

GALICIA CLÍNICA

Volumen 76
Número 4
Diciembre 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



GALICIA CLÍNICA

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

Director:
José López Castro

Directores adjuntos:
Ricardo Fernández Rodríguez
Manuel Fernández Muínelo

Comité editorial
Ramón Rabuñal Rey
Emilio José Casariego Vales
Alfonso Castro Beiras
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Carlos González Guitián
Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
María Teresa Alves Pérez
Javier de la Fuente Aguado
Hortensia Álvarez Díaz
Paula Pesqueira Fontán
Antonio Javier Chamorro Fernández
Jorge Luis Torres Triana
Miguel Marcos Martín
Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega

Comité científico
José Luis Díaz Díaz
Rafael Monte Secades
Elena Fernández Bouza
Javier de la Fuente Aguado
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
Francisco Luis Lado Lado
José Masferrer Serra
Julio Montes Santiago
Antonio Pose Reino
Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
José Domingo Pereira Andrade
María Del Pilar Rozas Lozano
Antonio Torre Carballada
Marianne Camargo

Junta Directiva de la SOGAMI
Presidente: Elena Fernández Bouza
Vicepresidente: Rafael Monte Secades
Secretaría: María Inmaculada Gómez
Tesorero: José A. Díaz Peromingo

Vocales
A Coruña: Sonia Ruanova Suárez
Ferrol: Carmen Mella Pérez
Santiago: Joaquín Sánchez Leira
Lugo: María José García Pais
Ourense: José López Castro
Pontevedra: Manuel Jesús Núñez Fernández
Vigo: Martín Rubianes González
Hosp. Comarcal: Juan José González Soler
Hosp. Comarcal: Paula Pesqueira Fontán
M. I. R.: Alba Velo García
Web Meiga: José Alvaro Fernández Rial
Galicia Clínica: Fernando de la Iglesia
Formación: Javier de la Fuente Aguado
Sec. Técnico: José Carlos Ulloa Abad

Incluida en Latindex,
IME-Biomedicina del CSIC,
Dialnet, Dulcinea y
Directory of Open Access Journals

Fotografía portada: Yolanda Carbajales

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

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



Índice Summary

EDITORIAL

148 Internismo en tiempos revueltos

López Castro J

REVISIÓN

151 Implantación de prótesis aórtica transcáteter (TAVI) por vía Femoral. Estado actual (2015). Visión del Cardiólogo intervencionista

Transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Current state of affairs (2015). The interventional cardiologist view.

Vázquez González N, Salgado Fernández J, Calviño Santos R

CASOS CLÍNICOS

164 Feocromocitoma-ganglioneuroma compuesto en paciente con neurofibromatosis tipo 1

Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma in patient with neurofibromatosis type 1

Vicente Santos M, Herrero Ruiz A, Delgado Gómez M, Ojeda Rodríguez S

169 McArdle Disease and Pregnancy

Melo JD, Gomes B, Leite JP, Agúndez M

171 Nodular primary localized cutaneous amyloidosis: presentation of 2 case reports and literature review

Rosado C, Neve C, Cruz R, Loureiro M

173 Infecção por Rhodococcus em doente imunocompetente - a propósito de um caso

Rhodococcus infection in immunocompetent patient - a case report

Barbosa S, Felgueiras, Guerra D, Pinto A

175 Osteoporose masculina idiopática - Um caso clínico

Idiopathic Male osteoporosis - Case report

Vidal I, Lucas AC, Ribeiro P, Rodrigues A

178 Severe neuropsychiatric symptoms due to vitamin b12 deficiency: a case of pernicious anemia or metformin use?

Urbano J, Fernandes AC, Ferreira P, Pimenta J

IMÁGENES EN MEDICINA

181 Aortic impairment in giant-cell arteritis and life-threatening risks

Cunha B, Moreira S

182 Linfoma angioimunoblástico de células T

Angioimmunoblastic T cell lymphoma

Pereira C, Tavares N

183 Artrite Mutilante

Arthritis mutilans

Moura S, Pereira C

184 Da esclerodermia ao síndrome de poems

From scleroderma to poems syndrome

Montez AS, Rocha E

185 Pneumonia necrotizante

Necrotizing pneumonia

Coutinho D, Príncipe N

186 Síndrome de Sturge-Weber- Os síndromes raros também existem

Sturge-Eeber syndrome - The rare syndrome also exist

Canelas C, Lima J

187 Carcinoma Basocelular localmente invasor

Locally invasive Basal Cell Carcinoma

Moreira-Silva S

CARTAS AL DIRECTOR

188 Rbdomiólisis asociada a electroestimulación muscular

Rhabdomyolysis related to electromyostimulation

Ruiz Sada P, Palacios García L, Garmendia Antía I, Gutiérrez Macías A

189 Un caso excepcional de disnea y disfagia

Moreno J, Vasquez Martinez MA, Monforte sirac ML, Arazo Garcés P

190 Índice de autores del volumen

Internismo en tiempos revueltos

Dr. José López Castro

FEA de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Monforte de Lemos (Lugo).
Director de Galicia Clínica.

Desde el siglo XIX en el que de forma específica Strumpell y Sir William Osler acuñan el término de Medicina Interna, ésta se convierte en tronco común de las especialidades médicas y centra su atención en el paciente como un todo. Con el devenir de nuevos conocimientos en histopatología, microbiología, inmunología, ... se definen nuevas áreas de conocimiento que, como si de ramas hipertrofiadas se tratara, progresivamente arrinconan a su tronco primitivo. En la actualidad asistimos a un intenso proceso de superespecialización sin precedentes, transmitiéndose una cierta sensación de que si no hay dedicación a una parcela de conocimiento concreta, no se está “en la onda” moderna. Incluso la propia especialidad de Medicina Interna, tronco común de las especialidades médicas, adolece del “fanatismo” de la superespecialización (enfermedades infecciosas, autoinmunes, riesgo vascular, enfermedad tromboembólica, ...). En este contexto resurge con fuerza y brilla con luz propia un movimiento: el internismo. Pero, ¿qué es el internismo? No es la erudición académica trasnochada, no es la aplicación de sofisticados algoritmos racionales, ni la revisión compulsiva de casos clínicos notorios. El internismo es primeramente una forma de ejercer nuestra noble profesión: centrada en el enfermo como un todo, volviendo a los orígenes sin perder la perspectiva del presente y mirando siempre hacia el futuro, preocupada por aspectos psicosociales, tantas veces olvidados en pro de otros más biologicistas. El internismo es la Medicina cotidiana (de Atención Primaria u hospitalaria), esa medicina “clínica básica” cuyo reflejo más nítido es el centro de salud o el hospital comarcal o de primer nivel. Es el estudio sistemático de cada enfermo, único e irrepetible, con sus miedos e ilusiones, con su entorno y sobre todo, con sus valores... tantas veces desplazados en aras de una tecnología que promete quimeras de inmortalidad. El internismo es también la búsqueda de la eficacia en los diagnósticos, la efectividad en los tratamientos y la gestión

eficiente de los recursos, que tantas veces pasa desapercibida... Parafraseando al egregio Don Carlos Jiménez Díaz: médico y enfermo situados al mismo nivel, “un hombre frente a otro hombre”, eso es el internismo, independientemente de la especialidad médica que uno ejerza. Pero si nuestros lectores aún no comprenden la necesidad nueva de este concepto viejo, les contaré la historia real de Don Miguel, paciente polimedocado al que el endocrino le añade un IECA por su hipertensión arterial, el nefrólogo un ARA2 por su proteinuria y el oftalmólogo un betabloqueante por su glaucoma, ingresa por síncope de repetición en Medicina interna, se le realiza un estudio cardiovascular básico, se le reestructura el plan terapéutico viendo en conjunto su corazón, su riñón y sus ojos y se le da el alta. Y cuando Don Miguel se encuentra con su amigo Luis y este le pregunta por su salud, el primero le responde: “muy mal... hasta que caí en manos de un doctor que me dejó nuevo, creo que era cardiólogo”. Asumir esto sin soliviantarse, con la humildad del que sabe que ha hecho un buen trabajo aunque quizá poco reconocido, también es internismo.

Al inicio de esta nueva etapa de Galicia Clínica, revista oficial de la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI), deseo expresar un profundo agradecimiento a mis predecesores (Dres. Ramón Rabuñal y Fernando de la Iglesia) no solo por su buen hacer, su amplia dedicación y su extraordinaria valía sino también porque han sabido canalizar el espíritu crítico con el que se refundó hace ya siete años y han logrado acercar un poco más la ciencia médica a sus lectores. También deseo agradecer la confianza que en mi depositan el Presidente saliente de SOGAMI, Dr. Arturo González. Quintela y la nueva Presidenta Dra. Elena Fernández. Bouza; esperando no defraudar sus expectativas y las de los demás miembros de la Junta Directiva y de los comités editorial y científico de esta revista y lo que es más importante, las expectativas de nuestros lectores.

“Nuestra sociedad científica y su órgano de expresión constituido en esta revista, no debe permanecer indiferente ante la gravísima pérdida de relevancia de la Medicina Interna en los hospitales gallegos.”

Como se ha conseguido mantener esta publicación periódica mediante la difusión de trabajos de gran calidad en castellano, portugués e inglés, creo que debemos continuar la senda marcada hasta el momento, manteniendo las secciones habituales de la revista, si bien con algunas modificaciones en aspectos estructurales de la misma y con la inclusión de dos nuevas secciones: Se creará un apartado que titulamos “Bioética para clínicos” en donde abordaremos aspectos de Bioética sanitaria y Derecho médico tan olvidados pero tan necesarios en nuestra práctica profesional. En otro epígrafe, titulado “Eventualidades” deseamos ser caja de resonancia de la problemática socio-laboral de médicos residentes de la especialidad así como de los médicos interinos, sustitutos y contratados que podrán compartir con todos los lectores sus inquietudes, dificultades y situaciones “límite” que muchos hemos sufrido más de una vez... y que deben ser conocidas y reconocidas como primer paso para elaborar una estrategia adecuada para abordarlas en común. Nuestra sociedad científica y su órgano de expresión constituido en esta revista, no debe permanecer indiferente ante la gravísima pérdida de relevancia de la Medicina Interna en los hospitales gallegos: como indicaba al inicio de esta editorial son tiempos nuevos para el internismo que debemos afrontar por tanto con estrategias diferentes. Ya no sirve la reivindicación de incremento de camas hospitalarias o de jefaturas de sección como fórmula de crecimiento estructural. Ahora son las áreas de capacitación y nuevas parcelas de conocimiento, sin resentir la unidad de la Medicina interna, las que interpelan para la profunda renovación de competencias de los jóvenes (y no tan jóvenes) internistas: ahí tenemos a la ecografía clínica, la medicina paliativa, la hospitalización domiciliaria, la interconsultoría (me refiero a la de verdad, no a la de “servidumbre” de los “hombres de verde”) y otras muchas áreas aún por explorar, siempre desde la óptica de una humanidad integral e integradora. Quisiera incidir en este punto en la

faceta ética y humanista del internismo, pues como bien indicaba Don José de Letamendi, “el médico que solo sabe medicina, ni aún medicina sabe”. Y de este autor prolífico, que ya sabía mucho de deprescripción, son los siguientes consejos para una vida sana:

Vida honesta y ordenada,
usar de pocos remedios
y poner todos los medios
de no apurarse por nada.

La comida moderada,
ejercicio y diversión,
no tener nunca aprensión,
salir al campo algún rato;
poco encierro, mucho trato
y continua ocupación.

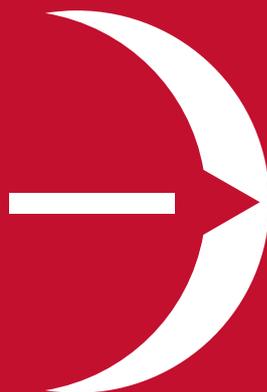
Como ven, nada más alejado de nuestra vida contemporánea... Finalmente, el internismo (sobre todo el internismo de los incansables jóvenes) también tiene algo de ilusión, de proyectos de futuro, de esperanzas de que todo es mutable y corregible, de que todavía se puede hacer buena medicina y además a un coste razonable y como escribía otro célebre médico y humanista español Don Gregorio Marañón,

Vivir no es sólo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir
y no dormir sin soñar.

