule of docetaxel followed by abiraterone and cyclophosphamide as neoadjuvant treatment for breast cancer: results from a phase II study	2011	Artículo Original	Clinical & Translational Oncology
A genome-wide association study on copy number variation identifies a 13q11 loss as a candidate susceptibility variant for colorectal cancer	2014	Artículo Original	HUMAN GENETICS
A logistic model for the detection of circulating tumour cells in human metastatic colorectal cancer	2012	Artículo Original	JOURNAL OF CELLULAR AND MOLECULAR MEDICINE
A multistep panel for circulating tumour cells detection predicts patient outcome and therapy response in metastatic colorectal cancer	2014	Artículo Original	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER



Visitas Guiadas Guided Tours

Coruña • 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 descóbrecche 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



Antígeno carcinoembrionario elevado con estudio digestivo normal, ¿qué hacer?

Carcinoembryonic antigen raised with digestive normal study, what to do?

Gargantilla P^{1,2}, Arroyo N¹, Pintor E², Montero J¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital de El Escorial de Madrid. ²Universidad Europea de Madrid

Resumen

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína intracelular que es producida por casi el 90% de los cánceres colorectales y que puede ser medida cuantitativamente en suero. Esta sustancia también puede elevarse en otras situaciones como son los tumores gástricos, pancreáticos, pulmonares, de mama y en la neoplasia medular de tiroides, así como en enfermedades no neoplásicas como puede ser la cirrosis, la colitis ulcerosa y la pancreatitis.

Palabras clave: Antígeno carcinoembrionario, CEA. Cáncer colorectal, Neoplasia medular de tiroides,

Abstract

Carcinoembryonic antigen (CEA) is a complex intracellular glycoprotein produced by about 90% of colorectal cancers and it can be measured quantitatively in serum. It can also be elevated in other conditions such as gastric, pancreatic, lung, breast, medullary thyroid malignancies, as well as in non-neoplastic conditions such as cirrhosis, ulcerative colitis and pancreatitis.

Key words: Carcinoembryonic antigen, CEA. Colorectal cancer. Medullary thyroid malignancies.

Introducción

El antígeno carcinoembrionario (CEA) fue descrito por vez primera por Gold y Freeman en 1965¹ y es uno de los marcadores tumorales más empleados en la práctica clínica; en los pacientes que lo tienen elevado se debe realizar una investigación exhaustiva del aparato digestivo, encaminada a descartar procesos tumorales colónicos y gástricos mediante endoscopias, a pesar de que el paciente se encuentre asintomático. Presentamos el caso de una paciente asintomática que en una analítica rutinaria se detecta una elevación del CEA y en la que el estudio digestivo es normal.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 38 años, sin antecedentes personales de interés y sin tratamiento en ese momento. Su médico de Atención Primaria realiza una analítica rutinaria en la que destaca como único hallazgo CEA 200 ng/ml (valor normal <5 ng/ml), por lo que es remitida al Servicio de Medicina Interna para estudio. Cuando la paciente es valorada se encuentra asintomática y la exploración física es rigurosamente normal. Se realiza comprobación de la elevación de CEA (296.86 ng/ml) y determinación de otros marcadores tumorales (CEA 15.3, CA 19.9, CA 125) los cuales se encuentran en rango normales. El hemograma y la bioquímica también se encuentran dentro de la normalidad. Se procede a descartar patología tumoral digestiva, realizando gastroscopia, en la que se objetiva una gastritis antral (*Helicobacter pylori* negativa); colonoscopia (hemorroides internas grado II) y ecografía abdominal, que es informada como normal. A continuación se procede a realizar ecografía tiroidea, en la que se objetiva un nódulo único en hemicuerpo tiroideo derecho (19,6 x 31,9 mm), bien delimitado y con calcificaciones puntiformes en su interior. Se determina calcitonina (2.382 pg/ml, rango normal hasta 3.5 pg/ml) y cromogranina A (1 nmol/l, normal hasta 4 nmol/l), ante la sospecha que se trata de un carcinoma medular de tiroides (CMT). En la biopsia tiroidea se observó una neoformación sólida

sin transformación quística, que presenta un crecimiento expansivo periférico y que muestra un contorno neto, parcialmente delimitado por una pseudocápsula de tejido conectivo de espesor uniforme. No se objetiva invasión linfática ni hematogena y no se aprecia diferenciación folicular. La cromatina es fina de distribución homogénea, sin nucleolos prominentes ni hendiduras bien conformadas. Tras la tiroidectomía total se realiza nueva determinación de CEA y calcitonina: 2,48 ng/ml y 15 pg/mol, respectivamente, ambos en rangos normales. Al año de seguimiento la paciente se encuentra asintomática y la analítica es rigurosamente normal (CEA 1.3 ng/ml).

Discusión

El CEA es una glucoproteína de elevado peso molecular (180 kD) presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares y que suele cuantificarse habitualmente en los pacientes que tienen cáncer colorrectal fundamentalmente como diagnóstico precoz de recidiva y como monitorización terapéutica. Se ha observado que su valor aumenta en el postoperatorio de los pacientes con recidivas. Sin embargo, el CEA puede elevarse en otras situaciones, tanto benignas como malignas, además de las neoplasias gastrointestinales (Tabla 1). Se ha observado, además, que el CEA se eleva más en pacientes fumadores.

El CEA no tiene utilidad en el screening del cáncer colorrectal, puesto que carece de especificidad y sensibilidad², especialmente en los estadios más precoces. Por otra parte, algunos autores no han observado que existan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles medios del CEA en los pacientes que han presentado un tumor, tanto en el diagnóstico como en la evolución y en los que no lo presentaron³. Este hecho resalta el carácter inespecífico de este marcador tumoral, a lo cual hay que añadir el gasto nada desdeñable asociado directa o indirectamente al estudio.

Correspondencia: pgargantilla@yahoo.es

Como citar este artículo: Gargantilla P, Arroyo N, Pintor E, Montero J. Antígeno carcinoembrionario elevado con estudio digestivo normal, ¿qué hacer?. *Galicia Clin* 2015; 76 (3): 117-118

Recibido: 27/01/2015; Aceptado: 14/04/2015

Tabla 1. Causas de elevación de CEA

Benignas
Hábito tabáquico
Infecciones
Pancreatitis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirrosis hepática
Tumores benignos del TGI, hígado y páncreas
Neoplasias
Colorrectal
Pancreática
Gástrica
Pulmonar
Mama
Tumores neuroendocrinos, entre ellos carcinoma medular de tiroides

Cerezo et al. han estimado que el gasto medio generado por pacientes en el estudio del despistaje tumorales en relación con la elevación del CEA es de $503,6 \pm 257,6$ euros³.

A pesar de todo en algunos protocolos de salud se ha incorporado su detección como parte de los test de screening en personas asintomáticas. A nuestro juicio en un paciente asintomático con pequeñas elevaciones del CEA (<20 ng/ml) parece razonable no realizar ningún estudio complementario y simplemente hacer un seguimiento del CEA; mientras que en pacientes asintomáticos con CEA >200 ng/ml sí parece oportuno realizar pruebas de despistaje, quedaría por determinar los pacientes en rangos intermedio, en los que habría que individualizar el estudio a realizar. Ante la detección de CEA elevado en un paciente asintomático la mayoría de los protocolos incluyen la realización de endoscopia y pruebas de imagen que incluyan TAC abdomino-pélvico². Si todas las pruebas son negativas el diagnóstico diferencial se debe extender hacia procesos extradigestivos.

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrinológica más frecuente y representa el 1% de todas las neoplasias malignas. Su incidencia es más frecuente en mujeres (2-4:1). Existen

una serie de factores predisponentes, entre los cuales se encuentran los genéticos (mutaciones del protooncogen RET en los carcinomas medulares), radiación externa y exposición a productos químicos (dioxinas, hexaclorobenceno). La forma de presentación más frecuente es como un nódulo tiroideo, aunque también puede debutar como adenopatías cervicales, parálisis del nervio recurrente o metástasis (especialmente en pulmón). En cuanto al CMT, representa el 5-10% de todas las neoplasias tiroideas y puede aparecer de forma esporádica, lo más habitual, o como una enfermedad familiar autonómica dominante (bien asociada a un síndrome MEN 2A o 2B, o no). El CMT se puede diseminar por vía hematológica y ganglionar, y la supervivencia a los 5 años es del 30-50%⁴. Además de la calcitonina el CMT también puede secretar CEA^{5,6}, lo cual se asocia a una mayor agresividad tumoral, a un mayor índice de recurrencias y a un peor pronóstico⁷. No existen datos disponibles del porcentaje de pacientes con CMT que tienen CEA elevados. A diferencia de lo que sucede con la calcitonina, los niveles de CEA son más estables y no son susceptibles de estimularse tras la administración de calcio o pentagastrina⁸. Así pues, en un paciente con CEA elevado tras descartar patología neoplásica de origen gastrointestinal es obligado descartar patología neuroendocrina, entre la cual se encuentra el carcinoma medular de tiroides⁹.

Bibliografía

1. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23:338-51.
2. Lim Y K, Kam M H, Eu K W. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? *Singapore Med J* 2009;50(9): 862.
3. Cerezo A, Rosa F, Lobón JA, Gómez FJ. Capacidad diagnóstica del antígeno carcinoembrionario. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(10):551-7.
4. Thompson LD. Medullary thyroid carcinoma. *Ear Nose Throat J*. 2010;89(7):301-2.
5. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2655-63.
6. Abraham D, Delbridge L et al. Medullary thyroid carcinoma presenting with an initial CEA elevation. *ANZ J Surg* 2010;80(11):831-3.
7. Meijer JA, le Cessie S et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010;72(4):534-42.
8. Osamura RY, Yasuda O, Kawakami T, Itoh Y, Inada K, Kakudo K. Immunoelectron microscopic demonstration of regulated pathway for calcitonin and constitutive pathway for carcinoembryonic antigen in the same cells of human medullary carcinomas of thyroid glands. *Mod Pathol* 1997;10:7-11.
9. Deepak A, Delbridge L, Clifton-Bligh R, Clifton-Bligh P et al. Medullary thyroid carcinoma presenting with an initial CEA elevation. *ANZ Journal of Surgery* 2010; 80: 831-3.

Cirrose hepática - quem será o culpado?

Cirrhosis - who is to blame?

Carina Andrade¹, Rui Silva², João Correia Pinto³

¹Serviço de Medicina Interna, ²Serviço de Gastroenterologia, ³Serviço de Patologia. Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Resumo

Os autores apresentam o caso de um doente com antecedentes de úlcera gástrica e psoríase sob tratamento que se apresenta com varizes esofágicas volumosas em endoscopia de rotina. Do estudo conclui-se por cirrose portal, hipertensão e trombose portal. Este caso constituiu um desafio diagnóstico, tendo sido excluídas as causas mais frequentes de hepatopatia com trombose portal.

Palavras-chave: arsénio, intoxicação, cirrose

Abstract

The authors present a patient with gastric ulcer history and psoriasis under treatment that presents with massive esophageal varices in routine endoscopy. The study discovered portal cirrhosis, with portal hypertension and portal thrombosis. This case was a diagnostic challenge when all the most common causes of liver disease with portal vein thrombosis were excluded.

Keywords: arsenic, poisoning, cirrhosis

Introdução

A trombose da veia porta caracteriza-se por uma obstrução venosa portal, causada por coágulo sanguíneo e constitui a principal causa de hipertensão portal extra-hepática em doentes com fígado normal. As etiologias podem ser divididas em 4 grupos: lesão directa da veia porta; malformação congénita do sistema vascular, com envolvimento do sistema porta; factores indirectos que influenciam a formação de coágulos e causas idiopáticas (estas responsáveis por 25% do casos). Na tabela 1 estão descritas as principais causas de trombose portal. A abordagem diagnóstica neste doentes inclui avaliação analítica extensa e exame de imagem.

Caso Clínico

Homem de 47 anos com antecedentes de úlcera péptica e psoríase actualmente sob tratamento tópico com calcipotriol/betametasona e betametasona/ácido salicílico. Referência na sua segunda década de vida a consumo durante cerca de 5 anos de licor de Fowler para tratamento da psoríase. Sem outros hábitos medicamentosos e com consumo etílico de cerca de 19 gramas de álcool diárias. Enviado à consulta de Gastroenterologia no contexto de varizes esofágicas volumosas identificadas em endoscopia de rotina. Na ecografia abdominal descrição de fígado com contornos lobulados, ecoestrutura heterogénea, sem nódulos bem definidos, em relação com padrão de cirrose; sem ascite, com esplenomegalia de 19,5 cm. Analiticamente destaca-se trombocitopenia (cerca de 50 000 plaquetas/mm³), leucopenia (cerca de 2500 – 3000 leucócitos/mm³), estudo da coagulação e função hepática normais, ferro, capacidade de fixação, ferritina, transferrina, ceruloplasmina normais, tomografia computadorizada abdominal com fígado cirrótico, sem nódulos, com trombose parcial da veia porta, esplenomegalia, sem ascite. Perante o caso sugestivo de cirrose hepática com hipertensão portal e trombose da veia porta de etiologia não esclarecida prosseguiu-se o estudo com ecodoppler abdominal que descreve veia porta de dimensões proeminentes (no hilo com 13 mm), com material ecogénio endoluminal, individualizando-se fluxo residual, sobretudo na porção intra-hepática proximal, sugestivo de trombose parcial. Fluxo aparentemente mantido na transição espleno-mesentérica, com dimensões aumentadas da veia esplénica, sem sinais de trombos.

Tabela 1. Causas de trombose portal

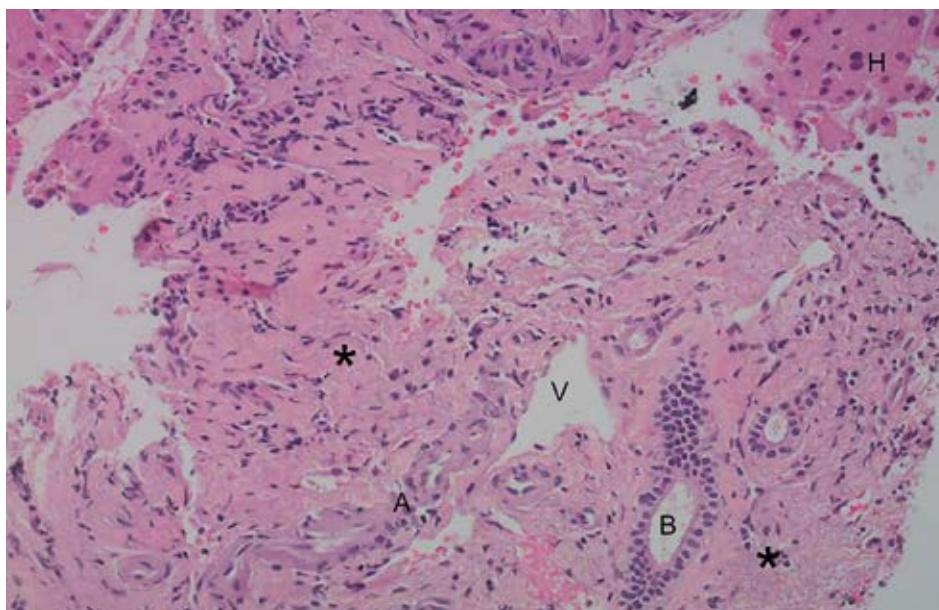
Etiologias adquiridas Cirrose hepática Doenças neoplásicas Neoplasia do pâncreas Hepatocarcinoma Doenças mieloproliferativas Processos infecciosos/inflamatórios intra-abdominais Pancreatite Doença inflamatória intestinal Complicações de procedimentos médicos/cirúrgicos Esplenectomia Cirurgia abdominal e lesão cirúrgica da veia porta Escleroterapia endoscópica Shunt porto-sistémico intrahepático transjugular Ressecção hepática Traumatismo abdominal Fibrose retroperitoneal Síndrome antifosfolípideo Doença de Behçet Hemoglobinúria paroxística nocturna Gravidez e puerpério Uso de contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição Insuficiência cardíaca crónica Pericardite constrictiva Síndrome de Budd-Chiari
Causas Hereditárias Factor V de Leiden Deficiência de antitrombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S Disfibrinogenemia Plasminogenemia Mutações do G2021A Mutações do gene da protrombina
Idiopática

Correspondência: carina82andrade@gmail.com

Como citar este artículo: Andrade C, Silva R, Correia Pinto J. Cirrose hepática - quem será o culpado?. *Galicia Clin* 2015; 76 (3): 119-121

Recibido: 10/12/2014; Aceptado: 10/03/2015

Figura 1. Fibrose portal e ligeiro infiltrado linfocitário (H&E, 200x)
(A- artéria hepática ; B- ducto biliar ; V – veia porta; H – hepatócitos; * - fibrose portal)



Ramos intra-hepáticos da veia porta aparentemente permeáveis. Marcadores víricos de hepatite B e C negativos, alfa 1 antitripsina e imunoglobulinas normais, alfa-fetoproteína normal, estudo imunológico negativo (ANAs, anti-mitocondriais, anti-LKM e anti- músculo liso), velocidade de sedimentação normal.

Realizou biópsia hepática que mostrou fibrose portal e septação fibrosa do parênquima por septos irregulares e espessos, que delimitam parcialmente áreas de parênquima de periferia arredondada. Nos espaços porta o infiltrado linfocitário é discreto. Ausência de esteatose, de bilirrubinoestase ou de siderose. Num dos espaços porta representados, observam-se veias, ligeiramente dilatadas, sem fibrose da parede, sem trombos intravasculares. Ver figura 1 e 2. Assim conclui-se por fígado com lesões de hepatite crónica, sem estigmas suficientes que permitam esclarecer a etiologia intra ou pré-hepática, no contexto de trombose da veia porta.

Fez estudo pro-trombótico que incluiu fibrinogénio, proteína C anti-génica e funcional, proteína S livre, anti-trombina III, resistência à proteína C activada, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-beta₂glicoproteínas negativos. Estudo genético a mostrar genótipo normal, sem risco aumentado de trombofilia (F2 g.20210G>A).

Perante o extenso estudo etiológico negativo e o muito baixo consumo etílico admite-se que a etiologia da fibrose hepática possa ser toxicidade a arsénio em contexto de exposição crónica e que a trombose portal esteja filiada no contexto da evolução da cirrose. O doente tem até ao momento 4 anos de seguimento e apenas foi documentado um episódio de hemorragia por varizes esofágicas, que foi solucionado com laqueação elástica das mesmas.

Discussão

A exposição ao arsénio é um problema global de saúde pública, uma vez que está amplamente distribuído no ambiente e se associa a inúmeros efeitos adversos. A sua exposição é uma causa bem conhecida de neoplasias da pele, pulmão e bexiga¹ e está relacionada com o aparecimento de lesões cutâneas, diabetes, doença cardiovascular, entre outras²⁻⁴.

Milhões de pessoas em todo o mundo são diariamente expostas ao arsénio, particularmente através da ingestão de água e alimentos contaminados. A inalação é outra fonte de contaminação possível, especialmente no ambiente de agricultura e indústria²⁻⁵.

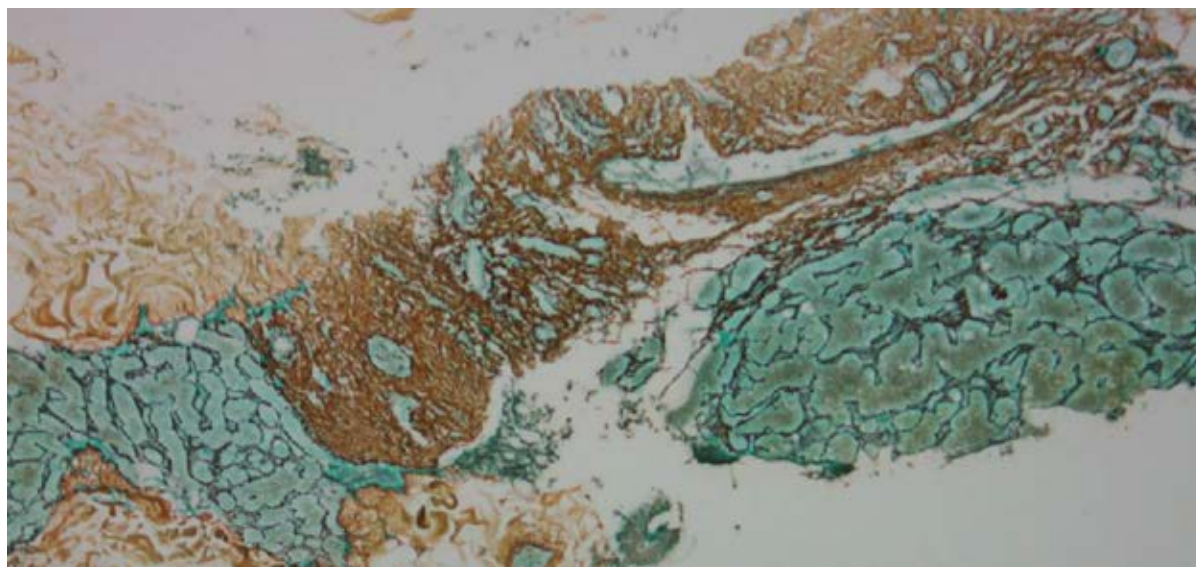
O arsénio inorgânico existe em duas formas no ambiente (arsenito e arsenato) e os humanos metabolizam-no com a conversão de arsenato em arsenito, com consequente metilação a mono ou di-metilarsénico. O mono-metilarsénico é o composto mais tóxico.