Descansar, es empezar a morir.

Con estos pensamientos, que se pretenden comprendidos por el lector, va una declaración de intenciones para los próximos números de nuestra revista, con el anhelo de que se acreciente el interés por la misma. El tiempo, como siempre, se encargará de juzgar nuestras obras.

**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

Implantación de prótesis aórtica transcáteter (TAVI) por vía Femoral. Estado actual (2015). Visión del Cardiólogo intervencionista

Transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Current state of affairs (2015). The interventional cardiologist view.

Nicolás Vázquez González, Jorge Salgado Fernández, Ramón Calviño Santos

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC).

Introducción

Estamos asistiendo a una de las mayores revoluciones que ha experimentado la cardiología en muchas décadas: el inicio del implante valvular aórtico transcáteter (TAVI) para el tratamiento de la estenosis valvular aórtica. Es esta una tecnología disruptiva. Se definen como tales, a aquellas tecnologías o innovaciones que conducen a la aparición de productos, que compiten con una tecnología dominante para cambiar el "status quo" en el mercado o también: "Aquella que, de forma inesperada, desplaza a otra ya existente". Este es exactamente el contexto en el que se mueve esta técnica.

Desde 2002, se ha tratado con TAVI a más de 150.000 pacientes en todo el mundo y se espera que la cifra crezca, de forma importante, debido al incremento de la esperanza de vida de la población, que producirá un gran aumento de los pacientes con estenosis aórtica senil. Además, los buenos resultados generan una tendencia al tratamiento de otras situaciones, como las prótesis aórticas quirúrgicas degeneradas e incluso insuficiencias aórticas. La primera prótesis transcáteter se implantó el 16 de abril de 2002 en Rouen por el Dr. Alain Cribier en un paciente de 57 años con múltiples comorbilidades y por tanto es un hito en la historia de la cardiología.

A pesar de los excelentes resultados, todavía existen limitaciones y problemas, que mejoran de forma continua debido que las compañías desarrollan sistemas cada vez de menor perfil y mejores características y nuevos prototipos, con el fin de disminuir estas limitaciones.

El objetivo de esta revisión es la puesta al día del conocimiento del procedimiento, los resultados, limitaciones y las perspectivas de futuro de una tecnología que está cambiando la historia de la Medicina en general y de la Cardiología en particular

Dimensión del problema

La estenosis aórtica degenerativa es la valvulopatía más frecuente y su prevalencia está aumentando como consecuencia del incremento de la esperanza de vida. Si conti-

núa el grave problema demográfico, con el aplanamiento de la pirámide poblacional, en el año 2050 seremos el segundo país más viejo, detrás de Japón.

En España, un 7% de los mayores de 85 años tienen estenosis aórtica severa. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, hay 1,5 millones de habitantes de más de 85 años de edad, por lo que se estima que 100.000 van a sufrir la enfermedad.

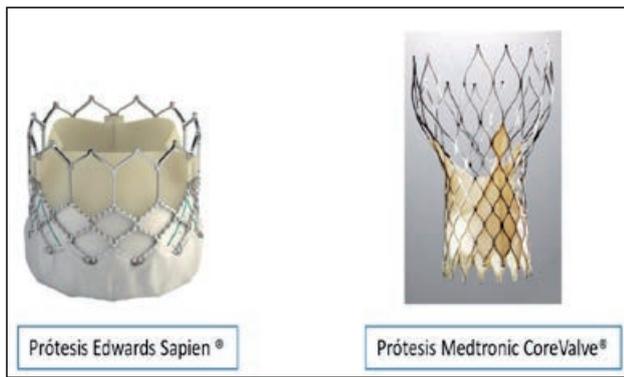
Cuando aparecen los síntomas, la enfermedad progresa rápidamente y se ensombrece el pronóstico. La mortalidad de los pacientes asintomáticos es del 2,3% por año y la muerte súbita es todavía menos frecuente pero, se debe considerar la cirugía o la TAVI cuando la estenosis es grave y el paciente está sintomático. En los pacientes ancianos puede ser difícil interpretar los síntomas como la disnea o el síncope, y además, no es infrecuente la presencia de enfermedad coronaria cuando el paciente tiene angina (más del 50% de los pacientes con estenosis aórtica tienen enfermedad coronaria). La realización de una ergometría puede contribuir a aclarar esta situación, ya que un síncope, una disnea importante, la falta de incremento o caída tensional con el ejercicio, pueden hacer que un paciente considerado como asintomático pase a serlo, sobre todo, teniendo en cuenta que estos pacientes pueden ir autolimitándose de forma progresiva e inconsciente.

Existe acuerdo general en que cuando la estenosis aórtica es grave y está muy calcificada, la supervivencia a los 2 años de seguimiento no es superior al 50%. Esto hace que los pacientes asintomáticos deban de ser evaluados cada 6-12 meses y cuando aparecen síntomas considerar el recambio valvular o la TAVI.

Tipos de válvulas

Existen muchos dispositivos en el mercado en distintas situaciones de uso, pero los más implantados, con mucho, son la válvula Edwards Sapien y la CoreValve Medtronic que acumulan toda la evidencia científica y son las que describiremos con más detenimiento (Figura 1).

Figura 1. Principales prótesis aórticas transcáteter



Válvula Edwards: es el desarrollo de la primera de Cribier, actualmente va por la 3ª generación, la SAPIEN® III, que aporta muchas mejoras respecto al anterior. Se trata de una válvula de pericardio bovino montada en un Stent de cromo cobalto expandible con balón y un sistema de liberación del 14 F que minimiza el trauma vascular y permite un posicionamiento coaxial que facilita el despliegue.

Durante la implantación es preciso realizar sobreestimulación ventricular rápida para evitar su desplazamiento durante el inflado. Desde el 2007 tiene marca CE para el implante transfemoral (TF).

Está disponible en diámetros de 19, 23, 26 y 29 mm que cubren anillos entre 18 y 27 mm.

Válvula CoreValve® (Medtronic Inc.): tiene tres valvas de pericardio porcino suturadas sobre un stent de nitinol autoexpandible. El nitinol es muy moldeable a baja temperatura, lo que facilita su introducción en el catéter de liberación, mientras que con la temperatura corporal recupera su forma. El calibre del sistema liberador es de 18 Fr. La válvula, una vez implantada, se sitúa en posición supranular. Su estructura tiene celdas más amplias a nivel proximal para facilitar el acceso a los ostium coronarios. No se requiere sobreestimulación ventricular rápida y una vez que se han liberado parcialmente ya funciona. Hasta cierto momento puede recolocarse o reposicionarse parcialmente. Disponible en diámetros de 23, 26, 29 y 31 mm que cubren rangos de anillo de 18 a 31 mm.

Aunque ya hay otras prótesis disponibles en el mercado, estas dos representan los dos mecanismos básicos actuales: las prótesis autoexpandibles y las expandibles con balón. En la tabla 1 se muestran las principales prótesis, aunque hay otros muchos prototipos en fase de prueba y en distintos estadios de evaluación clínica.

Evidencia

La evidencia científica se fundamenta en varios registros observacionales y tres estudios con distribución aleatoria. En estos estudios se analizan los datos en términos de éxito, complicaciones vasculares, necesidad de marcapasos y mortalidad inmediata, a 30 días y a medio y largo plazo (5 años) y mejoría de la calidad de vida (grado funcional postintervención).

Tabla 1. Principales prótesis, fabricante, calibre y posición en el mercado

Prótesis	Fabricante	Calibre (F)	Tipo*	Vía**	Tejido	Situación***
Sapien XT	Edwards	18-19	EB	TF-TA-TAo	Bovino	Marca CE
Sapien III	Edwards	14	EB	TF-TA-TAo	Bovino	Marca CE
Centera	Edwards	14	AE	TF-TA	Bovino	FIM
CoreValve	Medtronic	18-19	AE	TF-TAo-TAx	Porcino	Marca CE
CV Evolut	Medtronic	18	AE	TF	Porcino	Marca CE
Engager	Medtronic	29	AE	TA-TAo	Bovino	Marca CE TA
Sandra Lotus	Boston	18	AE	TF	Bovino	Marca CE
Direct Flow	Direct flow	18	AESS	TF-TAo	Bovino	Marca CE
Portico	San Jude	18-24	AE	TF-TA	Bovino	Marca CE TF

*EB= expandible con balón, AE= autoexpandible, AESS= anillos expandibles sin Stent

TF= Transfemoral, TA transapical, TAo= Transaortica, TAx= transaxilar. * FIM= First in man completado

1. Estudios con distribución aleatoria

Los estudios fundamentales son los estudios PARTNER (The Placement of Aortic Transcatheter Valves) que demuestran, que en los pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables, se obtienen unas mejorías muy importantes de la supervivencia y los episodios de rehospitalización, en ambos casos muy significativos. Hay que tener en cuenta que en la población normal sin comorbilidades, de igual sexo y edad, la mortalidad esperada a los 5 años es del 40,5%.

Además, han ofrecido mucha información relacionada, no solo con los resultados de la TAVI, sino también con la historia natural de la estenosis aórtica severa. Según datos históricos obtenidos de estudios observacionales en pacientes con estenosis aórtica severa sintomática no sometidos a reemplazo valvular aórtico, se aceptaba universalmente que la supervivencia media de estos pacientes, una vez iniciada la insuficiencia cardíaca era de 2 años. El estudio PARTNER confirma este hecho en un grupo actual, más numeroso y randomizado, en los cuales la supervivencia media es solo de un año. Es de destacar que este es el primer ensayo randomizado, y probablemente el último que se realice en este tipo de pacientes.

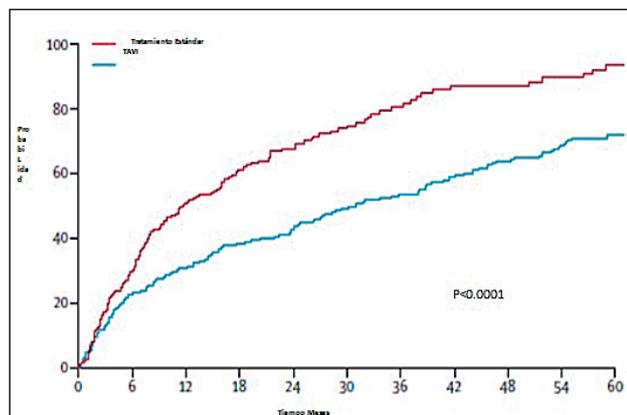
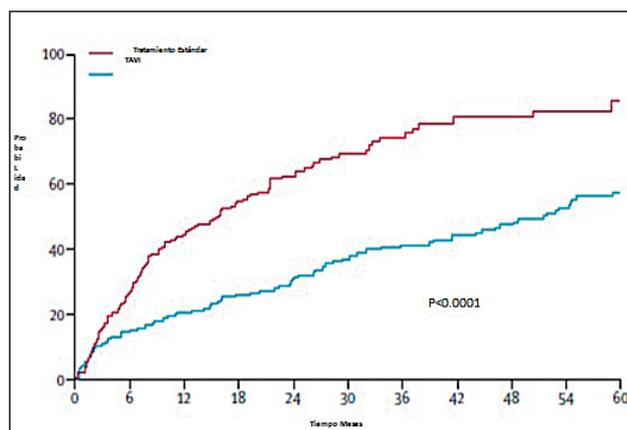
Este es un ensayo multicéntrico y randomizado que consta de dos partes diferenciadas:

- PARTNER 1A, que compara la TAVI con el recambio valvular aórtico convencional en pacientes de alto riesgo quirúrgico.
- PARTNER 1B, que compara la TAVI con el tratamiento conservador (podía incluir la Valvuloplastia aórtica).

En ellos se demuestra que en los pacientes de alto riesgo quirúrgico o inoperables se obtienen unas mejorías muy importantes de la supervivencia y los episodios de rehospitalización, en ambos casos muy significativos. También se demostró que en los pacientes de alto riesgo no había diferencias significativas en los resultados entre la TAVI y la cirugía aórtica convencional.

Recientemente se han publicado los resultados a 5 años de estos estudios, lo que permite un análisis realista con una perspectiva a medio-largo plazo. En el grupo de pacientes con TAVI la mortalidad a 5 años es del 71,8% (muy alta) comparada con el 93,6% de los pacientes en el grupo con tratamiento conservador (Figura 2). De los 6 pacientes vivos en el grupo estándar solo uno no sufrió un remplazo aórtico, aunque si una valvuloplastia aórtica durante el seguimiento y de los 5 restantes dos recibieron una TAVI en otro país, 2 fueron sometidos a reemplazo quirúrgico y a uno se le realizó una derivación con conducto valvulado apical a Aorta descendente. La supervivencia media fue de 31 meses en el grupo TAVI contra 11,7 en el grupo conservador ($p < 0.0001$). El riesgo de mortalidad cardiovascular a 5 años es del 57,5% en TAVI y de 85,9% en el grupo de tratamiento estándar. La mortalidad no cardiovascular fue del 34% comparada con el 17% del grupo estándar, lo que hace hincapié en que las comorbilidades asociadas juegan un importante papel, de ahí la importancia de la selección de candidatos. La incidencia de ACV es del 16% en el grupo TAVI y del 18,2% en el grupo estándar.

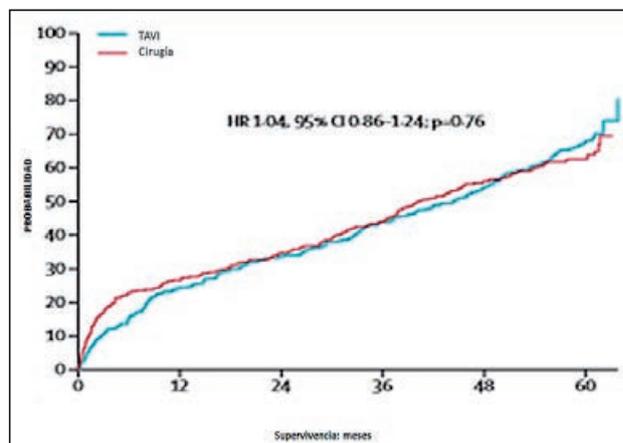
Figura 2. Mortalidad total (superior) y mortalidad cardiovascular en el PARTNER 1B (inferior)



Otra información capital es la relativa a la durabilidad de la válvula ya que en estos pacientes no se objetivaron datos de deterioro estructural o migración y la mejora del área valvular y los gradientes se mantuvieron a los 5 años. Los resultados a 5 años del PARTNER 1^a (Figura 3) muestran

una mortalidad (por intención de tratar) del 67,8% en el grupo TAVI y 62,4% en el grupo quirúrgico. En caso de abordaje transfemoral la mortalidad es del 63%. La supervivencia media es de 45,5 meses en el grupo TAVI y 40,6 en el grupo quirúrgico ($p = 0,76$). La incidencia de ACV fue del 14,7% en TAVI y 15,9 en cirugía. La necesidad de readmisión hospitalaria fue similar en ambos grupos.

Figura 3. Supervivencia a largo plazo PARTNER 1A



El estado funcional fue también similar con un 85 % (TAVI) y un 81% (recambio Valvular quirúrgico) respectivamente, de los pacientes supervivientes en clase funcional I-II, sin datos de disminución del área valvular, aumento de los gradientes o deterioro estructural de la válvula que requiriera recambio. La incidencia de insuficiencia aórtica moderada o severa fue del 14% en el grupo de TAVI (generalmente paravalvular) y del 1% en el quirúrgico y tuvo repercusión en la supervivencia ya que la mortalidad a los 5 años fue superior 72,4% que con insuficiencia moderada o menor (56,6%). Al analizar los resultados de este ensayo se deben de considerar varios factores importantes a tener en cuenta para su análisis en el momento actual.

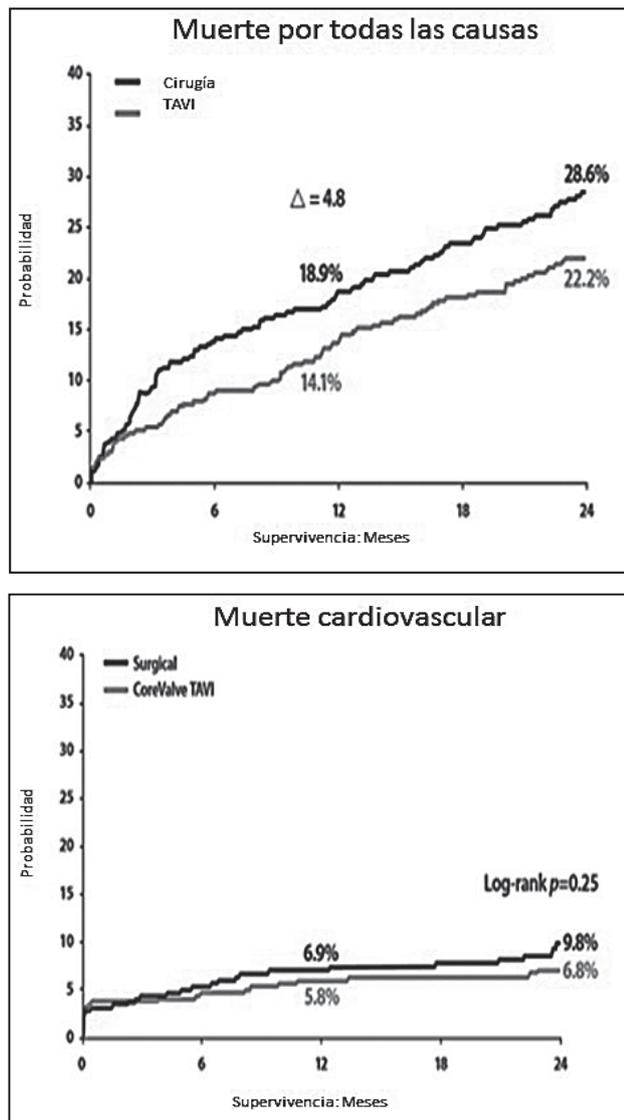
- En primer lugar, estos ensayos fueron realizados con la 1^a generación de dispositivos que tenían un gran calibre y que no representan las grandes mejoras actuales de los mismos.
- En segundo lugar, se realizó en muchos centros en los que era la primera vez que utilizaban este dispositivo, por lo que no se puede descartar la incidencia desfavorable del aprendizaje, sobre todo en la fase inicial, en la tasa de complicaciones vasculares e insuficiencia paravalvular.
- Y en tercer lugar, incluye pacientes de muy alto riesgo con un STS medio del 12%, que es muy superior al de otros estudios de pacientes con alto riesgo o inoperables, en que el STS medio era del 7%.

Por tanto, los resultados clínicos y rendimiento de la válvula solo representan los resultados de este dispositivo y no pueden extrapolarse a los resultados esperables con los

nuevos dispositivos y experiencia actual de los operadores. La selección de pacientes representa la práctica clínica del momento y no la actual.

El tercer estudio randomizado es el Corevalve US Pivotal Trial (M. Reardon. ACC 2015) realizado con la válvula auto-expandible Medtronic CoreValve® que es el único ensayo clínico que ha demostrado la superioridad de un tratamiento transcatheter sobre un tratamiento quirúrgico convencional en términos de mortalidad con una incidencia de ACV similar (Figura 4).

Figura 4. Muerte e incidencia de ACV a dos años en el CoreValve US Pivotal Trial



En este ensayo se distribuyó un total de 795 pacientes de elevado riesgo quirúrgico a TAVI o RVAo convencional. La mortalidad al año fue menor con TAVI que con cirugía (el 14,2 frente al 19,1%). La incidencia de eventos adversos cardiovasculares y ACV al año fue inferior con TAVI.

Este es el primer y único trabajo con distribución aleatoria que demuestra mayor supervivencia después de 2 años en los pacientes con TAVI comparados con la cirugía en pacientes de alto riesgo, representa, por tanto, un hito en la historia

del TAVI y el tratamiento de la estenosis aórtica. Tampoco se encontraron tasas superiores de ACV, en contraste con los resultados iniciales del PARTNER.

Los resultados de estos ensayos clínicos han producido cambios en las guías de práctica clínica y ello ha propiciado su inclusión tanto en las americanas como en las europeas. La conclusión derivada de estos estudios es la siguiente:

“La TAVI debe de ser considerada para el tratamiento de la estenosis aórtica severa sintomática, en pacientes no candidatos a cirugía de recambio aórtico y con esperanza de vida > de 1 año, con la finalidad de mejorar su supervivencia y su capacidad funcional” se recomienda además una selección adecuada de pacientes con la finalidad rentabilizar al máximo los resultados ya que, la presencia de ciertas comorbilidades resta eficacia al procedimiento.

En pacientes con alto riesgo quirúrgico, la TAVI tiene resultados no inferiores al RVAo, por lo que se acepta como una alternativa válida a la cirugía.

2. Registros sin distribución aleatoria

En la tabla 2 se muestran los resultados de los principales registros. Agrupan a un total de 10.420 pacientes, bastante homogéneos y con resultados similares en términos de supervivencia y complicaciones más frecuentes.

El perfil de riesgo oscila entre un Euroscore logístico del 18 al 23%, la mayor parte se realizan por vía transfemoral y la mortalidad a 30 días es, mayoritariamente por debajo del 5%, aunque el en registro Alemán (697 pacientes) llega al 12,4%. La mortalidad al año es similar, situándose entre el 15 y el 21,4%, aunque en la mayoría esta próxima al 20%. La incidencia de insuficiencia aórtica de grado moderado o severo se sitúa entre el 6,5 y el 24,5%, posiblemente ligeramente más elevada con el dispositivo CoreValve. Este es un dato relevante porque un nivel de insuficiencia aórtica de grado moderado o severo, se asoció en el PARTNER a una mayor mortalidad.

El ACV se mantuvo en unos niveles siempre por debajo del 5%, y generalmente alrededor del 3% que minimizan el impacto de esta grave complicación.

La incidencia de complicaciones vasculares ha disminuido muchísimo a medida que se han mejorado los dispositivos y disminuye, por tanto, la agresión vascular. En los últimos registros la incidencia de complicaciones vasculares se sitúa sistemáticamente por debajo del 7%.

La implantación de Marcapasos permanentes debida al traumatismo de la válvula sobre el sistema de conducción es también un elemento importante que además influye de una forma relevante en los costos. Existe una clara diferencia entre ambas prótesis ya que en la Edwards está situada entre el 8-10%. En la CoreValve, a pesar de cambios en el diseño y formas de implantación, se mantiene entre el 25 y 35%.

Al margen de casos anecdóticos, próximos a los 10 años de supervivencia, empieza a haber evidencia del comportamiento a largo plazo de las válvulas transcatheter, tanto por los resultados a 5 años de los estudios PARTNER, como los de registros de calidad.

Tabla2. Principales registros observacionales

Registro	Source XT	Alemán	Británico	Francés	Italiano	Iberoameric.	Advance
N	2.760	697	870	3.195	663	1.220	1.015
Sapien %	100	15,6	48	66,9			
CoreValve %		84,4	52	33,1	100	100	100
Euroscore	20,4	20,5	18,5	21,9	23	17,8	19,4
% TF	62,6	92,4	68,9	74,6	90	94,7	88,4
Muerte 30 d.	4,3	12,4	7,1	9,7	5,4	4,5	4,5
Muerte año	19	20,2	21,4	24	15	17,9	17,9
IAo > mod.	6,2	17,5	13,6	16,5	21,2	24,5	-
ACV 30 d.	2,3	2,8	4,1	4,1	1,2	2,8	3,3
Comp Vasc. 30 d.	7,3	-	6,3	4,7	2,1	3,9	10,9
MP	8	39,3	16,3	15,6	16,6	24,8	26,3

N= Número, TF= Transfemorales, ACV= accidente vascular cerebral, MP= Incidencia de Marcapasos permanente.

El seguimiento ecocardiográfico demuestra un comportamiento estable del funcionamiento de la válvula, con una reducción trivial del área valvular, un aumento no significativo del gradiente y sin regurgitación aórtica mayor que la reportada en el implante. La evaluación seriada con tomografía computarizada muestra ausencia de engrosamiento, calcificación o desestructuración valvular e integridad del stent de la prótesis. Estos datos se han corroborado en múltiples estudios, sin embargo, deben valorarse con cautela ya que se refieren a un número limitado de pacientes y además en muchos casos el seguimiento es necesariamente corto debido al fallecimiento por las comorbilidades asociadas.