Os mecanismos de toxicidade incluem o *stress* oxidativo, inibição da reparação do ADN, aberrações cromossómicas, formação de micronúcleos, indução de apoptose, modificação da via de sinalização celular, modificações epigénicas e alteração do fenótipo da população de células germinativas¹. A solução de Fowler é composta por trióxido de arsénio diluído em bicarbonato de potássio. Foi um composto usado em tempos no tratamento de leucemia, doenças de pele (psoríase, dermatite herpetiforme e eczema), estomatite e gengivite em crianças. Actualmente tem apenas indicação no tratamento em fase aguda da leucemia promielocítica, em associação com o ácido retinóico.¹

Existem 2 tipos de intoxicação pelo arsénio, aguda e crónica, com formas de apresentação distintas.

A intoxicação crónica pelo arsénio tem uma apresentação clínica variada. O arsénio absorvido acumula-se no fígado, rins, coração e pulmões, e em menor quantidade nos músculos, sistema nervoso, trato gastrointestinal e baço. É depositado nos tecidos ricos em queratina (unhas, cabelo e pele) e podem aparecer linhas de Mee. Alterações dermatológicas são comuns, tais como hiperpigmentação e queratoses. A consequência mais grave é o desenvolvimento de neoplasias

Figura 2. Fibrose portal (coloração para reticulina, 100x)



em quase todos os órgãos do corpo. Existe ainda um risco aumentado de doença cardiovascular, doença vascular periférica, doença respiratória, diabetes *mellitus* e neutropenia. O tratamento eficaz da toxicidade crônica ainda não está estabelecido⁶⁻⁷. Estão descritos casos de cirrose neste contexto. Em 248 doentes com evidência de toxicidade crônica ao arsénio na Índia (consumo de água contaminada durante intervalos de 1 a 15 anos) foi documentada hepatomegalia em 76.6% dos casos e 69 fizeram biópsia hepática, sendo que em 63 casos (91.3%) se verificou a existência de fibrose portal não cirrótica⁸. Noutro estudo o arsénio foi considerado o agente etiológico em 4 de 42 doentes com cirrose septal incompleta e hemorragia por varizes⁹.

Os autores apresentam um caso de fibrose avançada (eventualmente cirrose) com trombose portal que consideram que o agente causal terá sido exposição crônica e inadvertida a arsénio, na forma de solução de Fowler usada no tratamento de psoríase. Alertamos para a importância da exposição a fármacos e tóxicos na abordagem destes doentes e da necessidade de uma colheita pormenorizada da história clínica. O doente deve manter uma vigilância a longo prazo pelo risco que apresenta de desenvolver outras complicações, nomeadamente neoplásicas.

Bibliografia

1. Dangleben NL, Skibola CF, Smith MT. Arsenic immunotoxicity: a review. *Environ Health*. 2013 Sep 2;12(1):73. doi: 10.1186/1476-069X-12-73.
2. IARC: A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fubres and Dust vol. 100c. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
3. Liu J, Waalkes MP. Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci*. 2008 Sep;105(1):24-32. doi: 10.1093/toxsci/kfn120. Epub 2008 Jun 19.
4. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci*. 2011 Oct;123(2):305-32. doi: 10.1093/toxsci/kfr184. Epub 2011 Jul 12.
5. Nordstrom DK: Public health. *Worldwire occurrences of arsenic in ground water*. *Science* 2002, 296:2143-2145.
6. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 2003;79:391-396.
7. Tan M, Schmidt RH, Beier JI et al. Chronic subhepatotoxic exposure to arsenic enhances hepatic injury caused by high fat diet in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 December 15; 257(3): 356-364.
8. Santra A, Das Gupta J, De BK, et al. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol* 1999;18:152-5.
9. Nevens F, Staessen D, Sciot R, et al. Clinical aspects of incomplete septal cirrhosis in comparison with macronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:459-63.

Varón de 48 años con diarrea y colestasis

48 year old male with diarrhea and cholestasis

A. Jiménez Jurado, G. Alonso Claudio

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. SACYL. Salamanca

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 48 años derivado a la consulta por un cuadro clínico de diarrea crónica (> 6 semanas) junto con alteración de las pruebas de función hepática consistente en un patrón de colestasis. La presencia de diarrea crónica y colestasis nos obligaron al diagnóstico diferencial entre las siguientes entidades: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades infecciosas crónicas (tuberculosis intestinal, micobacterium avium en inmunodeprimidos), causas metabólicas como la amiloidosis, obstrucción de la vía biliar intrahepática (ductopenia del adulto, colangitis esclerosante primaria o secundaria), toma de fármacos y finalmente causas tumorales (colangiocarcinoma, linfoma de Hodgkin, adenocarcinoma colon). En el caso que presentamos, la colangio resonancia magnética nuclear fue la herramienta diagnóstica fundamental para el diagnóstico de la entidad.

Palabras clave. Colangitis esclerosante primaria. Diarrea crónica. Colangio resonancia magnética. Colitis ulcerosa.

Introducción

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por la inflamación y fibrosis de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas, que puede evolucionar hasta originar una cirrosis biliar. La etiología de esta patología es desconocida, aunque se postula la hipótesis de predisposición a fenómenos autoinmunes junto con una participación de factores ambientales.

Se asocia frecuentemente a enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente a colitis ulcerosa, por ello debemos sospecharla ante la presencia analítica de un patrón de colestasis en un paciente con dicha enfermedad.

Presentamos a continuación el caso de un paciente de 48 años con un cuadro clínico consistente en diarrea crónica, pérdida de peso y alteración persistente del perfil hepático.

Caso clínico

Varón de 48 años de edad, sin alergias farmacológicas conocidas, con el antecedente de un angiosarcoma cutáneo de hombro izquierdo intervenido en 1997. Acudió a la consulta de Medicina Interna derivado por su médico de Atención Primaria por un cuadro de diarrea y alteración del perfil hepático. El paciente refería desde hacía años entre 3-5 deposiciones al día de consistencia líquida sin productos patológicos aunque en los últimos 6 meses presentó aumento del número y cantidad de las deposiciones, ocasionalmente con sangre roja y pérdida de peso, sin pérdida de apetito. El cuadro clínico no se acompañaba de náuseas, vómitos o dolor abdominal. Negaba fiebre. En la exploración física destacaba un IMC de 17kg/m², el resto era normal.

En la analítica presentaba una Hb: 12.4gr/dl con leucocitos y plaquetas normales. La función renal e iones eran normales. La ferritina fue de 26ng/ml, con resto del estudio del hierro normal. En el perfil hepático destacaba una bilirrubina normal con AST: 101 UI/L, ALT: 140 UI/L,

Abstract

We report the case of a 48 year old male referred for consultation regarding chronic diarrhea (> 6 weeks) with alteration of liver function tests consisting of a pattern of cholestatic pattern. The presence of diarrhea and chronic cholestasis, forced us to make a differential diagnosis between the following entities: celiac disease, inflammatory bowel disease, chronic infectious diseases (intestinal tuberculosis, Mycobacterium avium in immunocompromised patient), metabolic causes such as amyloidosis, obstruction of intrahepatic bile duct (adult ductopenia, secondary or primary sclerosing cholangitis), drugs and eventually neoplastic causes (cholangiocarcinoma, Hodgkin's lymphoma, colon adenocarcinoma). In the case presented, nuclear magnetic resonance cholangiopancreatography was the key diagnostic tool for the diagnosis of the entity.

Key words. Primary sclerosing cholangitis. Chronic diarrhea. Magnetic resonance cholangiopancreatography. Ulcerative colitis

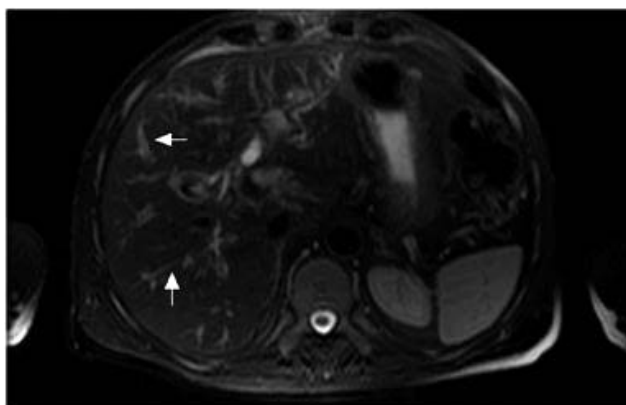
FA: 1137 UI/L, GGT: 516 UI/L. En el proteinograma presentaba unas gammaglobulinas de 2.19gr/dl. La grasa en heces fue de 20.10 g/24 horas (normal 0-6). Los anticuerpos anti-músculo liso, los anticuerpos anti-mitocondriales, el estudio de autoinmunidad, así como los marcadores tumorales, fueron normales.

En cuanto a la microbiología, las serologías para VIH, VHB, VHC y CMV resultaron negativas, así como los cultivos de heces para bacterias, parásitos y micobacterias.

Se realizó al paciente una colonoscopia desde recto hasta ciego en la que se observó un intenso edema, hiperemia, úlceras superficiales coalescentes en algunos tramos con sangrado al roce. Se tomaron múltiples biopsias y el resultado anatomopatológico definitivo fue de pancolitis ulcerosa con actividad moderada-grave.

El estudio se completó con una colangio resonancia magnética nuclear en la cual se visualizó estenosis del colédoco intrapancreático (3cm) sin apreciarse lesión parenquimatosa dependiente de la cabeza del páncreas. Además se vio dilatación del colédoco proximal, de ambos hepáticos y de los radicales biliares intrahepáticos izquierdos, que se

Figura 1. Colangioresonancia magnética nuclear. Patrón radiológico típico consistente en múltiples estenosis irregulares y dilataciones segmentarias de los conductos biliares intrahepáticos.



mostraban discretamente arrosariados (figura 1). Estos hallazgos descritos fueron compatibles con el diagnóstico de colangitis esclerosante.

Discusión

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por la inflamación, fibrosis y estenosis de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos, que conducen a colestasis, cirrosis hepática, hipertensión portal, y en última instancia, muerte prematura por fallo hepático¹.

La prevalencia es muy variable según diversos estudios epidemiológicos, siendo altamente prevalente en los países escandinavos, donde representa la primera causa de trasplante hepático. Es mucho menos frecuente en países como España, Italia, India o Japón. Las tasas de incidencia y prevalencia son superiores en varones² y suele aparecer en la tercera década de la vida. La prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) encontrada en la CEP es alta, estando presente en aproximadamente el 70% de los casos, existiendo una gran variación entre estudios. El tipo más común es la colitis ulcerosa (CU), que representa más del 75% de la EII encontrada en la CEP, seguida por la enfermedad de Crohn (EC) y por la infrecuente colitis indeterminada³.

La etiología es desconocida sin embargo se han propuesto diferentes factores genéticos y adquiridos, tóxicos o infecciosos, que podrían desempeñar un papel clave en la fisiopatogenia. Se ha descrito un infiltrado inflamatorio por linfocitos T con aumento de la expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y cambios en los colangiocitos que expresan citocinas proinflamatorias y profibrogénicas y moléculas de adherencia⁴. Se produciría una fibrosis concéntrica con atrofia del endotelio biliar secundario a la isquemia. La pérdida paulatina de los conductos biliares produciría colestasis progresiva, fibrosis y cirrosis biliar.

Se debe sospechar una CEP en todo paciente con colestasis e historia previa de EII. Las manifestaciones clínicas son muy variables. Los pacientes con CEP pueden estar asintomáticos y ser diagnosticados como parte de la evaluación de pruebas de laboratorio anormales, o pueden tener síntomas como fatiga o prurito. El examen físico puede revelar ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y excoriaciones, aunque a menudo es normal. En ocasiones, la enfermedad se diagnostica en estadios avanzados cuando hay hipertensión portal con ascitis o hemorragia digestiva por várices esofágicas.

Las determinaciones de laboratorio revelan un patrón de colestasis con un aumento de la fosfatasa alcalina, la gammaglutamiltransferasa y un aumento moderado de las transaminasas. La bilirrubinemia, la albuminemia y la tasa de protrombina son normales en el momento del diagnóstico hasta en el 60% de los casos. Puede observarse un aumento de las inmunoglobulinas, predominantemente de IgG, en el 61% de los casos. Los anticuerpos antimitocondriales son negativos. Desde el punto de vista inmunológico, el dato más característico es la detección de anticuerpos contra los neutrófilos con un patrón perinuclear (p-ANCA) que se observa en el 26-85% de los casos, aunque carecen de especificidad para el diagnóstico de CEP.

El método más preciso para el diagnóstico es la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) pero esta exploración invasiva se asocia a una tasa no despreciable de complicaciones infecciosas y pancreatitis. Debido a que la colangio resonancia magnética nuclear es no invasiva y presenta una precisión diagnóstica com-

parable a la CPRE, es típicamente la primera prueba elegida⁵. Se realizará la CPRE cuando se contemple una actuación terapéutica. El patrón radiológico típico consiste en múltiples estenosis irregulares y dilataciones segmentarias de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos.

La biopsia hepática rara vez proporciona información complementaria que condicione el tratamiento de los pacientes con CEP⁶, por lo que no se aconseja realizarla de forma sistemática. Está especialmente indicada ante la sospecha de un síndrome de superposición con una hepatitis autoinmune, cuando los pacientes presentan manifestaciones de las dos enfermedades o ante la sospecha de CEP de pequeños conductos con colangiografía normal. El tratamiento específico consiste en administrar ácido ursodesoxicólico (AUDC). A una dosis de 20 mg/kg de peso, el tratamiento tiene efectos favorables y mejora las alteraciones analíticas, retrasa la progresión de la fibrosis y mejora las anomalías colangiográficas; sin embargo no existe evidencia definitiva de que mejore la supervivencia y sea eficaz en la prevención de neoplasia colorrectal-biliar. Avances recientes en la comprensión de los mecanismos patológicos que contribuyen al daño hepatobiliar en la CEP han permitido el desarrollo de ensayos clínicos para evaluar posibles candidatos como herramientas terapéuticas en CBP. De esta manera, se están estudiando posibles tratamientos como los miméticos de ácidos biliares, agonistas del receptor X de farnesonida, inhibidores de los transportadores de ácidos biliares apicales sodio-dependientes, determinados antibióticos y anticuerpos monoclonales⁷.

En relación al trasplante hepático, la mayoría de los grupos están de acuerdo en que se debe indicar cuando la bilirrubinemia se mantiene >6 mg/dl durante más de 6 meses, aparecen complicaciones de la hipertensión portal como hemorragia por varices, ascitis o encefalopatía hepática), aparecen episodios recurrentes de colangitis bacteriana y/o ante el prurito refractario al tratamiento médico.

El pronóstico es inferior a la de la población general. Se ha observado una supervivencia media de 18 años en los pacientes asintomáticos y de 8,5 años en los sintomáticos desde el diagnóstico de la enfermedad. En algunos casos puede causar la muerte por insuficiencia hepática o por el desarrollo de un colangiocarcinoma (entre un 8-18% de los pacientes con CEP desarrollan esta neoplasia) comportando un muy mal pronóstico con una supervivencia media inferior al año.

Bibliografía

1. Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol.* 2014;6:178-87.
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterol.* 2003;125:1364-9.
3. De Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1956-71.
4. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol. Hepatol.* 2011;34:41-52.
5. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MR Cholangiopancreatography. *Radiology.* 2010;256:387-96.
6. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1155-8.
7. Ahmad H Ali, Elizabeth J Carey, Keith D Lindor. Current research on the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4:1-6.

Association of autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidence?

Associação de hepatite autoimune e esclerose múltipla: coincidência?

Marta Sofia Mendes Oliveira, Joana Pires, Rosa Jorge Saudade

Internal Medicine Service. Infante D. Pedro Hospital – Baixo Vouga Hospital Center. Portugal

Abstract

Autoimmune hepatitis is a chronic liver inflammation resulting from deregulation of immune tolerance mechanisms. Multiple sclerosis is also an inflammatory disease in which the insulating covers of nerve cells in the brain and spinal cord are damaged. Here we present a case of an 18 year old female with multiple sclerosis who was treated with glatiramer acetate and with interferon beta 1a. Seven months after initiating treatment, liver dysfunction occurred. Clinical and laboratory findings were suggestive of drug-induced hepatitis, which led to the discontinuation of treatment with interferon, with clinical improvement. However facing a new episode of acute hepatitis one year later, this time without interferon, she was subjected to a liver biopsy, and the analysis of autoantibodies was positive for smooth muscle antibodies. Given the diagnosis of autoimmune hepatitis she started therapy with prednisolone and azathioprine, with good clinical and analytical response. Moreover, the demyelinating lesions of multiple sclerosis ameliorated. This is one of the few cases that describe the association of autoimmune hepatitis with multiple sclerosis, and there is a chance both diseases have the same autoimmune inflammatory origin.

Key-words: Liver; inflammatory; interferon; corticosteroids.

Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic liver inflammation of unknown cause that results from the combination of environmental factors, dysregulation of immune tolerance mechanisms and genetic predisposition¹. It consists in the immune reaction to T-cell antigens induced on the liver, leading to a progressive necroinflammatory and fibrotic process in the liver². It has an incidence of 1-2 / 100,000 inhabitants, and women are more affected than men, at a ratio of 3.6: 1³. The onset is usually insidious, with nonspecific symptoms such as fatigue, jaundice, nausea, abdominal pain or arthralgia; However, the presentation is highly variable, ranging from an asymptomatic presentation to a severe acute onset⁴. The diagnosis is based on histologic abnormalities, clinical and laboratory data, high levels of serum globulins and characteristic autoantibodies. There are criteria that define a diagnostic score, which can be calculated before and after treatment; a pretreatment score of 15 indicates “final AIH” with a sensitivity of 95% and specificity of 97%⁵. The established treatment is prednisolone in monotherapy or in combination with azathioprine; these immunosuppressive regimens promote a clinical, analytical and histological improvement⁵.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system, usually diagnosed in the second or third decade of life, more common among women (3:1)⁶. It is char-

Resumo

Hepatite auto-imune é uma inflamação crónica do fígado resultante da desregulação dos mecanismos de tolerância imunológica. A esclerose múltipla é também uma doença inflamatória, em que as células nervosas do cérebro e da medula espinal são danificadas. Apresenta-se o caso de uma mulher de 18 anos com esclerose múltipla, tratada com acetato de glatiramer e com interferão beta 1a. Sete meses após o início do tratamento, verificou-se alteração das enzimas hepáticas, com predomínio de citólise. Os achados clínicos e laboratoriais eram sugestivos de hepatite medicamentosa, o que levou à interrupção do tratamento com interferão, com melhoria do quadro. Um ano mais tarde, sem administrar interferão, surge novo episódio de citólise hepática. Foi submetida a biópsia do fígado, que revelou alterações da estrutura hepática causadas por um processo inflamatório, com degeneração extensa peri-venular de características inespecíficas. A análise de autoanticorpos foi positiva para os anticorpos anti-músculo liso.

Efetuada o diagnóstico de hepatite auto-imune, a doente iniciou tratamento com prednisolona e azatioprina, com boa resposta clínica e analítica. Além disso, documentou-se que as lesões desmielinizantes de esclerose múltipla se tornaram menores. Existem apenas alguns casos publicados que descrevem a associação de hepatite auto-imune com a esclerose múltipla. Discute-se a possibilidade de ambas as doenças terem a mesma origem inflamatória auto-imune.

Palavras-chave: Fígado; inflamatório; interferão; corticoesteróides

acterized by inflammation and damage to the insulation shield that surrounds nerve fibers (myelin), resulting in progressive neurological injury, and a number of debilitating symptoms. Among the forms of treatment we find corticosteroids, interferons (IFN) and copolymers (glatiramer acetate, COP-1)⁶. The association between AIH and MS has been studied and reported. Here we discuss this relationship in connection with a case.

Clinical case

Female patient, 18 years old, caucasian. History of multiple sclerosis, follow-up by the Neurology service, treated with glatiramer acetate, with poor therapeutic compliance. In May 2005 began therapy with interferon beta 1a, showing, seven months later, several outbreaks of transaminase elevation (AST 413 IU/L, ALT 722 IU/L, GGT 111 IU/L, total bilirubin 6.44 mg/dL, direct bilirubin 3.28 mg/dL) interpreted as drug toxicity, which led to the discontinuation of treatment with interferon. However, in April 2006 there was a new episode of acute hepatitis (AST 628 IU/L, ALT 1116 IU/L, GGT 111 IU/L, total bilirubin 4.69 mg/dL, direct bilirubin 2.7 mg/dL), when she was no longer medicated. Viral markers for hepatitis B and C were negative, the analytical profile of iron was normal, there was no increase in cholestatic enzymes or alpha 1 antitrypsin deficit. During patient follow-up by the Medicine/Hepatology service from May 2006, she was subjected to a liver biopsy, which revealed a liver structure altered by interface hepatitis process with extensive peri-venular ballooning degeneration confluence, without biliary lesions or granulomas. The autoantibodies were positive (1/20) only for smooth muscle antibodies (SMA). Given the diagnosis of AIH she started

Figure 1. Magnética Ressonance Imaging 2006 – where were reported several demyelinating lesions of multiple features.

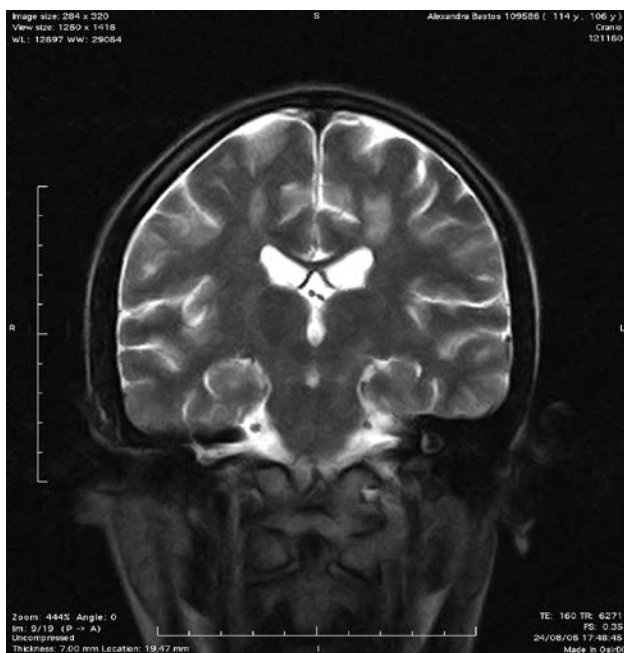
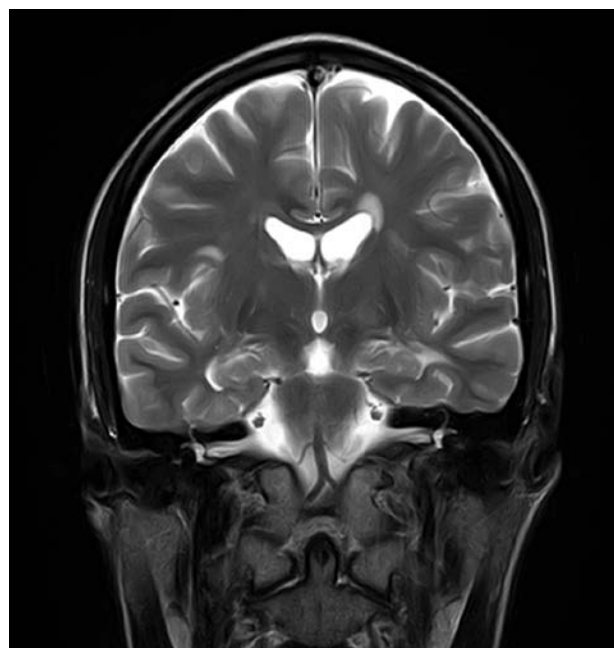


Figure 2. Magnetic Ressonance Imaging 2012 – after the treatment of the autoimmune hepatitis, the number of demyelinating lesions was lower, in comparison with the previous image.



therapy with prednisolone (20 mg) and azathioprine (50 mg). There was good clinical and analytical response during follow-up, with no complications; in late 2008 treatment was stopped. A magnetic resonance imaging was made in 2006 (figure 1), showing several demyelinating lesions of different types; however, compared to the magnetic resonance performed in 2012, the number of lesions decreased (figure 2). In 2013, at 26, the patient was treated with glatiramer acetate, remaining stable and with analytical values of liver function values within the normal range ever since.

Discussion

The persistence of episodes of acute recurrent hepatitis after the discontinuation of treatment with interferon raised the suspicion of a non-iatrogenic etiology. The application of the score above mentioned (Table 1) added a total of 15, sufficient to establish a definite diagnosis, confirmed by a value of 17 after treatment since there was complete response, even though we have to consider that as much as 22.5% of patients with MS show have circulating Antinuclear Antibodies (ANA)⁷. Although there may be adverse effects relating to interferon toxicity, it is unclear whether the first hepatic changes that the patient presented were an overlap of drug-induced disease and/or the onset of an autoimmune reaction.

MS is a demyelinating disease of the central nervous system and associated hepatic dysfunction is not always caused by the disease itself, but may result from several factors, such as drug toxicity, fatty infiltration and viral infection. Liver disease in patients with MS is in most cases caused by drugs. IFN- α , which increases the serum ALT level as a secondary effect, is one of the drugs known to cause liver damage in patients with MS⁹. Among drugs used to treat MS there are the ones which modulate T-cell activity and functions (i.e. interferons, anti-TNF and natalizumab) and could induce liver injury and possibly a heightened sensibility against self-antigens, induced

by an immunomodulatory dysregulation (Th1 vs. Th2 and Th17), a spontaneous formation of autoantibodies (ANA, anti-dsDNA) and a direct imbalance of liver cytokines⁷.

Glatiramer acetate is reported to be well tolerated. It is a synthetic random copolymer of four amino acids and is antigenically similar to myelin basic protein. Recently, glatiramer acetate was suggested to induce autoimmune diseases, such as myasthenia gravis, autoimmune thyroiditis, and there are published cases of AIH⁸. Glatiramer acetate can induce T helper type 2 cells that cross-react with myelin basic protein, releasing cytokines like IL-4, IL-5 e IL-10 which therefore may enhance the production of autoantibodies and lead to induction of autoimmune diseases in genetically predisposed patients⁹. In our case, the patient had a new hepatic flare after discontinuation of interferon but on treatment with glatiramer acetate, which does not exclude any possible degree of toxicity for this drug. However liver function stabilized after therapy for AIH. Therefore, it seems that AIH, whether pre-existing or drug induced, was the underlying cause of hepatitis in this patient. The association between MS and other autoimmune diseases has been published, including thyroiditis, myasthenia gravis and rheumatoid arthritis. Although it is known that the prevalence of AIH seems to be about 10-fold higher in patients with MS than in general population⁸, only a few cases have been described¹¹. In Table 1 are summarized some of these registers, the first of which being the case under discussion. The association of AIH, MS and celiac disease is an uncommon association, which probably occurs in an individual with a propensity to develop diseases mediated by Th1 cells¹³. Although both conditions occur on a specific population (young adults predominantly female), its prevalence may be underestimated since the AIH can be asymptomatic.

Table 1. Clinical Cases Published: Association of Autoimmune Hepatitis and Multiple Sclerosis (2002-2008)

[Reference]	Gender	Age	AST/ ALT	Other	Antibodies	AP?	Δ AIH-MS	Biopsy Findings
[1]	F	18	628/1116	IgA 437, IgG 1134, IgM 146, γ-GT 63	ASMA (1/20)	MS		Acute hepatitis
[12]	F	56	↑2x N	IgG ↑ γ-GT ↑4x N	ANA (1/1280)	MS Hyperthyroidism		Portal lymphocytic inflammatory infiltrate
[12]	M	43	↑5x N	γ-GT ↑8x N	ANA (1/2560)	MS DM (IT)		Cirrhosis; portal and lobular inflammatory infiltrate (lymphocytic)
[13]	F	25	593/1146	γ-GT 142	-	MS		Necrosis; infiltrate (lymphocytes, eosinophils, and plasma cells); fibrosis
[13]	F	28	875/748	IgM↑, IgA↑	ANA (1/80)	MS		Centrilobular necrosis; mononuclear cell infiltration
[8]	F	43	566/875	γ-GT 12 IU/L IgG 1785	ANA (1/80) ASMA +	MS		Perivenular necrosis; interface hepatitis
[13]	F	46	579/579	γ-GT 124	-	MS		Chronic active hepatitis; periportal inflammation; infiltrate (neutrophils and eosinophils)
[14]	F	19	1151/1317	IgG ↑	ASMA +	MS Celiac disease		Acute hepatitis

AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase, F female, M male, ΔAIH-MS interval between autoimmune hepatitis and multiple sclerosis onset, ANA antinuclear antibody, IgG immunoglobulin G, ASMA smooth muscle antibody, γ-GT gammaglutamyltranspeptidase, MS multiple sclerosis, ITDM insulin treated Diabetes mellitus, BD baseline diagnosis.

There is evidence to support the hypothesis of MS having an autoimmune inflammatory origin, defined by a genetic predisposition and basic immunological mechanisms, together with environmental factors. Several autoimmune inflammatory etiologies may affect the central nervous system similarly, such as Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis¹⁴. AIH, as MS, has no known etiology, so they both can be the expression of a heterogeneous syndrome with different clinical presentations and progression rates. Response to treatment with steroids, as well as the decrease in the number of demyelinating lesions seen on MRI control, supports the hypothesis of an autoimmune inflammatory origin, with common pathophysiological mechanisms to both diseases, which benefits from treatment with anti-inflammatory and immunosuppressive drugs.

Conclusion

Through the study of this case, as well as through the analysis of other published reports, we should consider AIH in the differential diagnosis of patients with MS who have alterations in liver analytical parameters. Autoantibody screening should be done before starting biological therapies. Histological analyses of liver tissue are necessary to establish the diagnosis in suspected cases, even in patients in whom serum antibodies are negative. Special attention should be paid to the development of AIH after therapy with methylprednisolone or after IFN- α and immunomodulatory drugs in MS patients in order to initiate immediate treatment with corticosteroids and azathioprine. AIH should also be considered and caution should be taken when re-exposing MS patients with previous hepatic damage to immunomodulatory drugs. Larger cohorts should help to determine whether the prognosis of patients with both MS and AIH differs from that of patients with only MS or AIH.

Abbreviations: Autoimmune hepatitis (AIH); Multiple Sclerosis (MS); interferon (IFN); aspartate aminotransferase (AST); Alanine transaminase (ALT); gamma-glutamyl transferase (GGT); Smooth Muscle Antibodies (SMA); antinuclear antibody (ANA); Anti-tumour Necrosis Factor (anti-TNF); Interleukin (IL). There weren't any financial supports for writing this paper.

Bibliography

- Vergani D CK, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G.. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:727-37.
- AJ. C. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1:113-28.
- Al-Chalabi T UJ, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140-7.
- Feld JJ DH, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *HEPATOLOGY* 2005;42:53-62.
- Michael P, Manns AJC, James D, Gorham, Edward L, Krawitt, Giorgina Mieli-Vergani, Diego Vergani, and John M. Vierling. AASLD Practice Guidelines - Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2010;51, No 6.
- Gary M. Owens M. Managed Care Aspects of Managing Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care* 2013;19 (16):307-12.
- Lisotti AA, F, Brillanti, S, Mazzella, G. Severe acute autoimmune hepatitis after natalizumab treatment. *Digestive and Liver Disease* 2011;44:356-8.
- Takahashi Aea. Development of autoimmune hepatitis type 1 after pulsed methylprednisolone therapy for multiple sclerosis:a case report *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:5474-7.
- Helmut Newmann AC, Michael Sailer, Peter Malfertheiner. Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:816-7.
- Vera von Kalkcreuth AL, Christoph Schramm. Unmasking Autoimmune Hepatitis Under Immunomodulatory Treatment of Multiple Sclerosis - not only Beta Interferon. *American Journal of Gastroenterology* 2008;10.1111:2143-66.
- J de Seze VC-D, I Fajardy, S Delalande. Autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidental association? *Multiple Sclerosis* 2005;11:691-3.
- Corrieri-Baizeau C BI, Cottin V, Vukusic S. Hépatite auto-immune associée à une sclérose en plaques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2004;28:1186.
- Ferrò M FD, Riccardi T, Adda E, Mainardi E. A case of multiple sclerosis with atypical onset associated with autoimmune hepatitis and silent coeliac disease. *Neurol Sci* 2008;29:29-31.
- Nunez O ea. Hepatitis autoimmune en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple. *Gasterologia Hepatologia* 2004;27 (9):521-4.

Neumonía organizada como forma de presentación de una artritis reumatoide

Organizing pneumonia as the presenting symptom of rheumatoid arthritis

Verónica Temprado, Laura Manzanedo, Gloria Alonso, Antonio Chamorro

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico de Salamanca. SACYL Salamanca

Resumen

La neumonía organizada (NO) es una enfermedad pulmonar intersticial que puede asociarse a la artritis reumatoide (AR). Normalmente, la afectación pulmonar se presenta tras años de evolución de las manifestaciones articulares, siendo menos frecuente la aparición concomitante de ambos procesos. Se expone el caso de una paciente de 79 años que presentó tos y disnea junto con inflamación articular y criterios serológicos de AR. La radiografía de tórax (Rx) y la tomografía axial computerizada (TAC) objetivaron un infiltrado alveolar bibasal con broncograma aéreo. Las manifestaciones pulmonares severas de una NO motivaron el ingreso y fueron la clave para el diagnóstico final de una AR. La paciente recibió tratamiento corticoideo con excelente respuesta.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, neumonía organizada, síntomas.

Abstract

Organizing pneumonia (OP) is an interstitial lung disease which may be associated to rheumatoid arthritis (RA). Normally, pulmonary involvement appears after years of evolution of the joint manifestations, being the concomitant appearance of both processes less common. We present the case of a 79-year-old woman who presented with cough and dyspnea together with joint inflammation and serological criteria for RA. The thoracic X-ray and the CAT scan revealed a bibasilar alveolar infiltrate with air bronchogram. The severe pulmonary manifestations of OP caused the hospital admission and were essential for the final diagnosis of RA. The patient received treatment with corticosteroids with an excellent response.

Key words: Rheumatoid Arthritis, organizing pneumonia, symptoms.

Introducción

La AR es la artropatía inflamatoria más común, afecta al 1% de la población mundial¹. Se caracteriza por alteraciones inflamatorias que afectan al tejido articular y estructuras relacionadas, sin embargo tiene también carácter de enfermedad sistémica con múltiples manifestaciones extrarticulares. Una de ellas es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que se presenta entre el 4 y el 68% de los pacientes con AR². Dentro de este grupo la forma más frecuente de presentación es la neumonía intersticial usual (NIU), seguida de la neumonía intersticial no específica (NINE)

y finalmente, la neumonía organizada (NO)³. Lo habitual es que la afectación pulmonar se presente en fases avanzadas de la enfermedad articular, siendo más raro que la lesión pulmonar preceda o coincida con el diagnóstico de AR. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de NO como primera manifestación de una AR hasta el momento no diagnosticada.

Caso clínico

Mujer de 79 años sin hábitos tóxicos, con antecedentes de artrosis e intolerancia a la lactosa, con consumo de ibuprofeno ocasional. Ingresó en Medicina Interna por un cuadro de semanas de evolu-

Figura 1. Radiografía de manos: subluxaciones, reabsorción subperióstica, y erosiones marginales.



Tabla 1. Valores de laboratorio

<u>Automáticos</u>			<u>Hemograma</u>			<u>Ac. en artritis reumatoide</u>		
Glucosa	135	mg/dL (82-115)	Hemáties	3970000	/uL (4-5.4)	Ac Anti-Péptido citrulinado	117.5	U/mL Negativo: 0-20 Positivo moderado: 20-60 Positivo fuerte: >60
Urea	26	mg/dL (16.6-48.5)	Hemoglobina	12.2	g/dL (12-16)			
Creatinina	0.59	mg/dL (0.5-0.9)	Leucocitos	10080	/uL (4.5-10.8)	Factor reumatoide	19.6	UI/mL (0.1-14)
Sodio	140	mmol/L (135-145)	Neutrófilos	7680	/uL (1.4-6.5)			
Potasio	4.9	mmol/L (3.5-5.1)	Linfocitos	1130	/uL (1.2-3.5)			
Calcio	9.3	mg/dL (8.8-10.2)	Plaquetas	292000	/uL (150-450)			
Proteínas totales	6.6	g/dL (6.4-8.3)	<u>Proteinograma sérico</u>					
Bi total	0.80	mg/dL (0.1-1.2)	Albúmina	38.3	% (55-66.1)			
AST	26	U/L (0-32)	Alfa-1 Globulinas	8.10	% (2.9-4.9)			
ALT	26	U/L (0-33)	Alfa-2 Globulinas	13.7	% (7.1-11.8)			
FA	119	U/L (35-105)	Beta Globulinas	16.3	% (8.4-13.1)			
GGT	71	U/L (0-40)	Gamma Globulinas	23.6	% (11.1-18.8)			
LDH	279	U/L (135-214)	Albúmina	2.68	g/dL (4.02-4.76)			
PCR	10.73	mg/dL (0-0.5)	Alfa-1 Globulinas	0.57	g/dL (0.21-0.35)			
<u>Metabolismo del hierro</u>			Alfa-2 Globulinas	0.96	g/dL (0.51-0.85)			
Hierro	29	ug/dL (37-145)	Beta Globulinas	1.14	g/dL (.60-0.94)			
Transferrina	138	mg/dL (200-360)	Gamma Globulinas	1.65	g/dL (.80-1.35)			
Ferritina	485	ng/mL (30-400)	<u>Proteínas plasmáticas</u>					
Cap.Total de fijación	175	ug/dL (260-388)	Inmunoglobulina G	1700	mg/dL (751-1560)			
Índice de saturación	16.6	% (16-45)	Inmunoglobulina A	556	mg/dL (82-453)			
VSG	112	mm (1-25)	Inmunoglobulina M	26.1	mg/dL (46-304)			

ción de tos con expectoración amarillenta y disnea sin fiebre. En la anamnesis dirigida la paciente contaba rigidez articular matutina en manos junto con episodios de artritis metacarpo falángicas y en codos. En la exploración física destacaba una auscultación pulmonar con crepitantes gruesos bibasales y la exploración de extremidades evidenció una desviación articular cubital, edema en dedos de las manos, artritis de muñecas y codo izquierdo. La analítica se resume en la tabla 1. La Rx de tórax mostró áreas de condensación basal con broncograma aéreo de predominio derecho. Se inició antibioterapia empírica con ceftriaxona y levofloxacino sin mejoría. Todos los estudios microbiológicos y de autoinmunidad resultaron negativos, excepto el factor reumatoide que fue positivo: 19.6 UI/mL (0.1-14) así como los anti péptido citrulinado (anti PPC), 117.5 UI/mL (positivo fuerte >60).

La Rx de manos evidenció subluxaciones, reabsorción subperióstica, y erosiones marginales. (Figura 1).

Se realizó fibrobroncoscopia, la citología del aspirado bronquial y lavado bronquial reveló un componente inflamatorio agudo con presencia de abundantes linfocitos y monocitos (microbiología negativa y citología negativa para células malignas). No pudo realizarse biopsia transbronquial porque la paciente toleró mal la prueba.

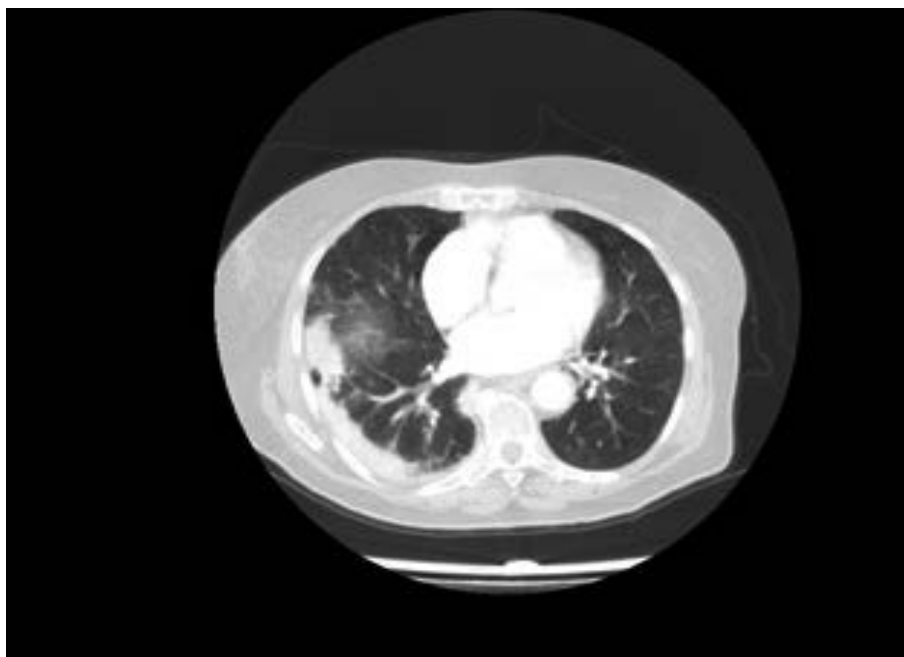
Se realizó una TC torácica en la que se objetivaron áreas parcheadas bilaterales de aumento de densidad en vidrio deslustrado de predominio periférico y subpleural compatible con NO. (Figura 1). Se instauró tratamiento corticoideo a dosis de 1 mg/Kg de peso con desaparición de la clínica y normalización del perfil hepático y los reactantes de fase aguda. El TACAR de control a las 10 semanas informó de mejoría radiológica.

Discusión

La AR de inicio en mayores de 65 años se conoce con el nombre de *elderly onset rheumatoid arthritis* (EORA). La principal diferencia con respecto a los jóvenes es que aparece por igual en hombres que en mujeres y que clínicamente tiene una forma de presentación más aguda, como un cuadro agudo sistémico, con intenso dolor en grandes articulaciones proximales, acompañado de astenia y pérdida de peso, y por otro lado, con mayor afectación sistémica como las manifestaciones pulmonares. Para su diagnóstico debemos aplicar los criterios de EULAR y ACR⁴.