3. Evidencia en sustratos especiales

- Válvula aórtica bicúspide

Inicialmente se consideró la válvula aórtica bicúspide como contraindicación para la TAVI, debido a que su anillo suele ser muy elíptico y también tener una distribución muy asimétrica del calcio, lo que favorece una Incidencia de insuficiencia aórtica mayor.

Sin embargo, la aorta bicúspide es la anomalía valvular más prevalente, afectando al 1-2% de la población, de ahí la trascendencia del problema. Actualmente, a medida que ha aumentado la experiencia de los distintos grupos y han mejorado los prototipos valvulares, se considera solo como una contraindicación relativa.

La anatomía de estas válvulas se ha relacionado con una mayor incidencia de infraexpansión, mala posición y como consecuencia mayor grado de insuficiencia aórtica residual. También se ha sugerido la mayor tendencia a degeneración precoz de la prótesis, sin embargo se han publicado los resultados de muchos registros, en los cuales no hay diferencia significativa en mortalidad y aunque hay mayor incidencia de insuficiencia, esta no tiene repercusión en la supervivencia.

-Insuficiencia aórtica

Existe poca evidencia en el tratamiento de la insuficiencia aórtica. Solamente hay estudios aislados con el dispositivo

CoreValve en pacientes inoperables, en los que se han conseguido buenos resultados a expensas de una insuficiencia aórtica residual en el 21% y con necesidad de implantación de una segunda prótesis en el 19% de casos (Roy et al), por tanto, en los pacientes con IAo inoperables se pueden obtener buenos resultados pero teniendo en cuenta estos dos factores.

-Válvulas biológicas degeneradas/disfuncionantes

Existe una gran cantidad de pacientes portadores de prótesis biológicas, la posibilidad de degeneración es un hecho real que se suele deber a calcificación, fractura, etc. Se estima que la incidencia de reintervención puede ser de hasta el 3% a los 10 años.

Hasta ahora el estándar del tratamiento era la reintervención. Sin embargo la morbimortalidad de la misma oscila entre el 2-7% y en pacientes de alto riesgo puede superar el 20%.

Por tanto, este es un nicho de pacientes que se pueden beneficiar claramente de la TAVI como alternativa terapéutica menos invasiva. El procedimiento (valve-in-valve) inicialmente contraindicado se viene realizando de forma prácticamente rutinaria y con excelentes resultados. Recientemente se han publicado los datos de un registro multinacional y multicéntrico con 459 pacientes con prótesis biológicas degeneradas tratados con TAVI. En este caso se pueden tratar pacientes con estenosis e insuficiencia. La supervivencia al mes es del 92,6% y al año, del 83,2%.

Los procedimientos valve-in-valve tienen una mayor posibilidad de mala posición y de obstrucción coronaria. La mala posición se debe al deslizamiento de la prótesis en el momento del despliegue o la dificultad para su ubicación en algunas prótesis, sin embargo los nuevos dispositivos hacen más predecible el despliegue de la válvula y su ubicación, por lo que su incidencia disminuye. La obstrucción de las arterias coronarias puede alcanzar el 3,5%, muy superior a la descrita en las nativas, que está comprendida entre el 1 y el 1,5%. La causa es el desplazamiento del material protésico

al implantar la TAVI.

Teniendo en cuenta que es necesaria mayor experiencia en este campo, la TAVI se considera una alternativa a la reintervención quirúrgica para casos de alto riesgo en que incluso podría ser de elección.

-Pacientes de riesgo intermedio

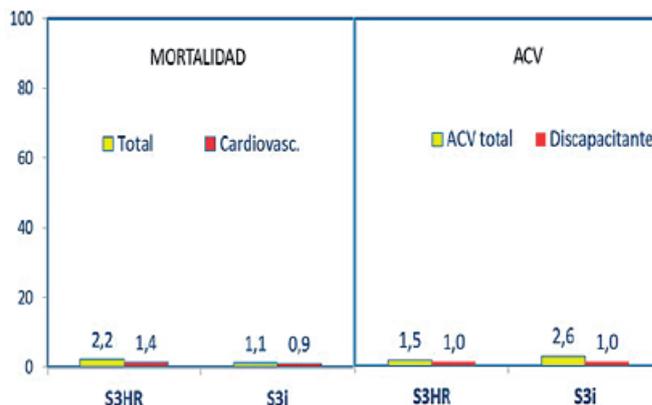
Los resultados en este campo, sumamente atractivo, ya que supondrían un incremento importante en las indicaciones, son muy buenos pero se derivan solo de estudios observacionales. Actualmente se están realizando dos estudios con distribución aleatoria (SURTAVI y PARTNER II) que compararán la TAVI y el RVAo en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática y riesgo quirúrgico intermedio (puntuación STS entre el 4 y el 8%), sus resultados serán determinantes para aclarar este asunto y tendrán, seguramente implicaciones en las guías de práctica clínica.

Ya se comentaron los resultados del CoreValve US Pivotal Trial con la válvula autoexpandible Medtronic CoreValve®, que es un ensayo clínico randomizado que ha demostrado a medio plazo (2 años) la superioridad de la TAVI sobre el tratamiento quirúrgico convencional en términos de mortalidad con una incidencia de ACV similar.

Recientemente (ACC 15 de marzo 2015) se han comunicado los resultados a 30 días del PARTNER II (Kodali et al) comparando los resultados de la TAVI con la prótesis Edwards de última generación, Sapien III, en pacientes inoperables, de alto riesgo y de riesgo intermedio (Figura 5).

Aunque será necesario completar el seguimiento, los resultados en mortalidad e incidencia de accidente vascular cerebral son muy esperanzadores, ya que la muerte cardiovascular de la TAVI por vía transfemoral es menor del 1% y la incidencia de ACV del 1%, muy inferiores a lo reportado hasta ahora.

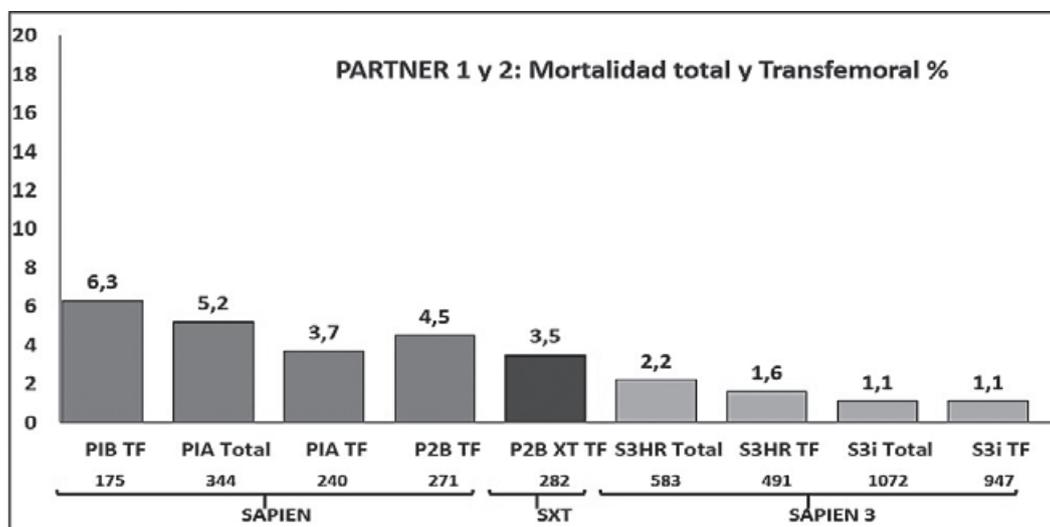
Figura 5. Mortalidad y accidente vascular cerebral a 30 días con la válvula Sapien III de Edwards (S3HR=alto riesgo, S3i=riesgo intermedio)



Otro aspecto muy importante (Figura 6) es la constatación de la mejoría importante de resultados con la evolución de la tecnología. El desarrollo de dispositivos de menor perfil, con menor regurgitación y mejor facilidad en el despliegue, junto con la mayor experiencia de los cardiólogos intervencionistas ha hecho que la mortalidad se la implantación se haya reducido prácticamente 6 veces, del 6,3 al 1 %, desde la primera a la última generación de la prótesis Edwards. Estos resultados son similares con la CoreValve.

La Sapien III se acompaña además, de una disminución muy importante de las complicaciones más frecuentes (Tabla 3), fundamentalmente en lo referido a complicaciones vasculares y sangrado, la incidencia de rotura aórtica, la baja incidencia de oclusión coronaria, menor del 0,5% y una baja necesidad de implantación de Marcapasos permanentes post procedimiento, que con esta prótesis es del 10%, aunque con las autoexpandibles está más próxima al 30%.

Figura 6. Evolución de la mortalidad con las distintas generaciones de la prótesis de Edwards



(PIB=PARTNER I; P2=PARTNER II; S3HR=Sapien III alto riesgo; S3i=Sapien III riesgo intermedio; SXT=Sapien XT)

Tabla3. Incidencia de las complicaciones más frecuentes con la Sapien III, totales y por acceso transfemoral (TF)

Eventos (%)	S3HR Total (n=583)	S3HR TF (n=491)	S3i Total (n=1076)	S3i TF (n=951)
Complic. Vasculares mayores	5.0	5.3	5.6	5.9
Sangrado con riesgo vital	6.3	5.5	5.4	4.4
Rotura del anillo	0.3	0.2	0.2	0.2
Infarto Agudo de Miocardio	0.5	0.4	0.3	0.3
Obstrucción coronaria	0.2	0	0.4	0.4
Fracaso renal agudo	1.0	0.8	0.5	0.3
Necesidad de MP permanente	13.0	13.2	10.1	10.4
Endocarditis	0.2	0.2	0.1	0.1

Complicaciones/Limitaciones de la TAVI

El conocimiento de las posibles complicaciones y limitaciones de la TAVI es muy importante para el cardiólogo intervencionista y el clínico. A pesar de los avances en el diseño, no se ha conseguido hacerlas desaparecer, aunque han disminuido de forma sustancial. El conocimiento de las mismas, su tratamiento y sobre todo su prevención son capitales para una indicación adecuada, sobre todo teniendo en cuenta que la prevalencia de comorbilidades en los pacientes candidatos es muy elevada.

Estas complicaciones, potencialmente muy graves, no son infrecuentes por lo que es necesario conocer los factores predisponentes y las estrategias de prevención y tratamiento.

Los avances en el desarrollo de los dispositivos y la mayor experiencia de los operadores han contribuido a reducir significativamente la prevalencia de algunas, y seguramente en el futuro disminuyan todavía más.

A continuación se comentarán las principales complicaciones inherentes a la TAVI y que de alguna forma representan las limitaciones de la técnica.

Complicaciones vasculares

Aunque ha disminuido de forma importante el perfil de los dispositivos, dada la edad avanzada de los pacientes, no es infrecuente que los dispositivos tengan que avanzar por un árbol arterial ateromatoso, calcificado y además la necesidad de hemostasia del punto de acceso hace que la incidencia de complicaciones y sangrado no sea despreciable. Además, estas complicaciones son importantes por el impacto en el pronóstico.

El abordaje transfemoral es el más frecuente y casi exclusivamente percutáneo ya que la técnica con disección y reparación quirúrgicas se utilizan de forma poco habitual. Las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con el lugar de acceso pero pueden ocurrir a otros niveles del árbol vascular.

Los problemas en el lugar de acceso son muy variables: disección, obstrucción, estenosis, perforación o rotura, fístulas AV, pseudoaneurisma, hematoma y síndrome compartimental, daño de un nervio o fallo del dispositivo hemostático que pueden producir la muerte del paciente, sangrado mayor o menor, isquemia visceral, daño neurológico permanente o la necesidad de intervención quirúrgica o endovascular no previstas.

En el PARTNER (2007 - 2009) presentaron complicaciones mayores el 15% de los pacientes y complicaciones menores, el 12%. En otros registros más recientes la tasa de complicaciones mayores fue entre el 3 y el 5%. Las complicaciones vasculares mayores se asocian con más sangrado, necesidad de transfusión y con un aumento de hasta 4 veces en la mortalidad a 30 días. Las complicaciones vasculares menores no influyen el pronóstico.