La EPI es una manifestación extrarticular que se presenta según las series entre 4 y 68% de los pacientes^{5,6}. Dentro de la EPI asociada a la AR, las más frecuentes son la NIU y la NINE, siendo menos habitual la asociación con NO que, además, tiene mejor pronóstico que las anteriores. Lo habitual es que la enfermedad pulmonar se presente años después del diagnóstico de la AR, pero ocasionalmente el diagnóstico de la NO precede o es simultáneo al de la AR. En una revisión de 26 casos publicados entre 1987 y 2006 de NO asociada a AR, Mori et al encontraron que casi en un 81% el diagnóstico fue posterior, en el 15% precedió y en el 5% fue concomitante al diagnóstico de AR⁷. En los casos revisados, la mayoría de los pacientes eran mayores de 65 años, por lo que parece que la afectación pulmonar es más frecuente que en los jóvenes.

Figura 2. TAC pulmonar: áreas parcheadas bilaterales en vidrio deslustrado de predominio periférico y subpleural.



En la NO la TAC torácica muestra las características opacidades subpleurales en vidrio deslustrado⁸. El diagnóstico definitivo es histopatológico, en la mayoría de casos por biopsia transbronquial o videotoracoscopia, demostrándose fibroblastos en los bronquiolos y alvéolos⁹.

El objetivo del tratamiento de la AR en los pacientes ancianos es el mismo que en los de menor edad y consiste en conseguir el control de los síntomas y la remisión de la enfermedad y para ello contamos con los mismos fármacos. Los AINES asocian mayores efectos secundarios y deben evitarse en la medida de lo posible. Tradicionalmente se han usado la corticoides como base fundamental del tratamiento, pero actualmente los fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate han demostrado que son igual de efectivos y seguros que entre los más jóvenes si la función renal esta conservada. Y lo mismo se puede decir respecto a los antiTNF¹ Respecto a el pronóstico de la NO asociada a AR es generalmente favorable con respuesta rápida a los corticoides en dosis de 0.75 -1.5 mg/Kg/día. Si no ocurre respuesta se podrían emplear la azatioprina o la ciclofosfamida como ahorradores de corticoides¹⁰.

Conclusiones

La AR debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes diagnosticados de NO. Excluidas otras causas de neumonía, unas manifestaciones clínico-radiológicas sugerentes de NO junto con clínica y análisis serológicos compatibles con AR pueden resultar suficientes para iniciar tratamiento corticoideo sin necesidad de realizar biopsia pulmonar, especialmente en los casos de pacientes mayores con mala tolerancia o imposibilidad de realización de fibrobroncoscopia o toracoscopia.

Bibliografía

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:269-81.
2. Kim EJ, Collard HR, King TE, Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397-405.
3. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis* 2011;8:53-82.
4. García Arias MJ, García Vadillo A. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano. *Semin Fundamental Esp Reumatol*. 2011;12:103-107.
5. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep* 2012;1:224-32.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
7. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. A simultaneous onset of organizing pneumonia and rheumatoid arthritis, along with a review of the literature. *Mod Rheumatol* 2008;18:60-6.
8. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994;193:375-82.
9. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 Suppl 5:v1-58.
10. Lee J, Cha SI, Park TI, Park JY, Jung TH, Kim CH. Adjunctive effects of cyclosporine and macrolide in rapidly progressive cryptogenic organizing pneumonia with no prompt response to steroid. *Intern Med* 2011;50:475-9.

Sarcoma primário da artéria pulmonar – um caso clínico

Primary Pulmonary Artery Sarcoma – case report

Helóisa Ribeiro, Luísa Moreira, Fernando Moreira

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

Resumo

O sarcoma da artéria pulmonar é uma neoplasia muito rara, que se manifesta de forma inespecífica. Descreve-se o caso de um indivíduo do sexo masculino, de 88 anos, com uma massa na artéria pulmonar, de 6,5 cm de maior eixo, condicionando oclusão de cerca de 80%. O doente foi submetido a exérese da massa, com histologia compatível com Angiossarcoma epitelióide/ Leiomiossarcoma, e a radioterapia. A cirurgia constitui o tratamento recomendado, mesmo quando não há intenção curativa.

Palavras-chave. Sarcoma, Artéria Pulmonar, Tumor vascular.

Introdução

O Sarcoma da Artéria Pulmonar (SAP) é um tumor muito raro. Desde que foi descrito pela primeira vez em 1923 por Mandelstamm, cerca de 250 casos foram apresentados na literatura internacional, muitos dos quais diagnosticados pós-mortem¹. O prognóstico associado a este tipo de tumores é reservado, estando recomendada a ressecção cirúrgica, mesmo na ausência de intenção curativa^{1,2}.

Descreve-se o caso de um paciente com sarcoma da artéria pulmonar.

Caso clínico

Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, de 88 anos, previamente autónomo nas actividades da vida diária. Apresentava antecedentes de traumatismo craneo-encefálico em 1987 após queda de bicicleta, Acidente Isquémico Transitório (AIT) em 2000, bócio multinodular submetido a tiroidectomia total em 2002 e hipertensão arterial, ex-fumador desde há 30 anos (15 unidades maço ano), consumo diário de álcool quantificado em 12g, habitualmente medicado com Levotiroxina 0.1mg/dia, Perindopril 4mg/dia, Furosemida 40mg/dia.

Recorreu ao Serviço de Emergência (SE) a 05.02.2013 por mal-estar inespecífico e afasia global, com recuperação total em menos de 24 horas. Realizou tomografia computadorizada (TC) craneo-encefálica (CE), onde se constatou lacuna lenticular posterior no hemisfério direito, atrofia cerebral focal cortical temporo-basal esquerda e atrofia cerebral difusa cortico-subcortical de grau ligeiro. Concluiu-se por AIT provável, tendo tido alta orientado para Consulta Externa de Neurologia.

A 17.02 o doente foi novamente conduzido ao SE por prostração. No dia anterior tinha sido encontrado caído, agitado e confuso, tendo recuperado e recusado ida ao SE. Negava dor torácica, dispneia, febre, mordedura de língua ou perda de continência de esfíncteres. Ao exame objectivo apresentava-se corado e hidratado, tensão arterial: 128/80 mmHg, frequência cardíaca: 96 bat/ min, saturação de O₂

Abstract

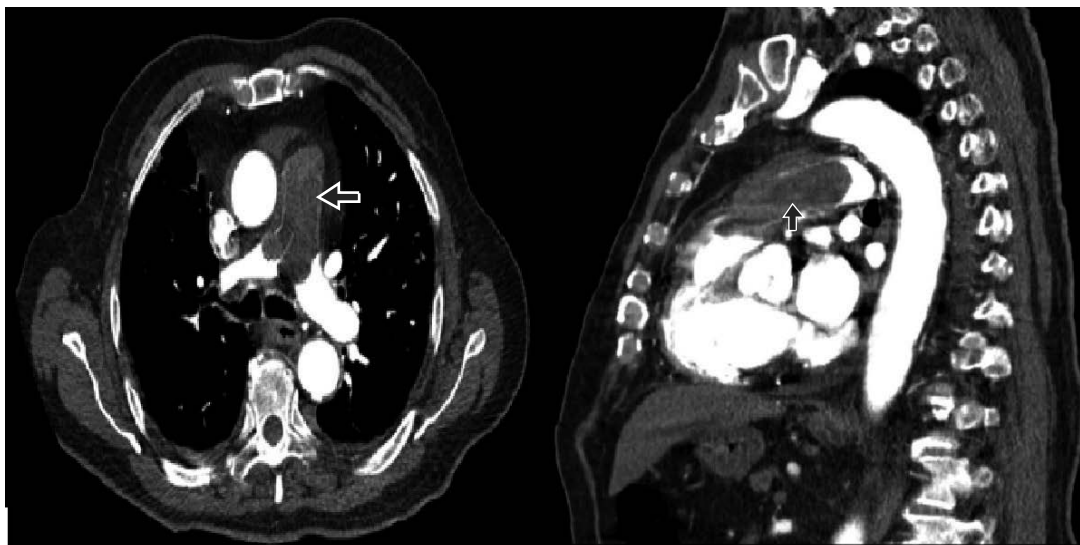
Pulmonary artery sarcoma is a very rare tumour, which presents with non-specific symptoms. We present a case of an 88 years old man with a pulmonary artery tumour of 6.5 cm which occluded 80%. Patient was submitted to surgery, the histology showed Angiosarcoma/Leiomyosarcoma, and radiotherapy. Surgery is recommended even when there is no curative intention.

Keywords. Sarcoma, Pulmonary Artery, Vascular tumour.

100% (em ar ambiente). Auscultação cardíaca rítmica, com sopro sistólico grau II/VI. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e simétrico, com crepitações audíveis em ambas as bases. Apresentava edema bimalear. Ao exame neurológico apresentava-se vigil, pupilas isocóricas, isofotorreactivas. Oculomotricidade mantida. Discurso fluente, sem disartria. Mimica facial mantida, sem paresia. Restantes nervos cranianos sem alterações. Força muscular preservada nos membros superiores e inferiores. Reflexo cutâneo plantar em flexão bilateralmente. Reflexos osteotendinosos simétricos (2+).

Na investigação efectuada constatou-se electrocardiograma em ritmo sinusal com bloqueio completo de ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo e gasimetria em ar ambiente com discreta alcalose respiratória (pH 7.5, pCO₂ 34mmHg, pO₂ 70mmHg, Na⁺ 140mmol/L, K⁺ 3.2mmol/L, Lactatos 1.1mmol/L, HCO₃⁻ 27.1mmol/L, BE 4.2mmol/L, saturação de O₂ 95%). Analiticamente salientava-se Proteína C Reactiva 48.6 mg/L, sem alterações do hemograma, ionograma e função renal. Realizou TC-CE que revelou hemorragia subdural subaguda e subaracnoideia, pelo que efetuou Angio-TC, que excluiu malformações aneurismáticas. Neste contexto foi considerada a hipótese da perda de consciência ter sido anterior à queda. Realizou ecocardiograma transtorácico que demonstrou dilatação moderada a grave das cavidades direitas; insuficiência tricúspide moderada a grave, permitindo estimar pressão sistólica da artéria pulmonar de 80 mmHg; veia cava inferior dilatada sem variabilidade inspiratória e disfunção grave do ventrículo direito. Na sequência das alterações detectadas, foi solicitado TC torácico, onde se observou volumosa lesão endoluminal na artéria pulmonar, desde a válvula pulmonar até à bifurcação do tronco e porções proximais dos ramos respetivos, medindo 6.5cm de maior eixo, condicionando oclusão luminal de 80% (Figura 1). O doente foi orientado para o Serviço de Cirurgia Cardiorádica tendo-se procedido a exérese da massa e anuloplastia da tricúspide. O exame histológico foi compatível com Angiossarcoma epitelióide/Leiomiossarcoma com “marcação aberrante” para marcadores vasculares e citoqueratinas. O pós-operatório foi complicado por Pneumonia

Figura 1. Lesão endoluminal na artéria pulmonar, localizada desde a válvula pulmonar até à bifurcação do tronco e porções proximais dos ramos respetivos.



associada aos cuidados de saúde, tendo cumprido antibioterapia com Meropenem 1 gr de 8/8h e Amicacina 1gr de 24/24h com boa evolução clínica e analítica. À data de alta o doente foi orientado para Consulta de Grupo de Oncologia, tendo sido posteriormente submetido a radioterapia. Apresentava razoável estado geral seis meses após o diagnóstico.

Discussão

O SAP é um tumor raro, cuja idade de diagnóstico varia entre os 13 e os 89 anos, sendo mais frequente nos indivíduos de meia-idade e do género feminino³. Histologicamente podem ser classificados em diversos subtipos como rabiomiossarcoma, angiossarcoma, leiomiiossarcoma, entre outros. A origem deste tipo de tumor ainda não está claramente definida, apontando-se para a possibilidade de ter proveniência de células mesenquimais da íntima dos vasos⁴, ou da média no caso do leiomiiossarcoma¹, assumindo posteriormente diversos tipos morfológicos.

O quadro clínico é inespecífico, podendo apresentar-se com tosse, dor torácica, dispneia, hemoptises e síncope⁵, o que torna difícil o diagnóstico diferencial com outras entidades como o tromboembolismo pulmonar agudo e crónico, neoplasia do pulmão e hipertensão pulmonar².

Analiticamente poderá estar presente anemia e velocidade de sedimentação eritrocitária aumentada⁶. No electrocardiograma, bloqueio de ramo direito, hipertrofia ventricular direita, alterações inespecíficas do segmento ST e inversão da onda T. O tumor pode ser detetado por ecocardiograma (principalmente transesofágico), tomografia computadorizada, ressonância magnética e modalidades invasivas (como angiografia pulmonar e cateterismo cardíaco)^{3,6}.

No que diz respeito ao tratamento, encontram-se descritos casos abordados de diversas formas, nomeadamente com cirurgia, radioterapia e quimioterapia, em monoterapia ou de forma combinada. Contudo, a ressecção cirúrgica é a opção

recomendada, mesmo quando não há intenção curativa, uma vez que está descrito que prolonga a sobrevida. Segundo Blackmond et al, deverá ser considerada a possibilidade de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, esta última na ausência de condições que permitam suportar o tratamento neoadjuvante⁴.

O prognóstico é reservado, sendo a sobrevida média de 1.5 meses nos doentes não submetidos a cirurgia e de 12 meses naqueles submetidos àquele tratamento^{3,6}.

Conclusão

O Sarcoma da artéria pulmonar é uma entidade rara, estando implícita a dificuldade do diagnóstico (o que não se verificou no caso apresentado dadas as características imagiológicas da massa) e do tratamento. A individualização terapêutica é dificultada pela limitada experiência da sua abordagem, decorrente do reduzido número de casos descritos, da sua distribuição geográfica bem como das características dos doentes descritos na literatura.

Bibliografia

- Huo L, Moran CA, Fuller GN, Gladish G, Suster S. Pulmonary Artery Sarcoma – A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 12 Cases. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:419-424.
- Adeli SH, Nemati B, Jandaghi M, Riahi MM, Hosseinzadeh F, Salarvand F. Pulmonary Hypertension due to a Pulmonary Artery Leiomyosarcoma: A Case Report. *Case Rep Pulmonol*. 2013;2013:160619. doi: 10.1155/2013/160619. Epub 2013 Mar 31.
- Alsoufi B, Slater M, Smith PP, Karamlou T, Mansoor A, Ravichandran P. Pulmonary Artery Sarcoma Mimicking Massive Pulmonary Embolus: A Case Report. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006;14:71-73.
- Blackmon SH, Rice DC, Correa AM, Mehran R, Putnam JB, Smythe ER, et al. Management of Primary Pulmonary Artery Sarcomas. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:977-984.
- Nakamura Y, Shimizub T, Fukumoto Y, Sugimura K, Ito S, Fujishima F, et al. A Case of Angiosarcoma Arising in Trunk of the Right Pulmonary Artery Clinically Simulating Pulmonary Thromboembolism. *World J Oncol* 2012; 3(3):119-123.
- Neves S, San José J, Vaz Velho H, Oliveira M, Esteves I, Torres S, Magalhães AM. Sarcoma da Artéria Pulmonar — dificuldades diagnósticas e terapêuticas. *Rev Port Pneumol* 2003; IX (1): 41-51.

Pneumonia Criptogénica Organizante e Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana

Cryptogenic Organizing Pneumonia and Human Immunodeficiency Virus Infection

A Pneumonia Criptogénica Organizante (COP) é uma doença pulmonar intersticial difusa, que afecta bronquíolos distais, ductos alveolares e parede alveolar, com produção intraluminal excessiva de tecido de conjuntivo¹. Num estudo recente no qual se observou a incidência do sinal do alvo invertido nas diferentes doenças pulmonares e a sua correspondência patológica concluiu-se que este sinal é relativamente inespecífico, podendo ser observado em várias doenças pulmonares², demonstrando a importância da biópsia no diagnóstico destas patologias.

Apesar de vários agentes infecciosos e não infecciosos terem sido implicados como seus possíveis precipitantes, a ocorrência simultânea de COP e vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) tem sido raramente descrita¹.

Com o avanço na terapêutica antiretroviral (TARV) o espectro das doenças pulmonares alterou-se, com patologias como doença pulmonar obstrutiva crónica, hipertensão pulmonar e neoplasia do pulmão a tornar-se mais importantes na população actual infectada por VIH. Apesar da diminuição da incidência de doenças infecciosas, as alterações imagiológicas nos doentes com infecção por VIH mantêm-se comuns, nomeadamente enfisema, nódulos e bronquiectasias. A idade e a exposição ao tabaco foram preditores significativos de anomalias radiológicas, ao contrário dos factores associados à infecção por VIH como a contagem de CD4+ e a carga viral³.

A COP é uma entidade potencialmente tratável, mas muitas vezes sub-diagnosticada, que deve ser considerada em pneumonias que não respondem ao tratamento⁴.

Os autores apresentam o caso de um homem de 50 anos, técnico auxiliar de acção médica, com diagnóstico e terapêutica recente de infecção por VIH (98 CD4+, carga viral de 197386 cópias/mL) e antecedentes de doença pulmonar crónica tabágica (50 UMAs) e toxicod dependência activa – cannabis e heroína inalada. Admitido em internamento por pneumonia extensa em doente imunocomprometido. Na radiografia do tórax observavam-se infiltrados nodulares bilaterais extensos, pelo que realizou TC do tórax: consolidações parenquimatosas multifocais englobando todos os lobos, com imagens gasosas dispersas mas sem segura cavitação, com padrão confluyente em ambas as bases associado a áreas de densificação em vidro despolido, espessamento reticular e parietal brônquico, aspectos de natureza indeterminada, admitindo-se etiologia infecciosa ou pneumopatia intersticial. Iniciou empiricamente antibioterapia de alto espectro e doses terapêuticas de fluconazol e cotrimoxazol, sem melhoria clínica, analítica ou imagiológica. Fez broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar cujo exame bacteriológico, micológico, pesquisa de BAAR e *pneumocystis jiroveci* foi negativo. Hemoculturas negativas. Dada manutenção do quadro clínico repetiu TC que demonstrou: no parênquima pulmonar observam-se múltiplos focos de condensação alveolar, com distribuição multi-focal e bilateral, de predomínio peri-brônquico, com agravamento; algumas destas lesões configuram sinal do alvo invertido (sinal do atol) sendo sugestivas de COP. Face à hipótese colocada foi iniciada corticoterapia sistémica com prednisolona 40mg/dia, com franca melhoria, tendo alta para a consulta externa.

Bibliografia

1. Sheikh IA, Saadia N, Sheikh N, Culpepper-Morgan JA. Simultaneous diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia and HIV in a 45 year old man. *Am J Case Rep.* 2012;13:166-8.
2. Zhan X, Zhang L, Wang Z, Jin M, Liu M, Tong Z. Reversed Halo Sign: Presents in Different Pulmonary Diseases. *PLoS One.* 2015 Jun 17;10(6):e0128153.
3. Clause E, Wittman C, Gingo M, Fernainy K, Fuhrman C, Kessinger C, Weinman R, McMahon D, Leader J, Morris A. Chest computed tomography findings in HIV-infected individuals in the era of antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 9(11): e112237. Nov 2014.
4. Olivares AF, Fica CA., Charpentier VP, Hernández MA, Manríquez A ME, Castro S M. Cryptogenic organizing non-resolving pneumonia. Report of one case. *Rev. Méd. Chile* 2014; 142 (2): 261-6.

Diagnóstico: Pneumonia Criptogénica Organizante e Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana

Sara Custódio Alves, Tânia Strecht

Serviço de Medicina. Hospital de Cascais- Dr José d'Almeida

Correspondência: custodio.sara@gmail.com

Como citar este artigo: Custódio Alves S, Strecht T. *Pneumonia Criptogénica Organizante e Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana. Galicia Clin* 2015; 76 (3):132

Recibido: 05/05/2015; Aceptado: 14/05/2015

Imagem 1



Imagem 2



Imagem 3



Múltiples focos de esclerosis ósea redondeados en RX muñeca derecha ¿malignos o benignos?

Multiple sclerotic foci in right wrist x-ray: malignant or benign?

Varón de 32 años sin AP de interés que acude al servicio de urgencias por dolor y signos inflamatorios en muñeca derecha tras caída accidental. En la exploración física presentaba dolor a la movilización de la muñeca con ligeros signos inflamatorios, sin derrame articular. Se realizó una radiografía de muñeca derecha (Figura 1) donde se descubren múltiples imágenes redondeadas u ovoideas, hiperdensas, condensantes, de unos 3-5 mm de diámetro, a nivel de los huesos esponjosos del carpo de la mano derecha así como en las epífisis de radio, cúbito, metacarpo y falanges, que respetan cortical. La exploración física de la piel del paciente fue normal. El estudio bioquímico muestra unos niveles de calcio y fósforo normales. Reinterrogado el paciente no tenía antecedentes familiares de patologías óseas conocidas.

Los hallazgos radiológicos son característicos de la osteopoiquilosis o “enfermedad de huesos manchados”, una displasia osteoesclerosa asintomática, de etiología desconocida o debida a una mutación genética del gen LEMD3, más frecuente en hombres y en ocasiones con herencia autonómica dominante. Afecta epífisis y metáfisis de huesos tubulares, carpos, tarsos, pelvis y omóplatos y pueden aparecer lesiones cutáneas (síndrome de Buschke-Ollendorff u osteodermatopoiquilosis)^{1,2}.

La osteopoiquilosis no produce deformidad ni alteración en el desarrollo normal óseo por lo que el diagnóstico suele ser un hallazgo radiológico, con focos de esclerosis ósea redondeados y ovoideos (de menos de 10 mm), simétricos, bien definidos y sin afectación de la cortical³. El diagnóstico diferencial de las lesiones óseas debe hacerse con metástasis osteoblásticas, mastocitosis y esclerosis tuberosa⁴. Cuando hay dudas sobre el diagnóstico, la gammagrafía ósea puede jugar un papel fundamental para diferenciar osteopoiquilosis frente a metástasis osteoblásticas. Mientras que en la primera, la gammagrafía es normal; en la segunda se observa un aumento de la captación del isótopo (manchas “calientes”). Aunque al paciente se le recomendó estudio familiar para descartar una herencia autosómica dominante, el paciente se negó a ello.

Bibliografía

1. Carpintero P, Abad JA, Serrano P, Serrano JA, Rodríguez P, Castro L. Clinical features of ten cases of osteopoiquilosis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 505-8.
2. Korkmaz MF, Elli M, Ozkan MB et al. Osteopoiquilosis: report of a familial case and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2014 Oct 29.
3. Serdaroflu M, Çapkın E, Uçuncü F, Tosun M. Case report of a patient with osteopoiquilosis. *Rheumatol Int.* 2007; 27:683-6.
4. Woyciechowsky TG, Monticeli MR, Keiserman B, Monticeli OA. Osteopoiquilosis: what does the rheumatologist must know about it? *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):745-8.

Diagnóstico: Osteopoiquilosis o “enfermedad de huesos manchados”

Pedro Gargantilla Madera¹ y Emilio Pintor Holguín E²

¹Hospital de El Escorial de Madrid

²Departamento de Especialidades Médicas Aplicadas. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Europea de Madrid

Correspondencia: emilio.pintor@uem.es

Como citar este artículo: Gargantilla Madera P, Pintor Holguín E. Osteopoiquilosis o “enfermedad de huesos manchados”. *Galicia Clin* 2015; 76 (3): 133

Recibido: 28/01/2015; Aceptado: 13/03/2015

Imagen 1



Lesões cutâneas em uma doente com mieloma múltiplo em remissão hematológica

Cutaneous lesions in a patient with multiple myeloma in hematological remission

O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se pela proliferação neoplásica de um clone de plasmócitos, frequentemente produtores de imunoglobulina monoclonal¹. O atingimento cutâneo associado ao MM ocorre em 5 a 10% dos casos². Os plasmocitomas secundários são considerados manifestações cutâneas específicas de MM, que podem ocorrer por extensão direta para a pele, a partir de lesões ósseas subjacentes, ou por disseminação hematogena^{2,3}. Os autores apresentam o caso de uma doente de 75 anos, com o diagnóstico de MM IgG lambda, submetida a quimioterapia sistêmica com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona, com boa resposta. Manteve-se sob terapêutica de manutenção com talidomida, sem sinais de recorrência hematológica. Três anos após o diagnóstico surgiram pápulas e nódulos eritematosos com localização no terço superior do tronco, braços e raiz do pescoço (Figuras 1 e 2). Sem alterações valorizáveis ao exame objetivo ou nos parâmetros analíticos. A biópsia cutânea incisional mostrou uma lesão nodular na derme formada por agregados densos de células com nítida transformação plasmocitária, compatível com o diagnóstico de plasmocitoma cutâneo. O tratamento geralmente inclui a combinação de quimioterapia, radioterapia local e/ou excisão cirúrgica³. Contudo, verificou-se uma rápida deterioração do estado geral, tendo-se optado por não efetuar nenhum outro ciclo de terapêutica sistêmica. Neste momento a doente encontra-se em cuidados paliativos. Salientamos a importância do reconhecimento dos plasmocitomas consequentes a disseminação do MM, pois são reflexo da elevada carga tumoral, ocorrendo geralmente em fases tardias da doença^{2,3}. O nosso caso ilustra o mau prognóstico associado à metastização cutânea, com 50% dos pacientes evoluindo para o óbito em seis meses, apesar das alternativas terapêuticas^{3,4}.

Bibliografia

1. Kyle R. e Rajkumar V., Multiple Myeloma, Blood. 2008 Mar 15 111(6): 2962–72
2. Requena L, Kutzner H., Palmedo G., Calonje E., Requena C., et al, Cutaneous Involvement in multiple mieloma, Arch Dermatology 2003; 139:475-86.
3. Araújo C., Marques H., Fernandes J.C., Pardal A., Brito C., Cutaneous Plasmacytomas Secondary to Nonsecretory Multiple Myeloma, J Dermatolog Clin Res 2014; 2(3): 1022
4. Souza D, Freitas T., Paes R., Müller H., Hungria V., Mieloma Múltiplo com Plasmocitomas Cutâneos, An Bras Dermatol, 2004; 79(5):581-5.

Diagnóstico: Plasmocitoma cutâneo metastásico em doente com mieloma múltiplo

A.S. Montez, E. Rocha

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

Correspondência: asofiamontez@gmail.com

Como citar este artigo: Montez AS, Rocha E. Plasmocitoma cutâneo metastásico em doente com mieloma múltiplo. *Galicía Clin* 2015; 76 (3): 134

Recibido: 27/03/2015; Aceptado: 09/06/2015

Figura 1. Lesões de plasmocitoma cutâneo.



Figura 2. Plano mais aproximado das lesões de plasmocitoma cutâneo.



Exantema máculopapular difuso e diminuição súbita da acuidade visual

Diffuse maculopapular rash and sudden decrease of visual acuity

A incidência de sífilis na Europa continua a aumentar. Segundo o último relatório dos ECDC (2015), a taxa de incidência de sífilis em Portugal e em Espanha aumentou, de 2008 para 2012, de 0,9 para 2,5/100.000 habitantes e 5,6 para 7,8/100.000 habitantes respetivamente¹. Os factores de risco para a sífilis são similares aos da infeção pelo VIH, com evidente associação epidemiológica.

Apresentamos o caso de um homem, 59 anos, enviado ao Serviço de Urgência por quadro constitucional, diminuição acentuada e súbita da acuidade visual, exantema e história sugerindo sífilis primária recente. Objetivamente apresentava exantema máculo-papular difuso com lesões descamativas a nível palmo-plantar (Figura 1) e, ao exame oftalmológico, melhor acuidade visual (corrigida, 9/10) no olho direito (OD) e de contar dedos a um metro no olho esquerdo (OE). Fundoscopicamente havia alterações coróido-retinianas difusas no OE e pequena hemorragia peri-foveal no OD. A angiografia fluoresceínica revelou coriorretinite extensa, mais evidente no OE (Figura 2).

Foi internado no Serviço de Infeciologia após serologia positiva para VIH1 (virémia VIH1 de 1.140.076 cópias/mL e CD4+ de 139/mm³), confirmando-se sífilis secundária com atingimento ocular (VDRL 1:1024). Para avaliar eventual atingimento do sistema nervoso central (SNC) realizou-se punção lombar que mostrou RPR negativa e FTA-abs fortemente positivo, alterações compatíveis com neurosífilis. O doente foi medicado com penicilina G aquosa 4MU EV 4/4h (21 dias) e iniciou terapêutica antirretrovírica com evolução clínica favorável.

A invasão do SNC pelo *Treponema pallidum* pode ocorrer nas várias fases da infeção. Durante a sífilis secundária o surgimento de sinais ou sintomas neurológicos (incluindo atingimento ocular) ocorre em até 40% dos doentes². Na população com infeção pelo VIH, a progressão da sífilis pode ser mais rápida, sendo a incidência de neurosífilis mais frequente e precoce, atingindo prevalências de sífilis ocular superiores a 6%^{3,4}. A apresentação deste caso realça a importância de uma elevada suspeição no diagnóstico de sífilis em determinados quadros neurológicos, particularmente se acompanhados de manifestações cutâneas compatíveis, pois o prognóstico depende do tratamento precoce. Destaca-se ainda que, nesta co-infeção, a sífilis pode ser a primeira manifestação de infeção pelo VIH, cujo diagnóstico numa fase tardia continua a ser uma realidade preocupante (47% com CD4+ <350/mm³ e 27% dos quais, com CD4+ <200/mm³)¹, comprometendo a eficácia dos tratamentos e a prevenção da propagação da infeção.

Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report 2014 - Sexually transmitted infection including HIV and blood-born viroses. Stockholm. ECDC 2015.
2. Justin D. Syphilis In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2014; p. 2684-2709.
3. Balba GP, Kumar PN, James AN, Malani A, Palestine AG, Welch JN, et al. Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. Am J Med. 2006 May;119(5):448.e21-5.
4. Polisei R, Vidal J, Oliveira A. Neurosyphilis in HIV-Infected Patients: Clinical Manifestations, Serum Venereal Disease Research Laboratory Titres, and Associated Factors to Symptomatic Neurosyphilis. Sexually Transmitted Diseases 2008; 35: 425-429.

Diagnóstico: Sífilis ocular: apresentação simultânea de sífilis secundária e infeção pelo VIH

Daniel Coutinho¹, Sérgio Monteiro²

¹Serviço de Infeciologia e ²Oftalmologia. Centro Hospitalar do Baixo Vouga EPE, Aveiro. Portugal

Correspondência: dani_coutinho@yahoo.com.br

Como citar este artigo: Coutinho D, Monteiro S

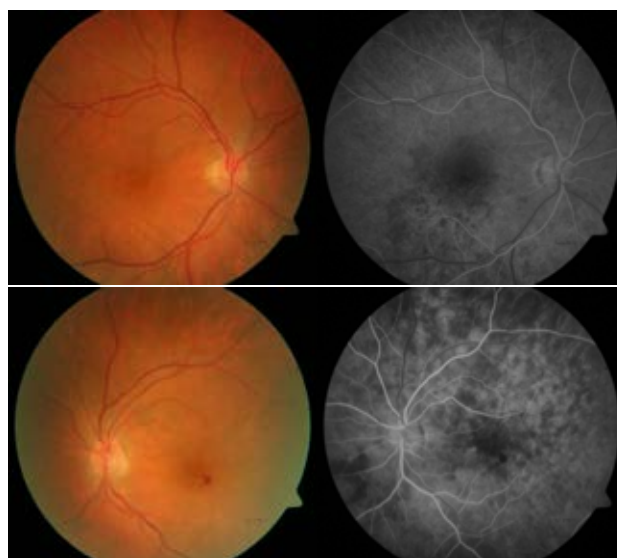
Sífilis ocular: apresentação simultânea de sífilis secundária e infeção pelo VIH. Galicia Clin 2015; 76 (3): 135

Recibido: 30/04/2015; Aceptado: 09/06/2015

Figura 1. Exantema máculo-papular difuso no tronco e lesões descamativas a nível palmo-plantar.



Figura 2. Imagens de retinografia (esquerda) e angiografia (direita). Em cima, olho direito com lesões coriorretinianas localizadas na metade inferior, poupando a mácula, em baixo, olho esquerdo com lesões generalizadas e hemorragia temporal à fóvea.



Ecoss de sociedad 2015

Society notes

María Bermúdez Ramos

Secretaria de la SOGAMI

De nuevo este año me toca hacer un ejercicio de memoria para intentar plasmar en una carilla todo aquello que ha ocurrido en relación a nuestra Sociedad en los últimos 12 meses, cosa que adelante será sumamente difícil. Si bien el año pasado iniciaba esta sección con un tono pesimista sobre el porvenir del sistema sanitario público, esta vez quiero despedirme de la Secretaría de la SOGAMI con una visión diferente hacia el futuro. Y es que como un buen médico cercano me recuerda a diario, *la esperanza es la base del pensamiento positivo*. Quiero hacer un canto de ánimo y felicitación a todos aquellos compañeros que, poco a poco, más que “encontrar su sitio” se han ido haciendo uno donde han podido; a los que han tenido que sacrificar un poquito de su vida personal para continuar ejerciendo la Medicina, mejorando así la vida de otros muchos; a todos aquellos que diariamente se “echan a la carretera” con un café y vuelven tarde a sus casas porque regalan horas a sus pacientes y a su profesión. A todos esos “médicos atentos” (documental muy recomendable por cierto), enhorabuena.

Todos nosotros constituimos una sociedad amplia y heterogénea aunque unida y sólida. La SOGAMI continúa “funcionando” de forma efectiva y eficiente. Y aunque no nos quedaba duda alguna de ello, sin esperarlo y sin recurrir a nada extraordinario para conseguirlo (tan sólo ser lo que somos), esa proyección exterior de solidez nos llegó en forma de reconocimiento público a finales de 2014, cuando la compañía editorial Sanitaria 2000 nos nombró mejor Sociedad Científica en los Premios a la Sanidad en Galicia.

Lo cierto es que una sociedad sólida y consagrada como la nuestra debe ser accesible y transparente, de ahí que la página web www.meiga.info siga proporcionando al público en general y a los socios en particular, contenido científico y de información propia, haciendo públicas las actas de sus reuniones y los nombres de los beneficiarios de becas y premios. La Sociedad debe promocionar y facilitar el acceso a esta información, y por ello recientemente se ha iniciado el envío de *newsletters* con titulares relevantes y accesos directos a webs

de interés. Ha de tener un órgano de expresión y promover la producción científica; como tal, Galicia Clínica (cuyo archivo histórico estará disponible próximamente gracias a la Fundación Barrié) sigue llegando trimestralmente a nuestros buzones, manteniendo los originales e incorporando poco a poco el idioma de Shakespeare en sus páginas. De forma imprescindible una sociedad ha de ser dinámica, promoviendo nuevos proyectos como la creación del grupo de trabajo de enfermedad tromboembólica propulsado desde el Hospital Lucus Augusti. Este grupo de trabajo se une a los ya existentes dentro de la SOGAMI, entre los que destaca por su actividad el de Riesgo Vascular (GRIVA). De modo espontáneo y con la Sociedad como mero catalizador, los residentes se han reunido en grupos de trabajo con vistas a la investigación sobre enfermedades concretas, cuyos resultados en forma de publicación ya empiezan a vislumbrarse. Finalmente, una Sociedad ejemplar debe adaptarse a las nuevas tecnologías -de ahí que mantengamos la realización de la mayoría de nuestras reuniones vía *online* y seamos visibles a través de Facebook y Twitter- eso sí, sin olvidar por completo la tradición. Y siguiendo esa tradición, la reunión de ex-presidentes de la Sociedad, donde frecuentemente se gestan muchas de las iniciativas que posteriormente se llevan a cabo, tuvo lugar en Santiago.

Pero lo que sin duda define a una (o al menos a nuestra) sociedad, es que sus miembros sientan que forman parte de ella. Es probable que sobre esto se asiente el éxito de nuestro congreso anual, que este año se celebró en Sanxenxo en fechas 5 y 6 de Junio, congregando a más de un centenar de profesionales. Nuestras más sinceras felicitaciones al Dr. de Lis (al que recientemente *han intentado jubilar*) y al resto de los miembros de los comités organizador y científico por la gran participación y por el espectro de contenidos tratados durante las jornadas. De nuevo, como en reuniones anteriores, ponentes de diversas procedencias tanto a nivel geográfico como hospitalario (ramas médicas y quirúrgicas) nos hicieron disfrutar de mesas de lo más variadas. Se abordaron temas clásicos desde

una nueva perspectiva, como la cirugía bariátrica y su repercusión en el manejo de la diabetes mellitus, la anticoagulación en el paciente oncológico con enfermedad tromboembólica o, como colofón, un tema de la más candente actualidad: el uso de los nuevos antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Una completa revisión del tema, con cierre del Dr. Félix Rubial, gerente del C.H. Universitario de Vigo y ex-Director Xeral de Asistencia Sanitaria. En cuanto a las comunicaciones, la gran cantidad y calidad de trabajos recibidos puso de manifiesto el interés científico de nuestra sociedad. Más de una decena fueron presentadas oralmente, alzándose con el primer premio la Dra. Velo García, tras exponer los resultados de una cohorte del registro RIETE en relación a la anticoagulación en pacientes mayores; el segundo premio fue compartido entre los Dres. Domínguez Rodríguez y Meijide y la ganadora de la mejor comunicación póster fue la Dra. Latorre Diez con un trabajo sobre amiloidosis.

Coincidiendo con la Reunión anual, se llevaron a cabo las Asambleas Ordinaria y Extraordinaria, ésta última de gran interés por pasar a renovarse parte de los cargos de la Junta Directiva. En representación de los residentes se nombró a la Dra. Velo García, del C.H. Universitario de Pontevedra. Tras el cese de los vocales de Pontevedra y Santiago, fueron elegidos por unanimidad para dichos cargos los Dres. Núñez Fernández y Sánchez Leira, respectivamente. Tal y como se recoge en los estatutos vigentes, la Vicepresidenta, la Dra. Elena Fernández Bouza, fue nombrada Presidenta y a su vez propuso a la Dra. Gómez Buela como nueva Secretaria. El cargo de Vicepresidente, recayó en el Dr. Monte Secades.

Continuando con nombramientos, es de destacar el del Dr. Emilio Casariego como nuevo Presidente de la Sociedad Española de Medicina Interna, así como el del Dr. López Reboiro nuevo vocal de residentes.

Es un orgullo decir que, pese a las dificultades económicas, hemos podido continuar nuestro pequeño homenaje a los socios honoríficos rebajando simbólicamente sus cuotas de inscripción

en el Congreso y que continuamos convocando anualmente las becas para la escuela de verano de la SEMI. En esta ocasión, los beneficiarios fueron la Dra. Beceiro Abad y el Dr. Carballo Fernández, ambos del Hospital Clínico de Santiago. Siguiendo con nuestros residentes, un año más la reunión de “os Noveis”, celebrada en A Toxa los días 26 y 27 de Junio, agrupó a un número considerable de jóvenes internistas que mostraron su valía ante retos diagnósticos que pondrían en apuros a más de un veterano.

Con la inercia de casi todos los años, durante el 2014 se han seguido sumado nuevos miembros a nuestra Sociedad. Entre ellos, muchos de estos jóvenes repletos de ilusión y energía, además de algún que otro con mayor experiencia, ya que *nunca es tarde si la dicha es buena*. Si estas líneas trataban inicialmente de ser una especie de diario anual, me gustaría recordar a aquellos que, sin querer, han dejado una línea vacía en nuestras actas y en nosotros mismos. Por la proximidad personal y por el hecho de tratarse de una internista especialmente joven y vital, no puedo menos que destacar, con profunda tristeza, la pérdida de la Dra. Lourdes Vázquez Ledo, residente de Medicina Interna en Santiago, que ha dejado entre nosotros un gran vacío. Su entusiasmo, como el de otros que nos han ido dejando, permanecerá por siempre en nuestra memoria.

Ha sido un placer pertenecer a esta Junta en los últimos dos años. Creo que dignamente hemos aportado nuestro granito de arena para que esta Sociedad siga creciendo y haciéndose más fuerte. Ahora toca dejar paso a nuevas y exitosas propuestas que estoy segura vendrán de la mano de nuestra nueva y primera Presidenta (¡ya era hora!), así como del resto del equipo. Porque, al fin y al cabo, un gran equipo es lo que somos; remamos en la misma dirección para alcanzar un objetivo común: la excelencia.

Seizures using a nasal decongestant

Crises comiciais usando um descongestionante nasal

To the editor:

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a well-known clinico-radiological syndrome characterized by severe headache with or without neurological deficits or seizures and edema of subcortical white matter in diverse brain areas^{1,2}. The predominant involvement of posterior cerebral lobes may be explained by an augmented vulnerability of these zones in part due to decreased sympathetic innervation and subsequent hyperperfusion and vasogenic edema³.

We report a 47-year-old Caucasian woman with no previous medical problems, admitted to the emergency department for acute onset of generalized tonic-clonic seizures. The patient also presented complaints of holocranial headache, nausea and vomiting that persisted with fluctuating severity for the two previous weeks. One month prior to admission she was diagnosed with allergic rhinitis and treated with a nasal decongestant containing pseudoephedrine applied twice a day since then.

On admission she had elevated blood pressure over 180/100 mmHg, normal heart rate and was afebrile. On neurologic examination she was conscious, oriented, with right homonymous hemianopsia, right hemiparesis (MRC 4/5) and ipsilateral Babinski sign being the remainder of the neurologic examination normal. The full blood count, sedimentation rate, C-reactive protein, immunologic and thrombotic studies, viral serologies, CSF analysis with neurotropic virus were normal or negative. Head CT revealed bilateral parieto-occipital lobe hypodensities and brain MRI confirmed abnormal T2 and FLAIR signal and acute water restriction in DWI in the same location.

Due to the suggestive clinical and imaging picture, PRES diagnosis was established. Nasal pseudoephedrine was suspended and the patient was treated with anti-hypertensive and anti-epileptic drugs with subsequent lowering of blood pressure and no recurrence of seizures. The study of hypertension failed to find any etiologic cause other than the use of pseudoephedrine. She was discharged two weeks later with normal blood pressure, normal neurologic exam and follow-up brain MRI with complete resolution of white matter abnormalities.

Hypertension and some medications such as chemotherapeutic agents, immunosuppressive, cytotoxic treatments for malignant neoplasms or immunologically based conditions have been linked to PRES⁴. However, the use of pseudoephedrine has been infrequently reported as a precipitating factor for this syndrome⁵.