Se han sugerido como factores predictivos de complicaciones vasculares la enfermedad vascular periférica, la calcificación, la tortuosidad vascular, diámetros femorales pequeños, la experiencia del operador y el sexo femenino. Una selección adecuada, valoración anatómica, y una técnica cuidadosa de punción y hemostasia ayudada a prevenir las complicaciones vasculares.

Insuficiencia aórtica residual

La insuficiencia aórtica residual, generalmente paravalvular, es muy frecuente en la TAVI. La insuficiencia aórtica residual de algún grado ocurre en más del 50% de los pacientes, si se considera solo la de grado ≥ 2 , la frecuencia disminuye al 10 y el 20%, según la prótesis.

En el estudio PARTNER se objetivó regurgitación paravalvular moderada o grave en el 12%. Además, la regurgitación residual se asoció a una menor supervivencia, de ahí la importancia de esta complicación que se suele deber a la aposición incompleta debida a mala selección del tamaño o expansión inadecuada, por calcificación importante o liberación en una posición incorrecta.

La prevención requiere una valoración anatómica exhaustiva previa al implante, mediante una buena modalidad de imagen (Ecografía tridimensional o tomografía axial computarizada) para la medición exacta del anillo aórtico. Es necesaria una técnica cuidadosa para la adecuada altura del implante y expansión de la prótesis.

Los dispositivos han tenido sucesivas mejoras de diseño de la propia válvula y del sistema de liberación que han conseguido una mayor predictibilidad de la zona de implantación y mejor aposición. La prótesis SAPIEN III, y debido a un faldón para prevenir la insuficiencia paravalvular, ha disminuido la incidencia de insuficiencia moderada o severa al 3,9% (0,1% severa). Probablemente futuros diseños podrían ayudar a controlar aún más este problema mejorando la aposición, el reposicionamiento o la eventual recaptura del dispositivo.

Trastornos de la conducción

La TAVI se asocia con frecuencia a trastornos de la conducción como el BCRI y el bloqueo AV, ocasionalmente con

necesidad de implantación de un MP permanente. Aproximadamente el 45% sufren BRI y la necesidad de implantar un marcapasos varía entre el 4 y el 33%, según el tipo de prótesis.

La estenosis aórtica se asocia con trastornos de la conducción, de hecho la cirugía de recambio valvular tiene una tasa de implantación de marcapasos comprendida entre el 3 y el 8%. La posibilidad de desarrollo de los trastornos de la conducción AV tras la TAVI se ve favorecida por la íntima relación anatómica entre la válvula aórtica y el sistema de conducción, nódulo Aurículo Ventricular, salida del haz de Hiss y rama izquierda que está muy próxima a las valvas no coronaria y coronaria derecha. El mecanismo más probable es la compresión mecánica por la estructura de la prótesis que puede producir inflamación o traumatismo del mismo.

La implantación de la prótesis autoexpandibles se asocia con una mayor tasa de implantaciones, superior al 10% y hasta del 49%, mientras que con la de prótesis de Edwards es inferior al 10%. Las razones de esta diferencia pueden deberse a varias causas, por un lado el diferente mecanismo de liberación, autoexpandible en la CoreValve y expandible con balón en la Sapien. Por otro, las diferencias estructurales de la prótesis como la composición, nitinol y acero respectivamente, y la diferente longitud ya que la CoreValve es más larga y penetra más en el tracto de salida, lo que facilita la lesión del sistema de conducción.

Los factores predictivos que se asocian más claramente con el desarrollo de bloqueo AV son la implantación baja, sobretodo de la CoreValve, y el bloqueo de rama derecha preexistente. EL BRI no se asocia con mayor necesidad de MP.

Accidente cerebrovascular

Aunque el accidente vascular cerebral (ACV) es infrecuente es posiblemente la complicación más devastadora y temida de la TAVI debido al importante impacto en la calidad de vida y la supervivencia.

La manipulación de los de los catéteres en el arco aórtico y la válvula aórtica puede producir la embolización de material ateromatoso o trombótico. Con algunas técnicas de imagen se ha comprobado que durante la TAVI se produce embolización cerebral asintomática muy frecuentemente, entre el 65 y 85%, sin embargo la repercusión clínica es mucho menor. La experiencia inicial (estudio PARTNER) mostro una incidencia de ACV del 6,7%. En estudios posteriores, las tasas registradas han sido menores, y un metanálisis de 2012 cifra la frecuencia de ACV en el 3,3%. Registros más recientes, presenta tasas, aún menores, del 1,8%.

La presencia de ateromatosis aórtica, la posdilatación de la prótesis y la manipulación excesiva se han relacionado con un riesgo aumentado de ACV, por tanto la prevención se basa en minimizar la agresión vascular y valvular durante el procedimiento. El mejor diseño de las válvulas y la mayor experiencia de los operadores también contribuyen a la disminuir la incidencia de esta complicación. Como se

comentó previamente con los nuevos dispositivos, Sapien III en concreto, los resultados iniciales muestran una incidencia realmente baja de ACV incapacitante, de solo un 1%. Se han ensayado diversos dispositivos de protección embólica, pero su eficacia no está claramente establecida.

Insuficiencia renal

La incidencia de insuficiencia renal post-TAVI es variable según distintas series. Se estima que la incidencia de daño renal puede estar entre el 10 y el 20%, sin embargo, la tasa de daño renal importante en un 4-8% y entre el 1,5 y 5% de los pacientes necesitan diálisis.

Es una importante complicación debido al aumento de mortalidad. La etiología es multifactorial, y se relaciona con la edad, HTA, diabetes, enfermedad vascular, ateroembolias y toxicidad del contraste. La insuficiencia renal aguda post-TAVI duplica el riesgo de muerte y puede oscilar entre el 20 y el 50%.

La prevención del daño renal post-TAVI se basa en las medidas habituales utilizadas en procedimientos intervencionistas.

Complicaciones poco frecuentes

Rotura del anillo o de la raíz aórtica

Es una complicación muy rara, menos del 1%. La calcificación extensa y circunferencial del tracto de salida, del anillo y raíz aórtica, el sobredimensionado de los balones o prótesis son las causas más frecuentes. La principal manifestación clínica es un deterioro hemodinámico inmediato debido al taponamiento cardiaco.

Esta complicación es menos frecuente en las prótesis autoexpandibles, y ha disminuido desde que se realizan las mediciones más exactas con TAC y ECO 3D.

Oclusión coronaria

Es una complicación infrecuente (< 1%), pero con consecuencias potencialmente muy graves. La causa puede ser el desplazamiento de las valvas nativas o protésicas sobre el ostium coronario. En el 80% de los casos ocurre en la coronaria izquierda y es más frecuente en pacientes con salida baja de las arterias coronarias, y aorta estrecha. Su incidencia también es mayor en los procedimientos "Valve in valve".

El tratamiento es la desobstrucción inmediata mediante angioplastia coronaria, con una tasa de éxito mayor del 80%. La valoración anatómica previa, permite conocer los casos con salida muy baja del ostium coronario y una aorta estrecha, y es la mejor estrategia de prevención. Se ha propuesto la protección con una guía intracoronaria en casos de alto riesgo.

Perforación cardiaca

Puede ocurrir en el ventrículo derecho, debido al cable de marcapasos y en el ventrículo izquierdo por el uso de dispositivos muy agresivos. El taponamiento cardiaco se produce en el 2%. El drenaje pericárdico suele solucionar el problema, aunque puede ser necesaria la reparación quirúrgica. La sospecha ante un cuadro de hipotensión inexplicada es muy importante.

Selección de candidatos/Indicaciones

Dadas las dificultades para el análisis en los síntomas en estos pacientes, la selección de pacientes candidatos debe basarse en varios puntos importantes:

1. Valoración clínica que confirme los síntomas y que estos se correlacionan con la estenosis aórtica.
2. Análisis de otras comorbilidades que influyan en el pronóstico y que puedan afectar la calidad y la cantidad de vida. Capacidad del paciente para su propia autonomía ya que cuando está muy disminuida el beneficio es mínimo.
3. Estudio de la fragilidad ya que las posibles complicaciones tienen muchísima más gravedad en los pacientes frágiles.
4. Estudio anatómico de la válvula la aorta, y las arterias ilíacas para considerar una TAVI y decidir la vía de acceso.

Las guías, europea y americana, de práctica clínica dan un papel central al equipo cardiológico (Heart Team) en la valoración individualizada de la mejor opción de tratamiento para los pacientes con estenosis aórtica inoperable o de alto riesgo quirúrgico. Este equipo debe evaluar los riesgos individuales, factibilidad técnica y el abordaje más apropiado. También se analizarán las contraindicaciones clínicas y anatómicas. La expectativa de vida debe ser ≥ 1 año y tiene que existir probabilidad de mejoría de calidad de vida.

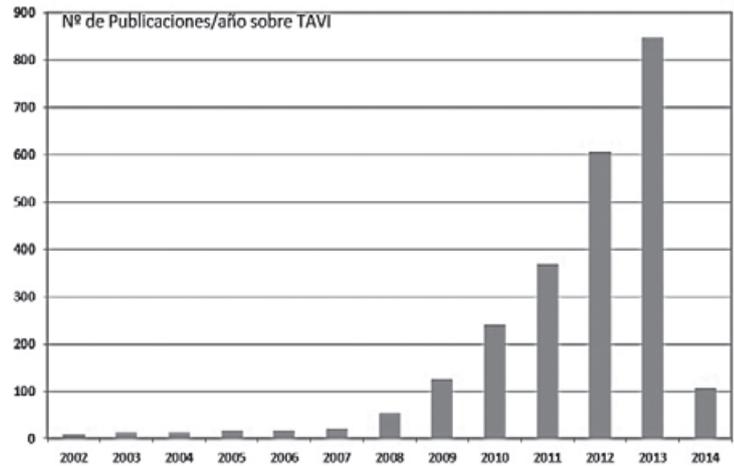
Se propone como indicación para TAVI el alto riesgo quirúrgico con EuroSCORE logístico $> 20\%$ o un puntuación superior al 10% por el sistema de la Society of Thoracic Surgeons (STS). En ciertas situaciones clínicas, como aorta en porcelana, injertos aortocoronarios previos, radiación torácica, sin alto riesgo quirúrgico, se puede plantear TAVI como una alternativa a la cirugía. En estos casos la decisión debe tomarse en el Heart Team. Los pacientes con riesgo quirúrgico intermedio quedan excluidos de este tratamiento a la espera de los resultados de los estudios en marcha,

Situación actual

La publicación de los resultados ha provocado un interés cada vez más importante en esta tecnología, como lo demuestra el número de publicaciones científicas que ha crecido de forma exponencial en los últimos años (Figura 7).

Los datos de implantación que se presentan a continuación están obtenidos de una base de datos que registra la información de 15 países de la UE. Se muestran la evolución de implantes (Figura 8), a la izquierda el total de implantes desde el 2009 al 2013 y a la derecha el total por año en el mismo periodo. Como se puede observar se ha multiplicado por 4 el número de implantes anuales y por 18 el número total de implantes.

Figura 7. Publicaciones/año TAVI



En la figura 9 se ve la tasa de implantaciones por millón de habitantes, en el global de los 15 países de la EU que se analizan. Según esto, actualmente la tasa de implantes se sitúa en casi 54 por millón, con un aumento progresivo, pero con tendencia a la estabilización en los últimos años.

Sin embargo existen unas grandes variaciones entre países (Figura 10), dependientes de varios factores entre los cuales, posiblemente los recursos financieros y la organización de los distintos sistemas de salud tengan importancia.

Estas diferencias están comprendidas entre los 118/millón de Alemania y las 9 de Portugal, España se sitúa en la tercera posición global por la cola con 18,4 por millón aunque con grandes variaciones entre hospitales y comunidades. La media de la comunidad europea es de 53,6, pero si se excluye a Alemania la tasa cae a 37,7.