Pathophysiology is incompletely understood, but sympathomimetic agents such as pseudoephedrine present in some nasal decongestants may play a role in PRES by promoting elevation of blood pressure, a side effect of sympathomimetic drugs⁵. Elevated blood pressure and failure of cerebral autoregulation by several mechanisms can lead to cerebral edema and ultimately precipitate PRES⁶.

The authors report a case of PRES most likely secondary to the use of pseudoephedrine. Thorough investigation excluded other etiologies such as vasculitis or stroke and left pseudoephedrine as the only trigger event identified.

References

1. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke*. 1988; 19: 1159-70.
2. Chen S., Fuh J., Wang S. Reversible cerebral Vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3(3) 161-71.
3. Fugate J., Claassen D., Cloft H., Kallmes D, Kozak O., Rabinstein A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin Proc*. May 2010; 85(5):427-32.
4. W.S. Bartynski. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:1043- 49.
5. M. Ebbo, L. Benarous, G. Thomas, N. Jourde, S. Genot, E. Bernit, V. Veit, J.-R. Harlé, N. Schleinitz. Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible induit par un décongestionnant nasal contenant de la pseudo-éphédrine. *La revue de médecine interne* 2009; 10.436.
6. Hedna V., Stead L., Bidari S., Patel A., Gottipati A., Favilla C., Salardini A., Khaku A., Mora D., Pandey A., Patel H., Waters M. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and CT perfusion changes. *International Journal of Emergency Medicine* 2012, 5:12.

Note: this letter was partially delivered as a poster at the 7th Portuguese Congress of Stroke. Oporto, Portugal, February 2013

Figure 1. On second week of symptoms. 1 - Head CT shows bilateral occipital hypodensities; 1' - Brain MRI imaging reveals bilateral parieto-occipital white matter areas compatible with edema, hyperintense in FLAIR (1*) and T2 (1**).

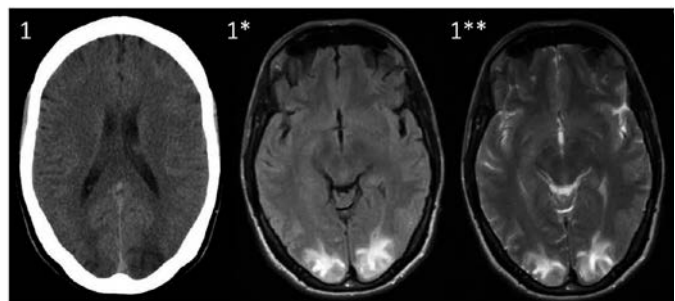
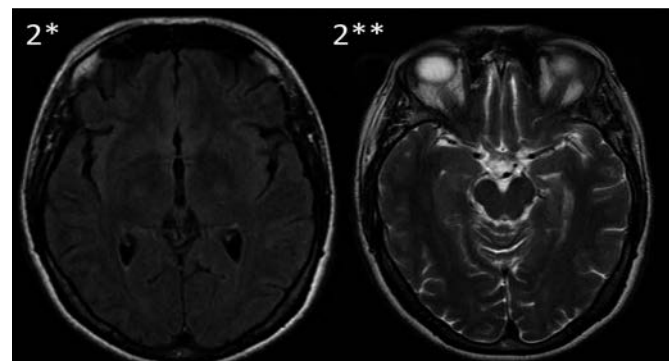


Figure 2. On fourth week of illness. 2' - Brain MRI with complete resolution of white matter lesions on FLAIR (2*) and T2 (2**).



Sílvia César, Sandra Perdigo

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

Semmelweis, mártir de la asepsia

Semmelweis, martyr aseptie

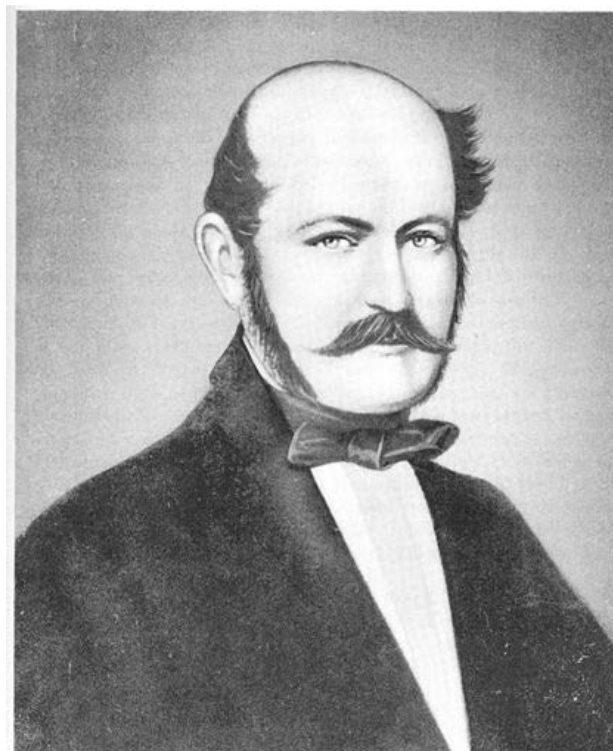
Sr. Director:

La higiene de manos ha sido reconocida como una de las mayores medidas preventivas coste-efectividad en la prevención de la infección nosocomial. En este año se cumple el 150º aniversario de la muerte del doctor Ignaz Semmelweis (1818-1865), quien no sólo descubrió que el lavado podía salvar vidas sino que por vez primera empleó la comprobación estadística a sus hallazgos¹. Por este motivo la Unesco reivindica su legado al nombrarle uno de los personajes del año. Nosotros queremos rendirle nuestro humilde homenaje desde aquí ya que a pesar de los numerosos avances tecnológicos habidos en estos 150 años no se ha conseguido superar el aporte del médico húngaro a la medicina en general y a la obstetricia en particular.

Ignaz Philipp Semmelweis nació en Ofen (Hungría) en 1818, cursó estudios en Allgemeines Krankenhaus (Hospital General de Viena), en donde fue alumno de los profesores Joseph Skoda (clínica médica), Karl von Rokitansky (anatomía patológica) y Ferdinand von Hebra (dermatología). A los 28 años fue nombrado asistente de ginecología del Allgemeines Krankenhaus², un hospital público que había sido fundado, básicamente, para entrenar a los médicos en obstetricia y, en especial, en el parto con fórceps. Los servicios médicos estaban dirigidos a mujeres pobres que no podían costearse una comadrona privada o un obstetra. Por este motivo, muchas de las mujeres que acudían para recibir atención sanitaria eran inmigrantes, extranjeras o madres solteras. El elevado número de pacientes que se atendían era un buen reclamo clínico para estudiantes de medicina de muchos lugares de Europa ávidos de profundizar en sus conocimientos.

El hospital disponía de dos pabellones de maternidad, uno dirigido por el profesor Johann Klein³ y otro, de idéntica construcción, atendido por parteras bajo la dirección del profesor Bartch. La admisión de las mujeres se realizaba por turnos de 24 horas en uno u otro pabellón, a partir de las cuatro de la tarde. En toda Viena era conocido el riesgo de muerte que suponía ingresar en el pabellón del profesor Klein, hasta el punto que algunas mujeres suplicaban e imploraban ser admitidas en el pabellón del profesor Bartch.

Lo que era una leyenda se convirtió en una evidencia cuando Semmelweis analizó las estadísticas de mortalidad: constató que entre los años 1841-1846 la mortalidad en la Clínica 1 (dirigida por Klein) era del 13-17% mientras que en la Clínica 2 (dirigida por Bartch) se encontraba en torno al 1.5%³. Los profesionales del hospital daban diferentes razones para explicar esta diferencia: la vergüenza que las mujeres tenían frente a los estudiantes, la mala ventilación de las salas o, incluso, la angustia que causaba el sonido de la campanilla del acólito que precedía al sacerdote, cuando se dirigía a administrar



Semmelweis

los sacramentos a los moribundos⁴. Semmelweis intuía que estas explicaciones carecían de fundamento científico, ya que las dos Clínicas se encontraban sujetas a las mismas influencias atmosféricas; si la enfermedad fuese epidémica la tasa de sepsis puerperal habría sido similar, además las mujeres que eran atendidas fuera del hospital tenían una incidencia de sepsis puerperal mucho menor.

Semmelweis no tuvo en sus manos la respuesta hasta que falleció el doctor Jacob Kolletschka³ (1803-1847), el profesor de medicina legal, al infectarse accidentalmente con un escalpelo en un dedo (*piema de patólogo*) mientras realizaba una autopsia. La sintomatología que presentó hasta su muerte fue la misma que tenían las parturientas y los hallazgos de la autopsia fueron similares a las encontradas en las madres y en sus hijos víctimas de la fiebre puerperal. A la vista de estos hallazgos Semmelweis postuló que la fiebre puerperal de las pacientes estaba producida por "partículas cadavéricas", hay que tener presente que en ese momento todavía no se conocía la existencia de bacterias, las cuales pasaban a las manos de los médicos en las salas de autopsias y posteriormente a las mujeres en el momento del parto. Para evitar el contagio de las parturientas por estas partículas Semmelweis propuso el

Correspondencia: pgargantilla@yahoo.es

Como citar este artículo: Gargantilla Madera P, Arroyo Pardo N, Pintor Holguin E. Semmelweis, mártir de la asepsia. Galicia Clin 2015; 76 (3): 139-140

Recibido: 12/05/2015; Aceptado: 24/06/2015

lavado con soluciones cloradas^{4,5}. Con esta simple medida la mortalidad materna en la Clínica 1 disminuyó abruptamente y se mantuvo baja durante los años siguientes.

A pesar de la evidencia experimental la teoría fue rechazada por los líderes de opinión más influyentes del momento, se la acusaba a Semmelweis de que carecía de soporte racional y de que el lavado de manos era una teoría demasiado simplista. El tiempo y la epidemiología acabarían dando la razón al médico húngaro, con el cual la medicina ha adquirido una deuda impagable.

Han pasado 150 años desde el fallecimiento de Semmelweis pero el mal uso de la higiene de manos persiste hoy en día, teniendo una adherencia baja por parte del personal sanitario. En esta línea, un grupo de investigadores suecos⁶ realizó un estudio para analizar la adherencia a la higiene de manos durante la práctica anestésica. Observaron que la adherencia a las guías era tan sólo de un 5.3%, con variaciones según el tipo de intervención quirúrgica (mayor en las traumatológicas (7.1%) y menor en las urológicas (3.2%)). Además, los autores observaron que la higiene de manos era más frecuente después de la realización de un procedimiento que antes del mismo.

La importancia de la higiene de manos se ha puesto de relieve en varias publicaciones como medida esencial para evitar infecciones/colonizaciones por gérmenes multiresistentes⁷,

además se ha constatado que su realización tiene un impacto mayor que un programa de cribado generalizado o programas de vigilancia complejos en la prevención de la infección nosocomial en los centros sanitarios de cuidados prolongados⁸.

Bibliografía

1. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 233-4.
2. Lee R, Chien A. Semmelweis. *Med Hist* 2005; 48: 616-8.
3. Nuland SB. The enigma of Semmelweis—an interpretation. *J Hist Med Allied Sci* 1979;34:255-272.
4. Gargantilla P. Manual de Historia de la Medicina. 3ª edición. Grupo Editorial33. Málaga, 2013.
5. Noakes TD, Borresen J, Hew-Butler T, Lambert MI, Jordaan E. Semmelweis and the aetiology of puerperal sepsis 160 years on: and historical review. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1-9.
6. Megeus V, Nilsson K, Karlsson J, Eriksson B, Andersson AE. Hand hygiene and aseptic techniques during routine anesthetic care—observations in the operating room. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2015; 4:5 DOI:10.1186/s13756-015-0042-y
7. Rodríguez E, Díaz B. Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multiresistentes. *Galicia Clin* 2014;75(1):17-21.
8. Serrano M, Barcenilla F, Limón E. Infección nosocomial en centros sanitarios de cuidados prolongados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(3):191-8.

Pedro Gargantilla Madera^{1,2}, Noelia Arroyo Pardo¹, Emilio Pintor Holguin²

¹Hospital de El Escorial de Madrid, ²Universidad Europea de Madrid

Normas de publicación Galicia Clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La revista presenta las siguientes secciones:

Editoriales

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

El número máximo de firmantes será de dos.

Originales

Trabajos de investigación sobre cualquier aspecto médico. La estructura general de los trabajos será la tradicional: Título: en el idioma original y en inglés, Resumen y Abstract en inglés, Palabras clave y Key words (que deben corresponder a los medical subjects headings -MESH- del Index Medicus), Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión, Bibliografía. La extensión máxima recomendada del texto es de 20 páginas de 30 líneas, a las que se podrán añadir 5 figuras y 5 tablas, y un máximo de 30 citas bibliográficas.

El número máximo de firmantes será de ocho.

Originales breves

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

El número máximo de firmantes será de seis.

Revisiones

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

El número máximo de firmantes será de tres.

Preguntas clínicas

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

El número máximo de firmantes será de dos.

Notas clínicas

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

El número máximo de firmantes será de cuatro.

Cartas al director

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

El número máximo de firmantes será de dos.

Imágenes médicas

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

El número máximo de firmantes será de dos.

Resúmenes de Tesis doctorales

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

Otros

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

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

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

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Brilique 90 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 90 mg de ticagrelor. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, marcados con '90' sobre una 'T' en una cara y lisos por la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Brilique, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC). Para más información ver sección "Propiedades farmacodinámicas". **Posología y forma de administración.** Posología. El tratamiento con Brilique debe iniciarse con una única dosis de carga de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg), para continuar con 90 mg dos veces al día. Los pacientes tratados con Brilique deben tomar también AAS diariamente, a menos que esté expresamente contraindicado. Tras una dosis inicial de AAS, Brilique debe utilizarse con una dosis de mantenimiento de 75-150 mg de AAS (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Se recomienda continuar con el tratamiento hasta 12 meses a menos que la interrupción de Brilique esté clínicamente indicada (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). La experiencia durante más de 12 meses es limitada. En pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA), la interrupción prematura de cualquier antiagregante plaquetario, incluyendo Brilique, puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio debido a la enfermedad subyacente del paciente. Por lo tanto, debe evitarse la interrupción prematura del tratamiento. Deben evitarse también faltas en el tratamiento. El paciente que se olvide de tomar una dosis de Brilique, debe tomar sólo un comprimido de 90 mg (su siguiente dosis) a su hora habitual. Se puede cambiar a los pacientes tratados con clopidogrel directamente a Brilique si fuera necesario (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). No se ha investigado el cambio de prasugrel a Brilique. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). **Pacientes con insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). No hay datos disponibles sobre el tratamiento de los pacientes en diálisis renal y por lo tanto, Brilique no está recomendado en estos pacientes. **Pacientes con insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Brilique no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave está por lo tanto contraindicado (ver sección "Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas"). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brilique en niños menores de 18 años de edad en la indicación aprobada para adultos. No hay datos disponibles (ver secciones 5.1 y 5.2). **Forma de administración.** Vía oral. Brilique puede administrarse con o sin alimentos. Para los pacientes que no pueden tragar el(los) comprimido(s) entero(s), Brilique comprimidos (90 mg y 2x90 mg) se puede triturar en un polvo fino, mezclarse en medio vaso de agua y beberse inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua adicional y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante lavar el interior de la sonda nasogástrica con agua después de la administración de la mezcla. **Contraindicaciones.** •Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes" (ver sección "Reacciones adversas"). •Hemorragia patológica activa. •Histórico de hemorragia intracranial (ver sección "Reacciones adversas"). •Insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacodinámicas"). •La administración concomitante de ticagrelor con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada, debido a que la coadministración puede llevar a un aumento considerable en la exposición a ticagrelor (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Riesgo de hemorragia.** En el estudio pivotal de fase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes) los principales criterios de exclusión incluyeron el aumento del riesgo de hemorragia, trombocitopenia o anemia clínicamente importante, hemorragia intracranial previa, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor en los últimos 30 días. Los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con Brilique y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragia grave no relacionada con un IDAC y también de forma más general, en hemorragias que requirieron atención médica, es decir, hemorragias PLATO Mayor + Menor, pero no hemorragias Mortales ni Potencialmente Mortales (ver sección "Reacciones adversas"). Por lo tanto, el uso de Brilique en pacientes con alto riesgo conocido de hemorragia debe sopesarse frente a su beneficio en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Si está clínicamente indicado, Brilique debe emplearse con precaución en los siguientes grupos de pacientes: •Pacientes con propensión a las hemorragias (por ejemplo, debido a un traumatismo reciente, cirugía reciente, trastornos de coagulación, hemorragia digestiva activa o reciente). El uso de Brilique está contraindicado en pacientes con hemorragia patológica activa, en aquellos con un historial de hemorragia intracranial y en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección "Contraindicaciones"). •Pacientes con administración concomitante de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticoagulantes orales y/o fibrinolíticos) en las 24 horas siguientes a la administración de Brilique. No existen datos sobre Brilique en relación al beneficio hemostático de las transfusiones de plaquetas; la presencia de Brilique circulante puede inhibir a las plaquetas transfundidas. Dado que la administración concomitante de Brilique con desmopresina no redujo el tiempo de sangrado, es improbable que la desmopresina sea eficaz para el manejo de acontecimientos hemorrágicos (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). El tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y/o el factor recombinante VIIa pueden aumentar la hemostasia. El tratamiento con Brilique puede reanudarse después de haber identificado y controlado la causa de la hemorragia. **Cirugía.** Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico y dentista de que están tomando Brilique antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier medicamento nuevo. En los pacientes del estudio PLATO sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC), Brilique presentó más hemorragias que clopidogrel cuando se interrumpió 1 día antes de la cirugía pero obtuvo una tasa de hemorragias graves similar a la de clopidogrel después de la interrupción del tratamiento 2 ó más días antes de la cirugía (ver sección "Reacciones adversas"). Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con Brilique 7 días antes de la intervención (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). **Pacientes con riesgo de acontecimientos de bradicardia.** Al haberse observado pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, en un estudio clínico previo, los pacientes con mayor riesgo de acontecimientos de bradicardia (es decir, pacientes sin marcapasos que presenten síndrome de disfunción de nódulo sinusal, bloqueo AV de 2º o 3º grado, o síncope relacionado con bradicardia) fueron excluidos del estudio principal PLATO en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de Brilique. Por consiguiente, debido a la experiencia clínica limitada, se recomienda administrar Brilique con precaución en esos pacientes (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Además, se debe tener precaución cuando se administre Brilique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia. Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina) (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Durante el subestudio Holter en PLATO, más pacientes presentaron pausas ventriculares ≥ 3 segundos con ticagrelor que con clopidogrel durante la fase aguda de su SCA. El aumento de pausas ventriculares detectadas mediante Holter con ticagrelor fue mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que en la población general del estudio durante la fase aguda de SCA, pero no después de un mes con ticagrelor, ni en comparación con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (incluyendo síncope o la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). **Disnea.** La disnea se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con Brilique y en un 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. En 2,2% de los pacientes, los investigadores consideraron la disnea como causalmente relacionada con el tratamiento con Brilique. Normalmente es de intensidad leve o moderada y a menudo desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Los pacientes con asma/EPOC pueden presentar un aumento del riesgo absoluto de padecer disnea con Brilique (ver sección 4.8). Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC. No se ha determinado el mecanismo. Si un paciente informa sobre la aparición, prolongación o empeoramiento de la disnea, debe realizarse una investigación exhaustiva y, si no es tolerada, debe interrumpirse el tratamiento con Brilique. **Aumentos de creatinina.** Los niveles de creatinina pueden aumentar durante el tratamiento con Brilique (ver sección "Reacciones adversas"). No se ha determinado el mecanismo. Debe controlarse la función renal después de un mes y a partir de entonces, de acuerdo con la práctica médica habitual, prestando especial atención a los pacientes ≥ 75 años, pacientes con insuficiencia renal moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un ARA. **Aumento del ácido úrico.** En el estudio PLATO, los pacientes con ticagrelor presentaron mayor riesgo de hiperuricemia que aquellos pacientes que recibían clopidogrel (ver sección "Reacciones adversas"). Debe tenerse precaución al administrar ticagrelor a pacientes con un historial de hiperuricemia o artritis gótica. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de ticagrelor en pacientes con nefropatía por ácido úrico. **Otros.** En función de la relación observada en PLATO entre la dosis de mantenimiento de AAS y la eficacia relativa de ticagrelor en comparación con clopidogrel, no se recomienda la

administración concomitante de Brilique con dosis altas de mantenimiento de AAS (>300 mg) (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). La administración concomitante de Brilique con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) está contraindicada (ver sección "Contraindicaciones" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). La administración concomitante puede ocasionar un aumento considerable de la exposición a Brilique (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). No se recomienda la administración concomitante de ticagrelor con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), debido a que la administración concomitante puede llevar a una disminución en la exposición y eficacia del ticagrelor (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). No se recomienda la administración concomitante de Brilique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que ticagrelor puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). No se recomienda el uso concomitante de Brilique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda llevar a cabo una estrecha monitorización clínica y analítica cuando se administre digoxina de forma concomitante con Brilique (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brilique con verapamilo y quinidina, medicamentos que son inhibidores potentes de la P-glicoproteína (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4, los cuales podrían aumentar la exposición al ticagrelor. Si no puede evitarse la asociación, debe realizarse la administración concomitante con precaución (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ticagrelor es principalmente un sustrato del CYP3A4 y un inhibidor leve del CYP3A4. Ticagrelor también es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y un inhibidor débil de la P-gp y puede aumentar la exposición a sustratos de la P-gp. Efectos de otros medicamentos sobre Brilique. **Medicamentos metabolizados por CYP3A4. Inhibidores del CYP3A4.** •Inhibidores potentes del CYP3A4 - La administración concomitante de ketoconazol y ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC del ticagrelor 2,4 y 7,3 veces, respectivamente. La C_{max} y el AUC del metabolito activo se redujeron en un 89% y un 56%, respectivamente. Cabe esperar que otros inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tengan efectos similares y la administración concomitante con Brilique está contraindicada (ver sección "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). •Inhibidores moderados del CYP3A4 - La administración concomitante de diltiazem y ticagrelor aumentó la C_{max} en un 69% y el AUC 2,7 veces, y redujo la C_{max} del metabolito activo en un 38%, sin cambios en el AUC. El ticagrelor no afectó a las concentraciones plasmáticas del diltiazem. Cabe esperar que otros inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina y fluconazol) tengan un efecto similar y pueden administrarse también conjuntamente con Brilique. **Inductores del CYP3A4.** La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor redujo la C_{max} y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente. La C_{max} del metabolito activo no varió y el AUC se redujo en un 46%, respectivamente. Cabe esperar que otros inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) reduzcan también la exposición a Brilique. La administración concomitante de ticagrelor e inductores potentes del CYP3A4 puede disminuir la exposición y eficacia de ticagrelor (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Ciclosporina (inhibidor de la P-gp y el CYP3A4).** La co-administración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor aumentó la C_{max} y el AUC de ticagrelor 2,3 veces y 2,8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó en un 32% y la C_{max} disminuyó en un 15% en presencia de ciclosporina. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Brilique con otros medicamentos que también son inhibidores potentes de la glucoproteína-P (P-gp) e inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, verapamilo, quinidina) que también pueden aumentar la exposición de ticagrelor. Si la asociación no puede evitarse, su uso concomitante debe realizarse con precaución (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Otros.** Los estudios clínicos de interacciones farmacológicas han revelado que la administración concomitante de ticagrelor y heparina, enoxaparina y AAS o desmopresina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ticagrelor o su metabolito activo, ni sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en comparación con el ticagrelor solo. Si están clínicamente indicados, los medicamentos que alteran la hemostasia deberán ser usados con precaución en combinación con Brilique (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha observado un incremento de 2 veces la exposición de ticagrelor tras el consumo diario de grandes cantidades de zumo de pomelo (3x 200ml). No se espera que la magnitud de este aumento de la exposición sea clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes. **Efectos de Brilique sobre otros medicamentos. Medicamentos metabolizados por CYP3A4.** •**Simvastatina** - La administración concomitante de ticagrelor y simvastatina aumentó la C_{max} de la simvastatina en un 81% y el AUC en un 56%, y también aumentó la C_{max} del ácido de simvastatina en un 64% y el AUC en un 52%, con algunos casos individuales en los que aumentó 2 ó 3 veces. La administración concomitante de ticagrelor con dosis de simvastatina superiores a 40 mg diarios podría provocar efectos adversos de la simvastatina y debe sopesarse frente a los beneficios potenciales. La simvastatina no afectó a las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. Brilique puede tener un efecto similar sobre la lovastatina. No se recomienda el uso concomitante de Brilique con dosis de simvastatina o lovastatina mayores de 40 mg (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). •**Atorvastatina** - La administración concomitante de atorvastatina y ticagrelor aumentó la C_{max} del ácido de atorvastatina en un 23% y el AUC en un 36%. Se observaron incrementos similares en el AUC y la C_{max} de todos los metabolitos del ácido de atorvastatina. Esos incrementos no se consideran clínicamente significativos. •No se puede excluir un efecto similar sobre otras estatinas metabolizadas por CYP3A4. Los pacientes en PLATO que recibieron ticagrelor tomaron diversas estatinas, sin problemas asociados con la seguridad de la estatina en el 93% de la cohorte de PLATO que tomaban estos medicamentos. Ticagrelor es un inhibidor leve del CYP3A4. No se recomienda la administración concomitante de Brilique con sustratos del CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos (por ejemplo, cisaprida y alcaloides del cornezuelo del centeno) ya que puede aumentar la exposición a estos medicamentos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Medicamentos metabolizados por CYP2C9.** La administración concomitante de Brilique y tobutamida no alteró las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos medicamentos, lo que indica que el ticagrelor no es un inhibidor del CYP2C9 y, por tanto, es improbable que altere el metabolismo mediado por CYP2C9 de medicamentos como la warfarina y la tobutamida. **Anticonceptivos orales.** La administración concomitante de Brilique y levonorgestrel y etinilestradiol aumentó la exposición a etinilestradiol aproximadamente en un 20%, pero no alteró la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevé que la administración concomitante de Brilique con levonorgestrel y etinilestradiol tenga un efecto clínicamente relevante en la eficacia de los anticonceptivos orales. **Sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) (incluyendo la digoxina y ciclosporina).** La administración concomitante de Brilique aumentó la C_{max} de la digoxina en un 75% y el AUC en un 28%. Los niveles mínimos medios de digoxina aumentaron aproximadamente un 30% con la administración concomitante de ticagrelor con algunos aumentos máximos individuales de 2 veces. En presencia de digoxina, la C_{max} y el AUC de ticagrelor y su metabolito activo no se vieron afectados. Por consiguiente, se recomienda realizar los controles médicos y análisis clínicos pertinentes cuando se administren medicamentos dependientes de la P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina, de forma concomitante con Brilique (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No hubo efecto de ticagrelor sobre los niveles de ciclosporina en sangre. No se ha estudiado el efecto de ticagrelor sobre otros sustratos de la P-gp. **Otros tratamientos concomitantes. Medicamentos conocidos por inducir bradicardia.** Debido a las observaciones de pausas ventriculares, en su mayoría asintomáticas, y bradicardia, se debe tener precaución cuando se administre Brilique de forma concomitante con medicamentos conocidos por inducir bradicardia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Sin embargo, no se observó ninguna evidencia de reacciones adversas clínicamente significativas en el estudio PLATO tras la administración concomitante de uno o más medicamentos conocidos por inducir bradicardia (por ejemplo, 96% betabloqueantes, 33% antagonistas de los canales de calcio, diltiazem y verapamilo y 4% digoxina). En el estudio PLATO, Brilique se administró en muchos casos junto con AAS, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina, según fuera necesario para el tratamiento de enfermedades concomitantes a largo plazo, así como heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de GpIIb/IIIa por vía intravenosa, en tratamientos de corta duración (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). No se observó ninguna evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas con estos medicamentos. La administración concomitante de Brilique con heparina, enoxaparina o desmopresina no tuvo efecto en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPa) y el tiempo de coagulación activado (TCA) ni la determinación del factor Xa. Sin embargo, debido a las interacciones farmacodinámicas potenciales, debe tenerse precaución con la administración concomitante de Brilique con medicamentos conocidos por alterar la hemostasia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Debido a las notificaciones de anomalías hemorrágicas cutáneas con ISRS (por ejemplo, paroxetina, sertralina y citalopram) se recomienda precaución al administrar ISRS con Brilique, debido a que esto puede aumentar el riesgo de hemorragia. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben tomar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Brilique. Embarazo. No existen datos sobre el uso de ticagrelor en mujeres embarazadas o son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Brilique no está recomendado durante el embarazo. Lactancia. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ticagrelor y sus metabolitos activos en la leche (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se puede excluir el riesgo para neonatos/lactantes. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/

abstenerse del tratamiento con Brilique, teniendo en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Fertilidad. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en animales (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos de Brilique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cabe esperar que la influencia de Brilique sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante. Durante el tratamiento para síndromes coronarios agudos, se han notificado mareos. Por lo tanto, los pacientes que experimenten mareos deben tener precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La seguridad de Brilique en pacientes con síndrome coronario agudo (AI, IMSEST e IMCEST) se ha evaluado en un único estudio pivotal de fase 3 PLATO (estudio [PLATElet Inhibition And Patient Outcomes], 18.624 pacientes), en el que se comparó a pacientes tratados con Brilique (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día como dosis de mantenimiento) frente a pacientes tratados con clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg seguida de 75 mg una vez al día como dosis de mantenimiento) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) y con otros tratamientos convencionales. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con ticagrelor fueron disnea, contusión y epistaxis, y estos acontecimientos ocurrieron con unas tasas más altas que en el grupo que recibió tratamiento con clopidogrel. Tabla de reacciones adversas. Se han identificado las siguientes reacciones adversas tras los estudios o se han notificado en experiencias post-comercialización con Brilique (Tabla 1). Las reacciones adversas se ordenan según frecuencia y Clasificación de Órganos y Sistemas. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 - Reacciones adversas según frecuencia y clasificación por Órganos y Sistemas (SOC)		
Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Clasificación por Órganos y Sistemas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
		Hiperuricemia ^a
Trastornos psiquiátricos		
		Confusión
Trastornos del sistema nervioso		
	Hemorragia intracranial (incluida la mortal) ^{b, #} , Mareo, Cefalea	Parestesia
Trastornos oculares		
	Hemorragia ocular (intraocular, conjuntival, retinal)	
Trastornos del oído y del laberinto		
		Hemorragia del oído, Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^c , Epistaxis	Hemoptisis	
Trastornos gastrointestinales		
Hemorragia gastrointestinal ^d	Hematemesis, Hemorragia por úlcera gastrointestinal ^e , Hemorragia hemorroidal, Gastritis, Hemorragia bucal (incluyendo sangrado gingival), Vómitos, Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Dispepsia	Hemorragia retroperitoneal ^f , Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Hemorragia subcutánea o dérmica ^g , Hematomas ^g	Exantema, Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
		Hemartros ^h
Trastornos renales y urinarios		
	Hemorragias del tracto urinario ⁱ	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
	Hemorragia vaginal (incluyendo metrorragia)	
Exploraciones complementarias		
		Aumento de la creatinina sérica
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Hemorragia en el lugar de intervención ^j	Hemorragia después del procedimiento, Hemorragia	Hemorragia de heridas, Hemorragia traumática
Trastornos del sistema inmunológico		
	Hipersensibilidad incluyendo angioedema	

En la tabla se han agrupado múltiples reacciones adversas relacionadas e incluyen términos médicos como los descritos a continuación: **a.** Hiperuricemia, Aumento del ácido úrico en sangre. **b.** Hemorragia cerebral, Hemorragia intracranial, Ictus hemorrágico. **c.** Disnea, Disnea de esfuerzo, Disnea en reposo, Disnea nocturna. **d.** Hemorragia gastrointestinal, Hemorragia rectal, Hemorragia intestinal, Melena, Hemorragia digestiva oculta. **e.** Hemorragia por úlcera gastrointestinal, Hemorragia por úlcera gástrica. Hemorragia por úlcera duodenal, Hemorragia por úlcera péptica. **f.** Hematoma subcutáneo, Hemorragia cutánea, Hemorragia subcutánea, Petequias. **g.** Contusión, Hematoma, Equimosis, Aumento de la tendencia de hematomas, Hematoma traumático. **h.** Hematuria, Presencia de sangre en orina, Hemorragia del tracto urinario. **i.** Hemorragia en el lugar de perforación del vaso, Hematoma en el lugar de punción del vaso, Hemorragia en el lugar de inyección, Hemorragia en el lugar de punción, Hemorragia en el lugar de inserción del catéter. **#.** No hubo casos de AA de hemartros registrados en la rama de ticagrelor (n=9.235) del estudio PLATO, la frecuencia se ha calculado utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% para el punto de estimación (basado en 3/X, en donde X representa el tamaño total de la muestra, por ejemplo 9.235). Esto se calcula como 3/9.235 lo que equivale a una categoría de frecuencia de "raro". **##.** Se han notificado hemorragias intracraniales mortales durante la post-comercialización.

Descripción de algunas reacciones adversas. Hemorragia. En la tabla 2 se muestran los resultados globales de la frecuencia de hemorragia ocurridas en el estudio PLATO.

Tabla 2 - Estimación Kaplan-Meier de la frecuencia de hemorragias por tratamiento.

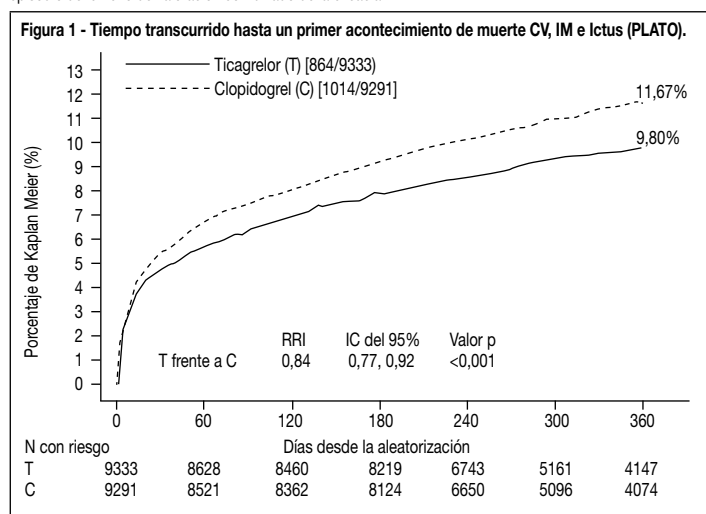
	Brilique (%/año) N=9.235	Clopidogrel (%/año) N=9.186	P
PLATO Mayor Total	11,6	11,2	0,4336
PLATO Mayor Mortal/ Potencialmente Mortal	5,8	5,8	0,6988
PLATO Mayor no relacionada con un IDAC	4,5	3,8	0,0264
PLATO Mayor no relacionadas con un procedimiento	3,1	2,3	0,0058

PLATO Mayor Total + Menor	16,1	14,6	0,0084
PLATO Mayor + Menor no relacionadas con un procedimiento	5,9	4,3	<0,0001
Mayor según la escala TIMI	7,9	7,7	0,5669
Mayor + Menor según la escala TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definiciones de las categorías de hemorragias: Mayor Mortal/Potencialmente Mortal: Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L de hemoglobina o transfusión de ≥ 4 unidades de hemáticas; o mortal; o intracranial; o intrapericardial con taponamiento cardíaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía. **Otros Mayores:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina o transfusión de 2-3 unidades de hemáticas; o significativamente discapacitante. **Hemorragia Menor:** Requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia. **Mayor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de >50 g/L en la hemoglobina o hemorragia intracranial. **Menor según la escala TIMI:** Clínicamente aparente con una disminución de 30-50 g/L de hemoglobina.

Brilique y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las tasas de hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal, hemorragia PLATO Mayor Total, Hemorragia Mayor según la escala de TIMI o Hemorragia Menor según la escala de TIMI (Tabla 2). Sin embargo, hubo más hemorragia PLATO Mayor + Menor combinada con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Pocos pacientes incluidos en PLATO presentaron hemorragias mortales: 20 (0,2%) con ticagrelor y 23 (0,3%) con clopidogrel (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Ni la edad, sexo, peso, raza, región geográfica, enfermedades coexistentes y tratamientos concomitantes e historial clínico, incluyendo ictus previo o accidente isquémico transitorio, pronosticaron ni la hemorragia total ni la PLATO Mayor no relacionada con un procedimiento. Por lo tanto, no se identificó ningún grupo de riesgo concreto para ningún tipo de hemorragia. *Hemorragia relacionada con un IDAC:* En PLATO, 42% de 1.584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) presentaron una hemorragia PLATO Mayor Mortal/Potencialmente Mortal sin diferencia entre los grupos de tratamiento. La Hemorragia Mortal relacionada con un IDAC ocurrió en 6 pacientes de cada grupo de tratamiento (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Hemorragias no relacionadas con un IDAC y hemorragias no relacionadas con un procedimiento:* Brilique y clopidogrel no se diferenciaron en cuanto a las hemorragias Mayor Mortal/Potencialmente Mortal no relacionadas con un IDAC según definición de PLATO, pero las hemorragias Mayor Total, Mayor según la escala TIMI y Mayor + Menor según la escala TIMI, según definición de PLATO, fueron más comunes con ticagrelor. De forma similar, al eliminar todas las hemorragias relacionadas con procedimientos, hubo más hemorragias con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La interrupción del tratamiento debido a hemorragia no relacionada con un procedimiento fue más habitual con ticagrelor (2,9%) que con clopidogrel (1,2%; p<0,001). *Hemorragias intracraniales:* Se produjeron más hemorragias intracraniales no relacionadas con un procedimiento con ticagrelor (n=27 hemorragias en 26 pacientes, 0,3%) que con clopidogrel (n=14 hemorragias, 0,2%), de las cuales, 11 de las hemorragias con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron mortales. No hubo diferencia en las hemorragias mortales totales. *Disnea.* La disnea, una sensación de falta de aire, se ha notificado en pacientes tratados con Brilique. Los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la disnea (disnea en reposo, disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna y disnea nocturna), en conjunto, se registró en un 13,8% de los pacientes tratados con ticagrelor y en 7,8% de los pacientes tratados con clopidogrel. Los investigadores consideraron la disnea causalmente relacionada con el tratamiento en el 2,2% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los tratados con clopidogrel en el estudio PLATO, y pocos casos fueron graves (0,14% ticagrelor; 0,02% clopidogrel), (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La mayoría de los síntomas de disnea fueron de intensidad leve o moderada y la mayoría fueron registrados como un episodio aislado poco después del inicio del tratamiento. En comparación con clopidogrel, los pacientes con asma/EPOC tratados con ticagrelor pueden presentar un aumento del riesgo de experimentar disnea no grave (3,29% con ticagrelor frente a 0,53% con clopidogrel) y disnea grave (0,38% con ticagrelor frente a 0,00% con clopidogrel). En términos absolutos, este riesgo fue mayor en la población global de PLATO. Ticagrelor debe emplearse con precaución en pacientes con historial de asma y/o EPOC (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Aproximadamente el 30% los casos remitieron en el plazo de 7 días. El estudio PLATO incluía pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva inicial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma; era más probable que estos pacientes, así como los pacientes de edad avanzada, registraran disnea. Para Brilique, 0,9% de los pacientes interrumpieron la medicación de estudio debido a la disnea en comparación con un 0,1% que tomaban clopidogrel. La mayor incidencia de disnea con Brilique no está asociada a la aparición o empeoramiento de una enfermedad cardíaca o pulmonar (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Brilique no afecta las pruebas de la función respiratoria. *Exploraciones complementarias.* Aumentos de creatinina: En PLATO, la concentración sérica de creatinina aumentó de forma significativa en $>30\%$ en el 25,5% de los pacientes que recibían ticagrelor en comparación con el 21,3% de los pacientes que recibían clopidogrel y en $>50\%$ en 8,3% de los pacientes que recibían ticagrelor en comparación con el 6,7% de pacientes que recibían clopidogrel. Las elevaciones de creatinina en $>50\%$ fueron más pronunciadas en pacientes de >75 años de edad (ticagrelor 13,6% frente a clopidogrel 8,8%) y en pacientes con insuficiencia renal grave en los valores iniciales (ticagrelor 17,8% frente a clopidogrel 12,5%) y en pacientes que recibían tratamiento concomitante con ARA (ticagrelor 11,2% frente a clopidogrel 7,1%). Dentro de estos subgrupos, los acontecimientos adversos graves relacionados con el riñón y los acontecimientos adversos que conducen a la interrupción de la medicación de estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento. La totalidad de los AAs renales notificados fue de 4,9% para ticagrelor frente a 3,8% para clopidogrel, sin embargo un porcentaje similar de pacientes registraron acontecimientos que fueron considerados por los investigadores como causalmente relacionados con el tratamiento: 54 (0,6%) para ticagrelor y 43 (0,5%) con clopidogrel. Aumentos de ácido úrico: En el estudio PLATO, la concentración plasmática de ácido úrico aumentó hasta por encima del límite superior de normalidad en el 22% de los pacientes tratados con ticagrelor, frente al 13% de los pacientes tratados con clopidogrel. La concentración plasmática media de ácido úrico aumentó en aproximadamente un 15% con ticagrelor en comparación con casi un 7,5% con clopidogrel y una vez interrumpido el tratamiento, disminuyó a aproximadamente un 7% con ticagrelor pero no se observaron disminuciones con clopidogrel. Los AAs notificados de hiperuricemia fueron 0,5% para ticagrelor frente a 0,2% para clopidogrel. De estos AAs, 0,05% para ticagrelor frente a 0,02% para clopidogrel fueron considerados por los investigadores como causalmente relacionados. Para la artritis gotosa, los AAs notificados fueron de 0,2% para ticagrelor frente a 0,1% para clopidogrel; ninguno de estos acontecimientos adversos fue considerado por los investigadores como causalmente relacionado. *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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **Sobredosis.** Ticagrelor es bien tolerado en dosis únicas de hasta 900 mg. La toxicidad gastrointestinal fue dosis limitante en un único estudio de aumentos de dosis. Otras reacciones adversas clínicamente significativas que pueden aparecer con la sobredosis incluyen disnea y pausas ventriculares (ver sección "Reacciones adversas"). En caso de sobredosis, vigilar la aparición de estas posibles reacciones adversas y considerar la monitorización ECG. No existe actualmente ningún antídoto conocido para neutralizar los efectos de Brilique, y no cabe esperar que el medicamento sea dializable (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El tratamiento de la sobredosis debe realizarse conforme a la práctica médica habitual local. El efecto esperado de una sobredosis de Brilique es la duración prolongada del riesgo de hemorragias asociada a la inhibición plaquetaria. Si apareciera hemorragia, deben tomarse las medidas de apoyo oportunas. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina, código ATC: B01AC24. Mecanismo de acción. Brilique contiene ticagrelor, un medicamento que pertenece a la clase química de la ciclopentiltriazolopirimidinas (CPTP), que es un antagonista oral, de acción directa, selectivo y de unión reversible de los receptores P2Y₁₂, que previene la activación y agregación de las plaquetas dependiente de P2Y₁₂ mediada por el adenosín difosfato (ADP). Ticagrelor no previene de la unión del ADP, pero cuando se une al receptor P2Y₁₂ previene la transmisión de señales inducida por el ADP. Dado que las plaquetas participan en la iniciación y/o evolución de las complicaciones trombóticas de la enfermedad aterosclerótica, la inhibición de la función plaquetaria ha mostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares tales como muerte, infarto de miocardio o ictus. Ticagrelor también aumenta los niveles de adenosina endógena locales mediante la inhibición del transportador equilibrador de nucleósido -1 (ENT-1). Se ha documentado que ticagrelor aumenta los siguientes efectos inducidos por la adenosina en sujetos sanos y en pacientes con SCA: vasodilatación (medida por el aumento del flujo sanguíneo coronario en voluntarios sanos y en pacientes con SCA; cefalea), inhibición de la función plaquetaria (en sangre completa humana *in vitro*) y disnea. Sin embargo, no está claramente dilucidada una relación entre los aumentos en adenosina observados y los resultados clínicos (ej.: morbilidad-mortalidad). Efectos farmacodinámicos. *Inicio de la acción.* En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable que toman AAS, ticagrelor presenta un inicio rápido del efecto farmacológico, como refleja la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) media para ticagrelor a 0,5 horas tras una dosis de carga de 180 mg de aproximadamente el 41%, con un efecto máximo de IAP del 89% 2-4 horas después de la administración,