Según los datos comentados previamente, la posición global en España está entre las más bajas de Europa, sin embargo según los datos del registro nacional de TAVI, promovido por la Sección de Hemodinámica de la SEC, también existe una gran dispersión en la utilización de esta terapéutica en las distintas comunidades autónomas en general, y entre unidades de hemodinámica en particular. Lamentablemente, a pesar de que la sección de Hemodinámica está realizando un registro, al ser voluntario, solo una pequeña parte de los casos realizados en España son incluidos en el mismo y la

Figura 8. Experiencia CHUAC. Cambios en la clase funcional

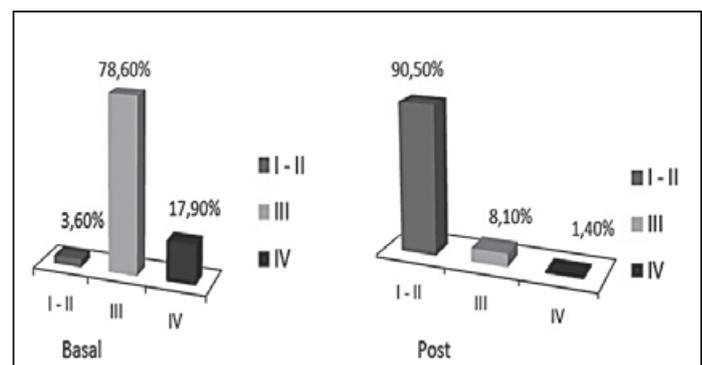


Figura 9. Evolución de implantes en la Unión Europea total y por año

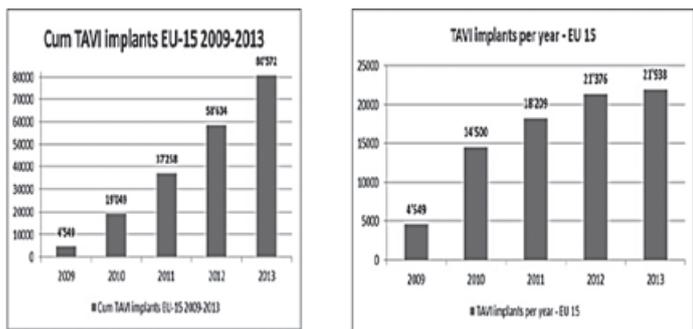
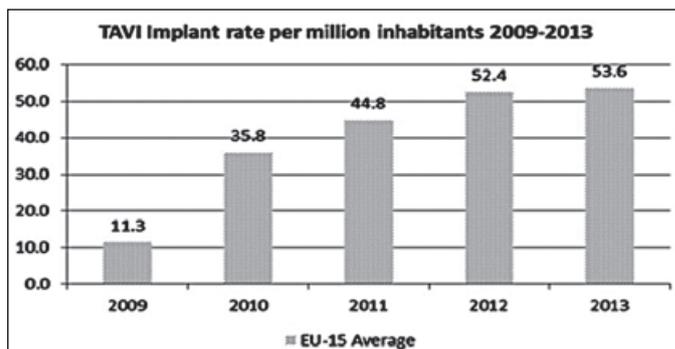


Figura 10. Tasa de implantación/millón de habitantes en la UE



información por esta vía no solo es inexacta, muchos centros no remiten su casuística, sino que introduce numerosos elementos de confusión.

Son mucho más fiables los datos suministrados por las compañías, ya que llevan un registro exhaustivo de los implantes que se realizan en todos los hospitales del estado. Según estos datos existen muchas diferencias en la tasa de implantación por comunidad (Figura 11).

En el año 2013 se implantaron en total 1038 prótesis en España, lo que representa aproximadamente 28/millón habitantes. De estas 433 fueron autoexpandibles (CORE VALVE, Medtronic) y 605 expandibles con Balón (Edwards), de estas 443 por vía transfemoral, 137 transapicales y 25 transaórticas. Los rangos de implantación van de las 54/millón de Cantabria y País Vasco a las 5/millón de Baleares. Galicia se sitúa en una media de 47/ millón con 42 implantes en Coruña, 40 implantes en Santiago y 23 en el área sur lo que representa una tasa de implantación de 42 en Coruña y área norte, casi 80 en el área centro y 20 en el sur. Es decir, dentro de nuestra comunidad existe una clara dispersión en la tasa de implantación, seguramente debida a una discrepancia en los criterios de selección.

Es probable que la penetración en nuestro país se incremente y se sitúe en cifras más próximas a los 60-70 implantes por millón, manteniendo las indicaciones actuales y con tendencia clara a que en los próximos 5 años se amplíen las mismas, una vez que se confirme la durabilidad de la prótesis y la favorable evolución clínica en cohortes más amplias de pacientes.

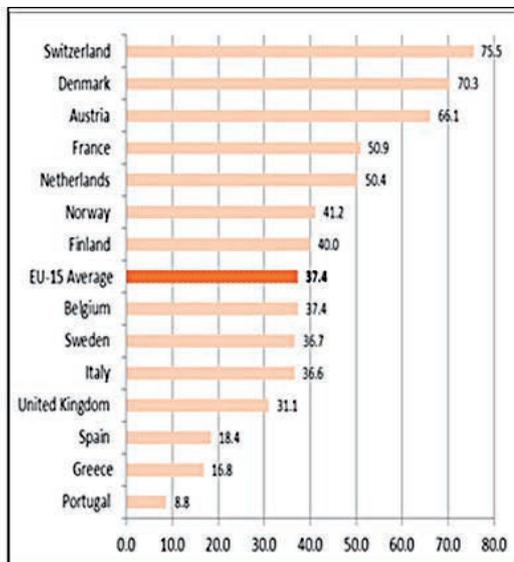
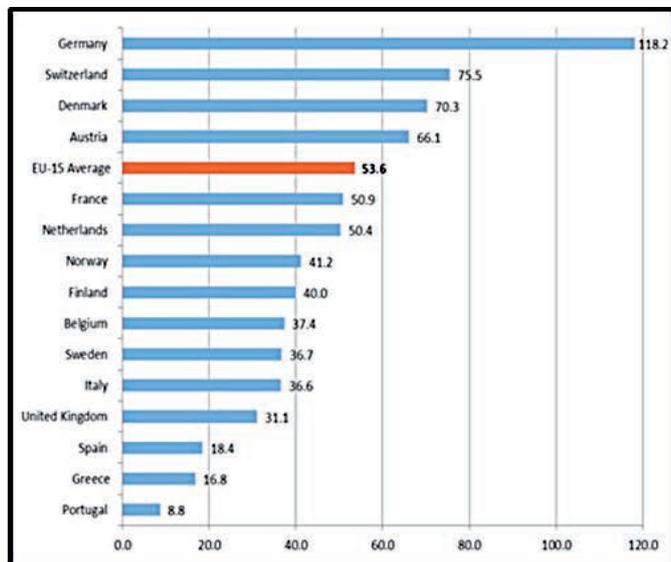
Experiencia CHUAC

Nuestra unidad inició esta técnica en el último trimestre de 2008, fuimos uno de los primeros de España y la primera prótesis de Galicia se implantó en nuestro laboratorio. Actualmente tenemos una experiencia acumulada superior los 200 implantes con una cifra próxima a 50 implantes anuales.

Las características basales de nuestra serie no difieren de las aceptadas internacionalmente. Se realiza una consulta específica para estos pacientes donde se evalúa a los potenciales candidatos remitidos desde otras unidades clínicas o áreas

También se realiza el seguimiento de los pacientes tratados por lo que sirve de control de calidad.

Figura 11. Tasa de implantación por países de la UE. A la derecha sin Alemania



Resultados

Los resultados globales pueden verse en la tabla 4. Hay una incidencia de complicaciones vasculares mayores del 7,6 %, que se ha reducido drásticamente desde la disminución de perfil del dispositivo. Otro hecho importante es que, actualmente todas estas complicaciones se resuelven en la sala sin concurso de otros especialistas. Con el advenimiento de la nueva generación (Sapien III) han disminuido todavía más, ya que el calibre es menor (14F).

Tabla 4. Experiencia CHUAC. Complicaciones y resultados

Complicaciones:		Estancia (Días)	
			5,0 ± 3,66
Complicaciones vasculares		Grado de I Ao	
Mayores	12 (7,6%)	0-1	116 (73,4%)
Totales	30 (19,0%)	2	25 (15,8%)
Necesidad de marcapasos	5 (3,2%)	3	3 (1,9%)
Necesidad de diálisis	4 (2,5%)	Mortalidad	
ACV	2 (1,3%)	Muerte intra-procedimiento	7 (4,4%)
Malposición de la prótesis	3 (1,9%)	Mortalidad a 30 días	9 (5,7%)
Oclusión coronaria	6 (3,8%)	Mortalidad a 1 año	19 (12,0%)

En cuanto a otras complicaciones, es significativa la baja tasa de necesidad de implantación de marcapasos, de ic-tus y la tasa de oclusión coronaria, superior a los registros y posiblemente relacionada con características propias de nuestros pacientes. En todos los casos, esta complicación; se solucionó en la sala y no se acompañó de efectos adversos. La incidencia de insuficiencia aórtica moderada severa fue menor del 2%, la mortalidad a 30 días del 5,75% y al año del 12% que son inferiores a las reportadas, alrededor del 10% y del 25% respectivamente.

Además, los buenos resultados en mortalidad se acompañaron de una mejoría clínica muy relevante con cambios importantes de la clase funcional que implican, en la mayoría de pacientes, un aumento muy importante en su calidad de vida (Figura 12). En concreto, los pacientes en clase funcional III o IV pasan del 96,5 al 9,5% lo que representa un cambio radical en su situación.

Todo esto sin un impacto relevante sobre la actividad quirúrgica global que no solo se mantiene, sino que parece que se ha incrementado debido a que, no solo se tratan mediante prótesis transcatóter o cirugía convencional a los pacientes añosos con contraindicación o alto riesgo quirúrgico, sino también a un grupo de pacientes que antes no eran operados y ahora lo son. Este es un fenómeno que se repite en todos los equipos quirúrgicos de España y Europa pone de manifiesto que el 40% de pacientes que no recibían tratamiento quirúrgico convencional era poco justificable.

Selección de pacientes

La posición del Servicio de cirugía cardíaca esta consensuada con el servicio de cardiología y el acuerdo de los dos servicios es total. Consideramos buenos candidatos para TAVI a los pacientes que cumplen las siguientes características:

- Presencia de estenosis valvular aórtica sintomática por angina, disnea o síncope.
- Pacientes de alto riesgo quirúrgico, o considerados 'inoperables' por su edad o comorbilidades.
- Limitación funcional fundamentalmente por su patología cardíaca, en los que se considera *a priori*, que la implantación de una prótesis valvular va a mejorar significativamente su calidad de vida y su capacidad funcional.

Que son, en esencia, los recogidos en las guías de práctica clínica americanas y europeas, cuya última versión corresponde al año 2014 (Tabla 5).

Figura 12. Tasa de implantación España 2013

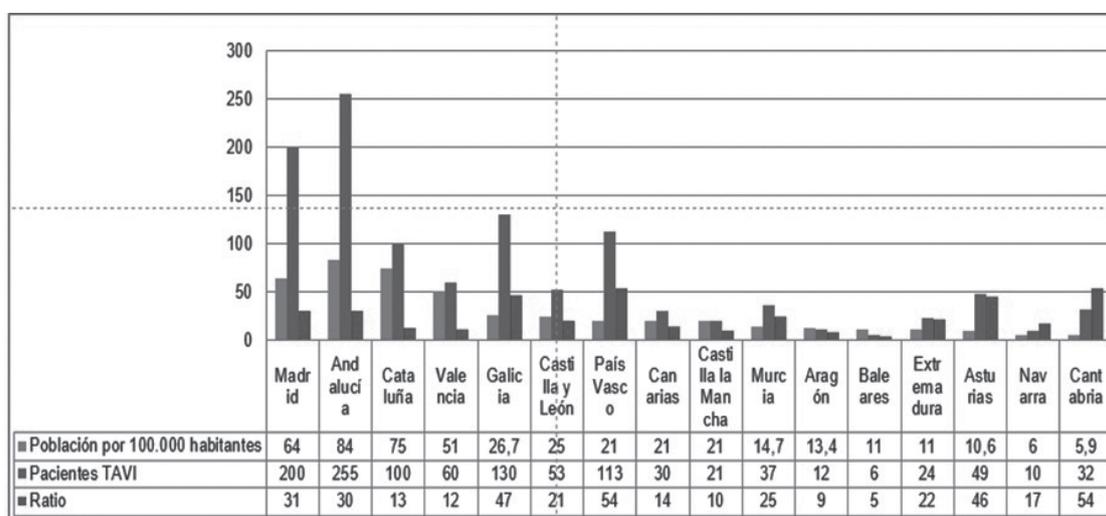


Tabla 5. Guías AHA 2014. Indicaciones para el tratamiento de la estenosis aórtica severa

Recomendaciones AHA en la elección de Cirugía o TAVI	Clase	Nivel
Se recomienda sustitución aórtica quirúrgica en pacientes de riesgo bajo o intermedio.	I	A
En pacientes de alto riesgo quirúrgico candidatos para TAVI el Heart Team consensuara la mejor opción terapéutica.	I	C
Se recomienda TAVI en pacientes de riesgo quirúrgico prohibitivo con una supervivencia estimada > de 12 meses.	I	B
La TAVI es una alternativa razonable a la cirugía de alto riesgo quirúrgico	Ila	B
La valvuloplastia aórtica se puede considerar como puente a la cirugía o TAVI en pacientes con estenosis aórtica severamente sintomáticos.	Iib	C
La TAVI no se recomienda cuando las comorbilidades existentes pueden superar los beneficios esperados	III	B

La razón final de este tratamiento es una mejora de calidad/cantidad de vida en pacientes gravemente limitados por su valvulopatía, y por ello nuestro grupo sólo lo considera en pacientes con limitación severa por síncope, disnea o angina (NYHA III o IV). Los pacientes poco sintomáticos o aquellos muy limitados por patología extracardíaca (patología pulmonar, osteoarticular, déficits neurológicos severos...), o los pacientes con aceptable riesgo quirúrgico no se consideran inicialmente buenos candidatos para TAVI.