mantiéndose entre 2-8 horas. El 90% de los pacientes presentó una IAP prolongada final >70% 2 horas después de administrar la dosis. *Fin de la acción.* Si se programa un procedimiento de IDAC, el riesgo de hemorragia con ticagrelor está aumentado en comparación con clopidogrel cuando se interrumpen menos de 96 horas antes del procedimiento. *Datos sobre el cambio de tratamiento.* El cambio de clopidogrel a ticagrelor produce un aumento absoluto de la IAP del 26,4% y el cambio de ticagrelor a clopidogrel produce una disminución absoluta de la IAP del 24,5%. Los pacientes pueden pasar de clopidogrel a ticagrelor sin interrumpir el efecto de inhibición de la agregación plaquetaria (ver sección "Posología y forma de administración"). Eficacia clínica y seguridad. El estudio PLATO incluyó 18.624 pacientes que presentaban síntomas de angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en las 24 horas después del inicio y, en un principio, se controlaron médicamente o con intervención coronaria percutánea (ICP), o con un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) (ver sección "Indicaciones terapéuticas"). Con un tratamiento de base con AAS diario, ticagrelor 90 mg dos veces al día mostró superioridad a clopidogrel 75 mg al día en la prevención de los criterios de valoración de la eficacia combinados de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) e ictus, con una diferencia debida a la mortalidad de CV y el IM. Los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel (600 mg posible en presencia de ICP) o de 180 mg de ticagrelor. El resultado apareció pronto (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,6% y Reducción Relativa del Riesgo [RRR] del 12% a los 30 días), con un efecto del tratamiento constante durante todo el intervalo de 12 meses, consiguiendo una RAR del 1,9% por año con una RRR del 16%. Esto sugiere que es apropiado tratar a pacientes con ticagrelor hasta 12 meses (ver sección "Posología y forma de administración"). El tratamiento de 54 pacientes con SCA con ticagrelor en lugar de clopidogrel evitará 1 acontecimiento aterotrombótico; el tratamiento de 91 evitará 1 muerte CV (ver Figura 1 y la Tabla 3). El efecto del tratamiento con ticagrelor frente a clopidogrel parece ser el mismo en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo peso, género, historial clínico de diabetes mellitus, accidente isquémico transitorio o ictus no hemorrágico o revascularización, tratamientos concomitantes incluyendo heparinas, inhibidores GpIIb/IIIa e inhibidores de la bomba de protones (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, diagnóstico final del episodio (IMCEST, IMSEST y AI) y el protocolo de tratamiento propuesto en la aleatorización (invasiva o médica). Se observó una interacción de los tratamientos débilmente significativa en relación con la región, según la cual la RRI para el criterio de valoración principal favorece a ticagrelor en el resto del mundo, pero favorece a clopidogrel en Norteamérica, que representa aproximadamente el 10% de la población total estudiada (valor p de la interacción = 0,045). Los análisis exploratorios sugieren una posible asociación con la dosis de AAS, tal, que se observó una eficacia reducida de ticagrelor al aumentar las dosis de AAS. Las dosis diarias crónicas de AAS para acompañar a Brilique deben ser de 75-150 mg (ver sección "Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En la Figura 1 se indica el valor estimado del riesgo hasta un primer episodio del criterio de valoración combinado de la eficacia.



Brilique redujo la incidencia del criterio principal de valoración combinado en comparación con clopidogrel, tanto en los pacientes con AI/IMSEST como en los pacientes con IMCEST (Tabla 3).

Tabla 3 - Resultados de los acontecimientos en PLATO

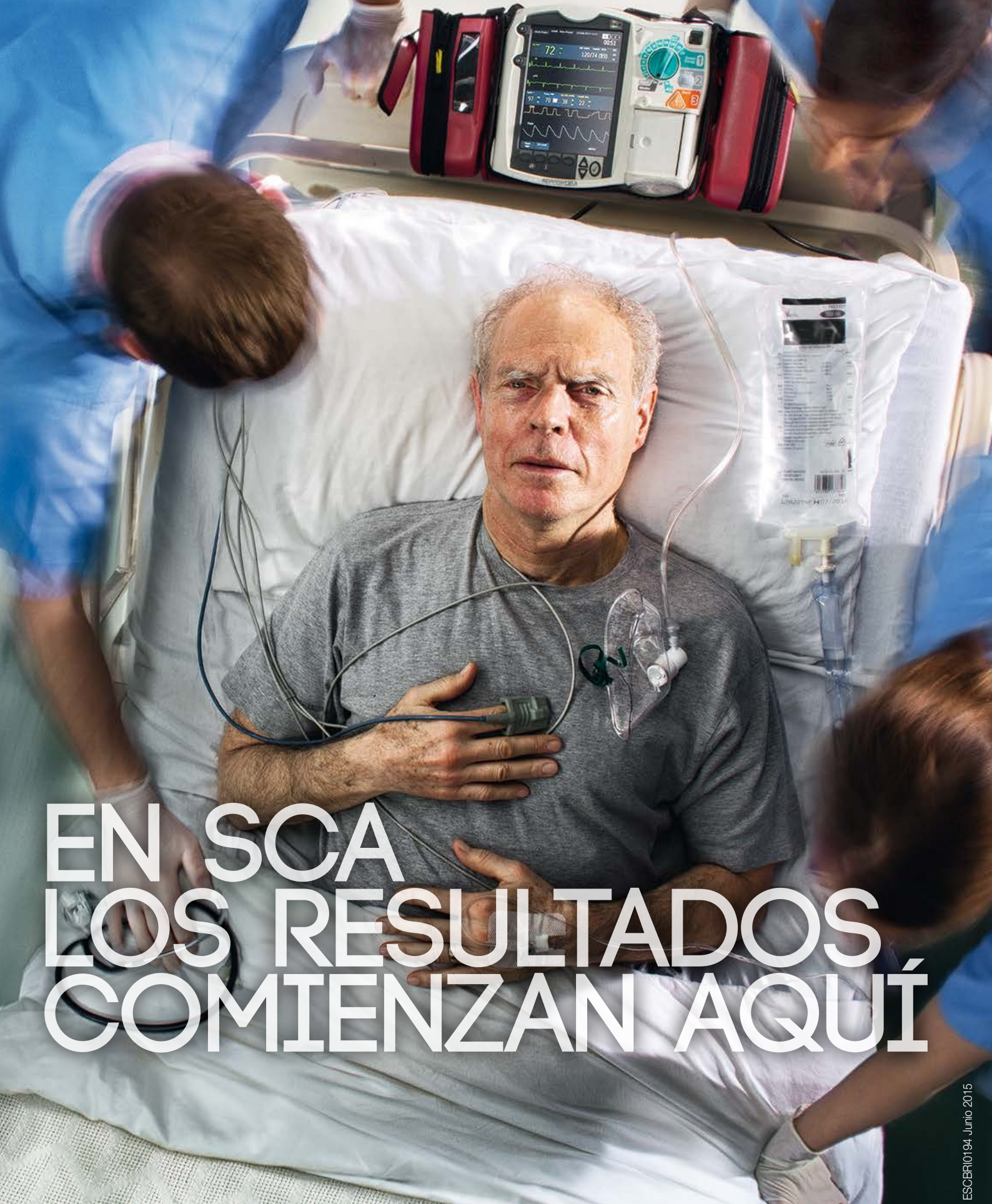
	Brilique (% de pacientes con aconteci- mientos) N=9.333	Clopidogrel (% de pacientes con aconteci- mientos) N=9.291	RAR ^a (%/año)	RRR ^a (%) (IC del 95%)	P
Muerte CV, IM (excl. IM silente) o ictus	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Intención invasiva	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Intención médica	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
Muerte CV	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
IM (excl. IM silente) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Ictus	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Mortalidad por cualquier causa, IM (excl. IM silente) o ictus	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
Muerte CV, IM total, ictus, IGR, IR, AIT, u otros AAT ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Mortalidad por cualquier causa	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Trombosis confirmada del stent	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^a RAR = reducción absoluta del riesgo; RRR= reducción relativa del riesgo (1-razón de riesgos instantáneos) x 100%. Los valores con una reducción relativa del riesgo negativa indican un aumento relativo del riesgo. ^b excluyendo el infarto de miocardio silente. ^c IGR = isquemia grave recurrente; IR = isquemia recurrente; AIT = accidente isquémico transitorio; AAT = acontecimiento arterio trombotico. IM total incluye el IM silente con fecha de inicio del acontecimiento fijada en la fecha de diagnóstico. ^d valor nominal de significación; todos los demás son formalmente de significación estadística según un análisis jerárquico predefinido.

Subestudio Holter. Para evaluar la aparición de pausas ventriculares y otros episodios arritmicos durante el estudio PLATO, los investigadores realizaron una monitorización con Holter a un subgrupo de casi 3.000 pacientes, obteniéndose registros en casi 2.000 pacientes tanto en la fase aguda de su SCA como un mes después. La variable principal de interés fue la aparición de pausas ventriculares ≥3 segundos. El número de

pacientes que presentaron pausas ventriculares fue mayor con ticagrelor (6,0%) que con clopidogrel (3,5%) en la fase aguda; el 2,2% y el 1,6%, respectivamente, después de un mes (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). El aumento en las pausas ventriculares en la fase aguda del SCA fue más pronunciado en pacientes con ticagrelor con un historial de ICC (9,2% frente a 5,4% en pacientes sin ICC previa); para los pacientes con clopidogrel, 4,0% en los que sí tenían frente a 3,6% en los que no tenían ICC previa). Este desequilibrio no ocurrió en el primer mes: 2,0% frente a 2,1% para pacientes con ticagrelor con y sin historial de ICC, respectivamente; y 3,8% frente a 1,4% con clopidogrel. No se produjeron consecuencias clínicas adversas asociadas a dicho desequilibrio (como la implantación de un marcapasos) en esta población de pacientes. **Subestudio genético de PLATO.** La determinación del genotipo del CYP2C19 y el ABCB1 en 10.285 pacientes en PLATO proporcionó asociaciones de los grupos de genotipos con los resultados de PLATO. La superioridad de ticagrelor sobre clopidogrel en la reducción de los acontecimientos CV mayores no se vio significativamente afectada por el genotipo del ABCB1 o del CYP2C19 del paciente. Al igual que en el estudio global de PLATO, la hemorragia PLATO 'Mayor Total' no se diferenció entre ticagrelor y clopidogrel, con independencia del genotipo del CYP2C19 o del ABCB1. La hemorragia PLATO 'Mayor' no relacionada con un IDAC según PLATO aumentó con ticagrelor en comparación con clopidogrel en pacientes uno o más años con pérdida de función del CYP2C19, pero fue similar al clopidogrel en pacientes sin alelos con pérdida de función. **Criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad.** El criterio de valoración combinado de eficacia y seguridad (muerte CV, IM, ictus, o hemorragia 'Mayor Total' según la definición del estudio PLATO) indica que el beneficio en la eficacia de Brilique en comparación con el clopidogrel no finaliza por los acontecimientos hemorrágicos graves (RAR 1,4%, RRR 8%, RRI 0,92; p = 0,0257) en los 12 meses siguientes al SCA. Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Brilique en todos los grupos de la población pediátrica establecida en la indicación autorizada (ver sección "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

5.2 Propiedades farmacocinéticas. El ticagrelor presenta una farmacocinética lineal y la exposición a ticagrelor y al metabolito activo (AR-C124910XX) son aproximadamente proporcionales a la dosis hasta 1.260 mg. **Absorción.** El ticagrelor se absorbe rápidamente, con una mediana del t_{max} de 1,5 horas aproximadamente. La formación del principal metabolito circulante AR-C124910XX (también activo) del ticagrelor es rápida, con una mediana del t_{max} de 2,5 horas aproximadamente. Tras la administración oral de ticagrelor 90 mg en condiciones de ayuno, la C_{max} es de 529 ng/ml y el AUC es de 3.451 ng·h/ml. Las relaciones para el metabolito original son de 0,28 para la C_{max} y 0,42 para el AUC. La biodisponibilidad absoluta media del ticagrelor se estimó en un 36%. La ingestión de una comida rica en grasas aumentó en un 21% el AUC del ticagrelor y redujo en un 22% la C_{max} del metabolito activo pero no tuvo efecto alguno en la C_{max} del ticagrelor ni en el AUC del metabolito activo. Estos pequeños cambios se consideraron de importancia clínica mínima; por consiguiente, el ticagrelor se puede administrar con o sin alimentos. Ticagrelor así como su metabolito activo son sustratos de la P-gp. Ticagrelor en forma de comprimidos triturados mezclados con agua, administrados por vía oral o administrados a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago, tiene una biodisponibilidad comparable a los comprimidos enteros con respecto al AUC y la C_{max} de ticagrelor y el metabolito activo. La exposición inicial (0,5 y 1 hora después de la dosis) de los comprimidos triturados de ticagrelor mezclados con agua fue mayor en comparación con la de los comprimidos enteros, con un perfil de concentración generalmente idéntico a partir de entonces (de 2 a 48 horas). **Distribución.** El volumen de distribución en estado de equilibrio del ticagrelor es de 87,5 l. El ticagrelor y el metabolito activo se unen en un gran porcentaje a las proteínas plasmáticas humanas (>99,0%). **Biotransformación.** CYP3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo del ticagrelor y la formación del metabolito activo, y sus interacciones con otros sustratos del CYP3A van desde la activación hasta la inhibición. El principal metabolito del ticagrelor es AR-C124910XX, también es activo según demuestra su unión *in vitro* al receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas. La exposición sistémica al metabolito activo es aproximadamente un 30-40% de la obtenida con ticagrelor. **Eliminación.** La principal vía de eliminación del ticagrelor es por metabolismo hepático. Cuando se administra ticagrelor con marcaje radiactivo, la recuperación media de la radiactividad es de aproximadamente el 84% (57,8% en las heces, 26,5% en orina). La recuperación de ticagrelor y del metabolito activo en la orina fue inferior al 1% de la dosis. La principal vía de eliminación del metabolito activo probablemente sea por secreción biliar. La media de la $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 7 horas para ticagrelor y de 8,5 horas para el metabolito activo. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor (aproximadamente 25% tanto para la C_{max} como para el AUC) y al metabolito activo en pacientes de edad avanzada (≥75 años) con SCA que en pacientes jóvenes según el análisis farmacocinético de la población. Esas diferencias no se consideran clínicamente significativas. (ver "Posología y forma de administración"). **Población pediátrica.** El ticagrelor no se ha evaluado en población pediátrica (ver sección "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacodinámicas"). **Sexo.** Se observaron exposiciones más altas a ticagrelor y al metabolito activo en las mujeres que en los hombres. Las diferencias no se consideran clínicamente significativas. **Insuficiencia renal.** La exposición a ticagrelor fue casi un 20% menor y la exposición al metabolito activo fue aproximadamente un 17% mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) en comparación con sujetos con una función renal normal (ver "Posología y forma de administración"). **Insuficiencia hepática.** La C_{max} y el AUC del ticagrelor fueron un 12% y un 23% mayores en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos correspondientes, respectivamente (ver "Posología y forma de administración"). No se ha estudiado el ticagrelor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y su uso en estos pacientes está contraindicado (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Origen étnico.** Los pacientes de ascendencia asiática tienen una biodisponibilidad media que es un 39% mayor que la observada en pacientes de raza blanca. Los pacientes que se consideran de raza negra tuvieron una biodisponibilidad de ticagrelor que fue un 18% menor que los pacientes de raza blanca. En los estudios de farmacología clínica, la exposición (C_{max} y AUC) a ticagrelor en pacientes japoneses fue aproximadamente un 40% mayor (un 20% tras realizar los ajustes necesarios para tener en cuenta el peso corporal) que en los pacientes de raza blanca. **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos correspondientes al ticagrelor y a su metabolito principal no han demostrado un riesgo inaceptable de efectos adversos para el ser humano tras realizar los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas y potencial genotóxico. Se observó irritación gastrointestinal en varias especies animales a niveles de exposición clínicamente relevantes (ver "Reacciones adversas"). En ratas hembra, el ticagrelor a dosis altas presentó un aumento de la incidencia de tumores uterinos (adenocarcinomas) y un aumento de la incidencia de adenomas hepáticos. El mecanismo de los tumores uterinos se debe probablemente a un desequilibrio hormonal cuyo efecto en ratas conduce al desarrollo de tumores. El mecanismo para los adenomas hepáticos se debe probablemente a una inducción enzimática en el hígado específica en roedores. Por lo tanto, no se considera que los hallazgos carcinogénicos tengan importancia en humanos. En ratas se observaron anomalías menores en el desarrollo con la dosis de toxicidad materna (margen de seguridad de 5,1). En conejos se observó un ligero retraso en la madurez hepática y el desarrollo esquelético en fetos de madres con la dosis alta, sin que mostrasen toxicidad materna (margen de seguridad de 4,5). Los estudios en ratas y conejos han mostrado toxicidad reproductiva, con un ligero descenso del aumento de peso materno y una reducción de la viabilidad neonatal y de peso al nacer, y retraso en el crecimiento. El ticagrelor produce ciclos irregulares (principalmente alargamiento del ciclo) en ratas hembra, pero no afectó a la fertilidad global en ratas macho y hembra. Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con ticagrelor radiomarcado han demostrado que el compuesto original y sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia"). **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Nucleo. Manitol (E421). Fosfato dibásico de calcio. Estearato de magnesio (E470b). Carboximetilalmidón sódico. Hidroxipropilcelulosa (E463). **Recubrimiento.** Talco. Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). Polietilenglicol 400. Hipromelosa (E464). **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.** •Bilister transparente de PVC-PVDC/Al (con símbolos de sol/luna) de 10 comprimidos en cajas de 60 comprimidos (6 bilisters) y 180 comprimidos (18 bilisters). •Bilister transparente de PVC-PVDC/Al calendario (con símbolos de sol/luna) de 14 comprimidos en cajas de 14 comprimidos (1 bilister), 56 comprimidos (4 bilisters) y 168 comprimidos (12 bilisters). •Bilister transparente de dosis unitaria con lámina perforada de PVC-PVDC/Al de 10 comprimidos en cajas de 100x1 comprimidos (10 bilisters). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca AB. S151 85. Södertälje, Suecia. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/655/001-006. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 03 diciembre 2010. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 24 Julio 2014. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Visado de inspección previo a su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Brilique 90mg, 56 comprimidos recubiertos con película: CN 665929.8 – incluido en la oferta del SNS. Brilique 90mg, 100 comprimidos recubiertos con película: CN 603681.5 – no incluido en la oferta del SNS. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Brilique 90 mg comprimidos con película: envase de 56 comprimidos, CN 665929.8; PVL: 57,40 €; PVP: 86,16 €; PVP IVA: 89,61 €. Brilique 90 mg comprimidos con película: envase de 100 comprimidos, CN 603681.5; PVL: 102,50 €; PVP: 119,88; PVP IVA: 124,68 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu>. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** 04.Ago.2014(II/MoA-H/Trit comp)/24.Jul.2014 (QRD)



EN SCA LOS RESULTADOS COMIENZAN AQUÍ

**BRILIQUE**[™]
ticagrelor

El antiagregante que marca la diferencia¹

1. Wallentin *et al.* Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009; 361:1045-1057.

AstraZeneca 