Los índices de riesgo quirúrgico se calculan en todos los pacientes. Aunque estos índices, basados en ecuaciones de regresión, describen adecuadamente el riesgo en poblaciones de pacientes con determinadas características clínicas, son menos útiles de cara a valorar pacientes individuales. Por ello, aunque los consideramos de ayuda, no utilizamos estas escalas de forma absoluta para indicar uno u otro tratamiento.

El origen de los pacientes es muy heterogéneo, y proceden fundamentalmente de los servicios de cardiología y medicina interna del CHUAC, los hospitales de referencia y del servicio de cirugía cardíaca del CHUAC, con un esquema flexible en el flujo de pacientes, que permite la valoración tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados, así como la evaluación conjunta de los pacientes en sesiones médico-quirúrgicas y la posibilidad de reevaluación de los pacientes si cambian las circunstancias clínicas.

El programa es muy restrictivo y solo se ofrece a los pacientes que claramente se pueden beneficiar, un 37% del total de los evaluados. Es relevante que en la espera se produce un 8% de éxitus (lo que ilustra la gravedad de los mismos), y que una pequeña proporción se redirigen a recambio valvular convencional.

La eficacia de un programa de TAVI y sus resultados clínicos se basan en varios elementos fundamentales:

1. Consenso en las indicaciones entre los diversos profesionales implicados: cirujanos, cardiólogos clínicos, aneste-

sistas, cardiólogos ecocardiografistas e intervencionistas (Heart Team) que asegura la mejor técnica y el ajuste de las indicaciones.

2. Selección exhaustiva de candidatos y con carácter restrictivo: Realizada en una consulta específica de valvulopatías, con el consenso del servicio de Cirugía Cardíaca.
3. Seguimiento sistemático de pacientes: Realizado en la misma consulta y que sirve para el análisis de resultados a corto, medio y largo plazo así como de control de calidad para validar que el esfuerzo económico se correlaciona con los resultados clínicos.

El procedimiento de TAVI es muy exigente y requiere un entrenamiento importante que implique a intervencionistas expertos y un equipo multidisciplinar que incluye a cirujanos cardíacos, anestesiólogos y cardiólogos expertos en imagen cardíaca y, de acuerdo con las guías de práctica clínica debería de realizarse en centros con amplia experiencia, volumen y con acceso inmediato a cirugía cardíaca en caso de complicaciones.

Futuro

Actualmente se acepta por las guías de práctica clínica que, la TAVI es el tratamiento de elección para los pacientes inoperables y una clara alternativa para los de alto riesgo quirúrgico. Otras indicaciones tiene que ser discutidas y consensuadas por el Heart Team.

La técnica ha crecido exponencialmente en pocos años debido sus buenos resultados, sólidamente documentados. Esto hace previsible la ampliación de indicaciones a pacientes con riesgo quirúrgico intermedio o bajo y ciertos casos de insuficiencia aórtica. Su uso en patologías, inicialmente consideradas contraindicación, como la aorta bicúspide y prótesis degeneradas, ya se realiza de forma prácticamente rutinaria. Esta ampliación se producirá en base a varios factores:

1. Los prometedores resultados de los estudios en marcha en pacientes de riesgo intermedio
2. Mejora de los criterios de selección de los pacientes.
3. Mejora de aspectos procedimentales, como consecuencia del mayor conocimiento y experiencia de los grupos.
4. Mejora de los dispositivos con reducción del calibre, mejora de los sistemas de liberación y diseño con la finalidad de aumentar la seguridad y eficacia y disminuir las complicaciones inherentes a la técnica (reducción del trauma vascular, IAo residual y MP).

Esta mejora de los dispositivos hará que la vía de acceso femoral sea de elección en la mayor parte de los casos, mientras que otras vías quedarán restringidas a los pocos en que esta no sea factible. El desarrollo de nuevas válvulas probablemente permitirá la elección de la más adecuada para cada caso y aportaran la posibilidad de recapturar, reposicionar o retirarlas cuando el resultado no se considere óptimo.

Un aspecto crítico y con un impacto muy importante para la expansión de la técnica, es el elevado precio de los dispositivos (del orden de 20.000 €). La estimación de necesidades hace practicante inviable la financiación por un sistema como el español. No es previsible que corto plazo se produzca esta disminución del costo, agravado por un sistema que no considera el costo por proceso, sino solamente el presupuesto y gasto anual.

En conclusión, la TAVI ha revolucionado el tratamiento de la estenosis aórtica. Permite tratar a pacientes que antes no recibían tratamiento y se considera una alternativa a la cirugía para los de alto riesgo. Los excelentes resultados obtenidos, presagian que se utilizara rápidamente en pacientes de menor riesgo y nuevas indicaciones.

La disminución de complicaciones harán el procedimiento más seguro, predictivo y poco traumático, por lo que en los próximos años, la evolución de la técnica sea probablemente la misma que en su momento tuvo la angioplastia coronaria. Los buenos resultados, mínima agresión y menor estancia hospitalaria generaran una demanda cada vez mayor por parte de los pacientes y médicos referentes.

Bibliografía

- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-8.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER-Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
- Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, Brozzi N, Leon MB, Smith CR, et al. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: results of the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:158-68.
- Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ, Weissman NJ, Gopalakrishnan D, Keane MG, et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2514-21.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;70:1790-8.
- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al; ADVANCE study Investigators. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014;35:2672-84.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-8.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials. A consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:253-69.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, Van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:6-23.
- Webb J, Gerosa G, Thierry Lefèvre JT, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2235-43.
- Vahanian A, Alferi O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96.
- Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2014;35:2639-54.
- Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2014;35:2627-38.
- Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. Transcatheter aortic valve implantation: the evidence. *Heart*. 2012;98 Suppl 4:iv65-72.
- Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010;122:62-9.
- Moat NE, Ludman P, De Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130-8.
- Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevrel K, Fajadet J, et al. FRANCE 2 Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705-15.
- Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J*. 2011;32:198-204.
- Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35:1588-98.
- Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13 680 patients with aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:808-16.
- Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettore F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123:239-41.
- Ussia GP, Barbanti M, Petronio AS, Tarantini G, Ettore F, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J*. 2012;33:969-76.
- Muñoz-García AJ, Del Valle R, Trillo-Nouche R, Elizaga J, Gimeno F, Hernández-Antolín R, et al. The Ibero-American transcatheter aortic valve implantation registry with the CoreValve p prosthesis. Early and long-term results. *Int J Cardiol*. 2013;169:359-65.
- Avanzas P, Muñoz-García AJ, Segura J, Pan M, Alonso-Briales JH, Lozano I, et al. Implante percutáneo de la prótesis valvular aórtica autoexpandible CoreValve® en pacientes con estenosis aórtica severa: experiencia inicial en España. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:141-8.
- Registro SOURCE. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01238497>
- Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2014;35:2672-84.
- Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:413-9.
- Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Möllmann H, Dumontel N, et al. Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1577-84.
- Dvir D, Webb J, Brecker S, Bleiziffer S, Hildick-Smith D, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation*. 2012;126:2335-44.
- Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive factors, management and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1552-62.
- Yousef A, Simard T, Pourdjabbar A, Webb J, So D, Chong AY, et al. Performance of transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve: Systematic review. *Int J Cardiol*. 2014;176:562-4.

Feocromocitoma-ganglioneuroma compuesto en paciente con neurofibromatosis tipo 1

Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma in patient with neurofibromatosis type 1

María Vicente Santos, Ana Herrero Ruiz, Manuel Delgado Gómez, Sylvie Ojeda Rodríguez

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Resumen

La neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) o enfermedad de Von Recklinhausen es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante que afecta principalmente a la piel y al sistema nervioso. El diagnóstico es clínico y puede confirmarse por estudio genético, pero técnicamente es complejo y no predice la aparición de complicaciones, por lo que no está indicado realizarlo de forma rutinaria. La neurofibromatosis tipo 1 se asocia a distintas enfermedades endocrinológicas, siendo una de ellas el feocromocitoma. Los feocromocitomas compuestos son tumores raros que también se han relacionado con este síndrome. Asocian feocromocitomas con tumores con un mismo origen embrionario, siendo los que asocian ganglioneuromas los más frecuentes. La prevalencia de feocromocitoma y ganglioneuroma puede estar aumentada en pacientes con NF-1 y esta asociación se ha relacionado con tumores más agresivos, por lo que en el presente artículo se insiste en la importancia de la evaluación de estos pacientes para evitar posibles complicaciones relacionadas con el tumor si no se hace un diagnóstico precoz.

Presentamos el caso de un feocromocitoma compuesto con ganglioneuroma en una paciente asintomática afecta de NF-1 y se revisan los aspectos más relevantes de este tipo de tumores

Palabras clave: Feocromocitoma compuesto. Ganglioneuroma. Neurofibromatosis tipo 1

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) or Von Recklinhausen's disease is a multisystem disease of autosomal dominant inheritance that primarily affects the skin and nervous system. Diagnosis is clinical and can be confirmed by genetic testing, but technically complex and does not predict the occurrence of complications, so performing it routinely is not indicated. Neurofibromatosis type 1 is associated with various endocrine diseases, one of which pheochromocytoma. The compounds pheochromocytomas are rare tumours which have also been associated with this syndrome. Pheochromocytomas are associated with tumours with the same embryonic origin, the ganglioneuromas being the most frequent. The prevalence of pheochromocytoma and ganglioneuroma may be increased in patients with NF-1 and this has been associated with more aggressive tumours, so this article stresses the importance of evaluating these patients to avoid complications related to the tumour if there was not an early diagnosis.

We present the case of a pheochromocytoma compound with ganglioneuroma in an asymptomatic patient affected from NF-1 and the most relevant aspects of this tumour are reviewed.

Key words: Composite pheochromocytoma. Ganglioneuroma. Neurofibromatosis type 1

Introducción

Los feocromocitomas compuestos son tumores muy raros, con menos de 50 casos descritos en toda la literatura¹. Asocian feocromocitomas con tumores de un mismo origen embrionario, incluyéndose en los casos descritos la presencia de ganglioneuromas^{2,3}, ganglioneuroblastomas⁴, neuroblastomas, schwannomas y carcinomas neuroendocrinos⁵. Con frecuencia, aparecen asociados a enfermedades familiares, como NF-1 y neoplasia endocrina múltiple MEN-2A^{3,4,6}.

Presentamos el caso de un feocromocitoma compuesto en una paciente afecta de NF-1.

Caso clínico

Mujer de 28 años, con diagnóstico de NF-1 confirmada genéticamente (mutación c.2446c>Tp.R816 X, exón 16 gen NF1 en heterocigosis). Entre los antecedentes personales destacaba un bocio multinodular simple con anatomía patológica de hiperplasia nodular, anemia ferropénica en tratamiento con hierro oral y escoliosis en seguimiento por traumatología. Había sido intervenida por dermatología con extirpación de neurofibromas múltiples en espalda. Entre los antecedentes familiares, existía la sospecha de NF-1 en su madre y en su abuela (no habían sido estudiadas). Es remitida

a nuestro servicio para estudio de masa adrenal descubierta en un TAC abdominal solicitado desde el servicio de dermatología. En la anamnesis, refería la presencia de manchas café con leche desde la infancia y la aparición de otras lesiones, blandas al tacto, desde los 14 años, distribuidas de forma generalizada. Estaba asintomática, sin clínica de patología adrenal. En la exploración destacaba una tensión arterial normal

(110/70 mmHg) y la presencia de manchas café con leche generalizadas, de predominio en tronco y extremidades, de diferentes tamaños y efélides de predominio en axilas.

Junto a estas lesiones tenía otras papulosas y nodulares blandas, también distribuidas de forma generalizada, compatibles con neurofibromas. Presentaba bocio II/III a expensas del lóbulo tiroideo derecho y escoliosis leve, siendo el resto de la exploración normal. En el TAC abdominal se observaba una gran masa suprarrenal izquierda de 4,8 x 4,4 x 2,9 cm de diámetro, de contornos nítidos, con captación heterogénea del contraste por la presencia de necrosis (Figura 1).

La analítica general y el estudio hormonal para descartar el carácter funcionante de la masa, que incluía cortisol y ACTH basales, cortisol libre en orina de 24 horas y cortisol tras supresión nocturna con 1 mg de dexametasona, DHEA-S, aldosterona y renina, fueron normales. La determinación de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina y de su metabolito el ácido vanilmandélico

Figura 1. TAC abdominal: masa en suprarrenal izquierda de 4,8x4,4x2,9 cm de diámetro, de contornos nítidos, con captación heterogénea del contraste por presencia de necrosis

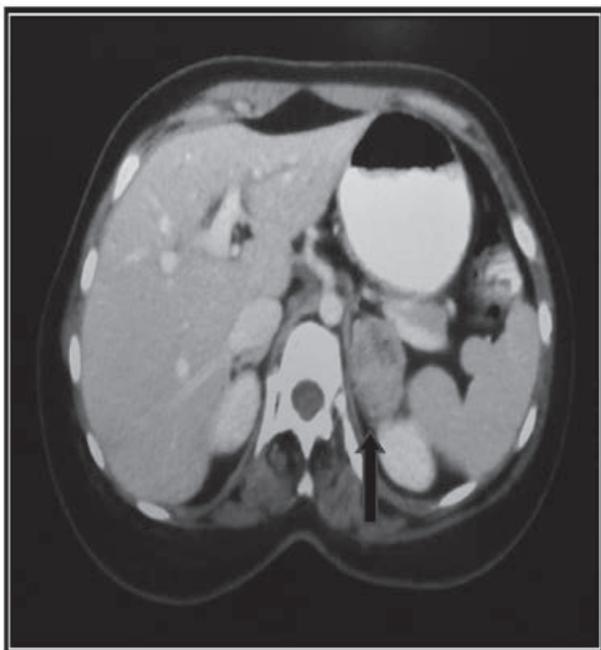
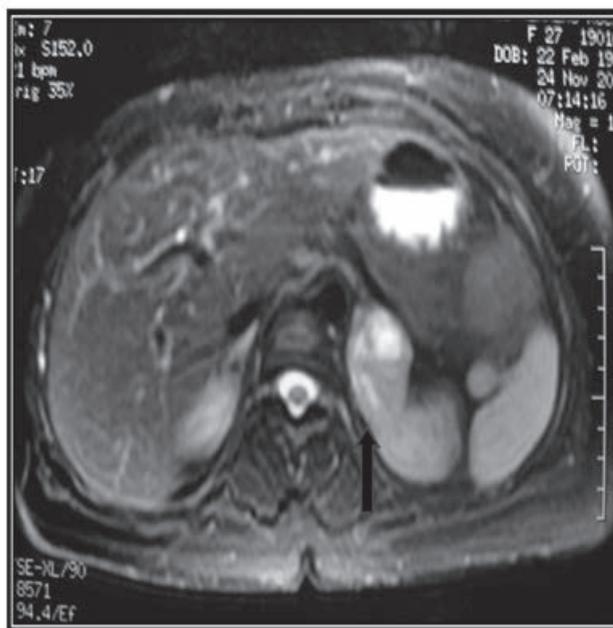


Figura 2. RMN: Masa adrenal izquierda con foco hiperintenso en T2 que puede corresponder a área de necrosis o quística



fue también normal en varias determinaciones. Tan sólo se objetivó una discreta elevación del ácido homovanílico de 8,9 mg/24h (1-6,2 mg/24h). La cromogranina A era normal. Para completar el estudio de imagen se realizó una RMN abdominal donde se confirmaba la presencia de la masa adrenal izquierda de 3 x 3,3 x 5,5 cm, con señal heterogénea, realce tras administración de gadolinio y foco hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 (Figura 2), que pudiera corresponderse a foco de necrosis o quística; todo ello en el contexto de la paciente pudiera corresponder a un feocromocitoma. Se solicitó una gammagrafía con meta-I-bencil-guanidina (MIBG) que no se realizó por incomparecencia de la paciente a la cita en primera instancia y posteriormente por falta del radio-núclido, realizándose finalmente una gammagrafía con octreótido 111-In donde no se visualizaban depósitos patológicos del radio-fármaco. Ante la sospecha de feocromocitoma no secretor la paciente es derivada al servicio de cirugía endocrina, que solicita la realización de angioRM de arterias renales, donde se confirmaba la presencia de la masa polilobulada en la glándula suprarrenal izquierda de 2,5 x 4,6 x 4,7 cm de comportamiento y señal heterogénea (hipointensa en T1 e hiperintensa en T2) con marcado realce tras administración de contraste, todo ello compatible con el diagnóstico de feocromocitoma. Se ingresó a la paciente para preparación prequirúrgica, realizándose, tras alfa y beta bloqueo, adrenalectomía laparoscópica izquierda sin complicaciones. En el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica se identificó la presencia de un tumor constituido por 2 patrones: áreas predominantes de ganglioneuroma con células ganglionares sobre un estroma fascicular, y otras áreas menos extensas de feocromocitoma con células grandes, poligonales, con citoplasma granular y núcleo redondeado agrupadas en trabéculas, compatible con el diagnóstico de feocromocitoma compuesto. Tras la intervención quirúrgica, la paciente permanece asintomática, con tensiones arteriales normales, y niveles de catecolaminas, metanefrinas en

orina de 24 horas y cromogranina A también normales. En el TAC toracoabdominal no hay datos radiológicos de recidiva local ni de extensión a distancia.

Discusión

La NF-1 o enfermedad de Von Recklinhausen es una enfermedad neurocutánea de herencia autosómica dominante. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se establece cuando están presentes al menos dos de los siguientes criterios (modificados en 1997 por la NIH)⁷: 1) presencia de seis o más manchas café con leche con diámetro mayor de 5 mm en niños menores de seis años y mayor de 15 mm en adultos, 2) dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme, 3) efélides (pecas) en axila o ingles, 4) dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris), 5) glioma óptico, 6) displasia del hueso esfenoides o adelgazamiento de la corteza de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella y 7) familiar de primer grado con NF-1. La neurofibromatosis tipo 1 es uno de los síndromes que clásicamente se han asociado al feocromocitoma. Los feocromocitomas compuestos son tumores muy raros que también se han relacionado con este síndrome⁸. Asocian feocromocitomas con tumores de un mismo origen embrionario, que en más de un 70% son ganglioneuromas¹. La mayoría se encuentran en las glándulas suprarrenales, aunque se han reseñado casos con localización extra-adrenal⁹. No hay predominio de sexo, y la mayor parte de los casos se han descrito en edades entre los 40 y 60 años¹. Cuando dan síntomas son debidos a la secreción de catecolaminas¹⁰, aunque pueden presentarse de forma asintomática⁶. Los

FICHA TÉCNICA DUAKLIR® GENUAIR®

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada dosis liberada (la dosis que sale por la boquilla) contiene 396 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 340 microgramos de aclidinio) y 11,8 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. Esto corresponde a una dosis medida de 400 microgramos de bromuro de aclidinio (equivalente a 343 microgramos de aclidinio) y una dosis medida de 12 microgramos de formoterol fumarato dihidrato. **Excipientes con efecto conocido:** Cada dosis administrada contiene aproximadamente 11 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para inhalación. Polvo blanco o casi blanco en un inhalador de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Duaklir Genuair está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2. Posología y forma de administración:** Posología: La dosis recomendada es una inhalación de Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos dos veces al día. Si se olvida una dosis, la siguiente se debe administrar lo antes posible y la dosis posterior a esta se debe administrar a la hora habitual. No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. **Población de edad avanzada:** No es necesario ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal:** No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática:** No es necesario ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Población pediátrica:** No existe una recomendación de uso específica para Duaklir Genuair en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) para la indicación de EPOC. **Forma de administración:** Vía inhalatoria. Los pacientes deben recibir instrucciones sobre la forma correcta de administrar el producto. Para conocer las instrucciones detalladas, ver el prospecto. Es preciso indicar a los pacientes que deben leerlas detenidamente.



Descripción general de las instrucciones de uso de Duaklir Genuair: Para usar el inhalador Genuair, los pacientes deben seguir dos pasos después de retirar la tapa. Los pacientes deben sujetar el inhalador Genuair en posición horizontal, con la boquilla orientada hacia él y el botón naranja hacia arriba. **PASO 1:** Los pacientes deben PULSAR el botón naranja hasta el fondo (imagen 1) y, a continuación, SOLTARLO (imagen 2). Recuerde a los pacientes que NO DEBEN MANTENER PULSADO EL BOTÓN NARANJA. Los pacientes deben comprobar que el color de la ventana de control es verde. Este color indica que el inhalador está listo para su uso (imagen 3). **SI EL COLOR DE LA VENTANA DE CONTROL ES ROJO, LOS PACIENTES DEBEN REPETIR LAS ACCIONES DE PULSAR Y SOLTAR (VER PASO 1).** **PASO 2:** Los pacientes deben inhalar CON FUERZA y PROFUNDAMENTE a través de la boquilla (imagen 4). Los pacientes deben seguir inspirando, incluso después de que hayan oído un "clic" del inhalador. Los pacientes deben comprobar que el color de la ventana de control ha cambiado de verde a rojo, lo que indica que han realizado correctamente la inhalación (imagen 5). **SI EL COLOR DE LA VENTANA DE CONTROL SIGUE SIENDO VERDE, LOS PACIENTES DEBEN VOLVER A INHALAR CON FUERZA Y PROFUNDAMENTE A TRAVÉS DE LA BOQUILLA (VER PASO 2).**



Recuerde a los pacientes que, una vez retirado el inhalador Genuair de la boca, deben contener la respiración mientras se sientan cómodos y, a continuación, expulsar el aire lentamente por la nariz. Tras la inhalación, los pacientes deben recordar volver a poner la tapa protectora. Algunos pacientes pueden experimentar un gusto ligeramente dulce o amargo, dependiendo del paciente al inhalar el medicamento. Los pacientes no deben tomar una dosis adicional si no notan ningún gusto después de la inhalación. El inhalador Genuair cuenta con un indicador de dosis que le muestra aproximadamente cuántas dosis quedan en el inhalador. Cada inhalador Genuair administrará al menos 60 dosis. Cuando aparece una banda a rayas rojas en el indicador de dosis, significa que se acerca a la última dosis y debe obtener un nuevo inhalador Genuair. Cuando la última dosis esté lista para inhalar, el botón naranja no recuperará su posición superior, sino que se quedará bloqueado en una posición intermedia. Cuando el botón está bloqueado, es posible inhalar la última dosis pero, después de hacerlo, el inhalador Genuair no se podrá volver a utilizar y el paciente tendrá que empezar a usar un nuevo inhalador Genuair. El inhalador Genuair no precisa limpieza pero, en caso necesario, puede limpiar la superficie exterior de la boquilla con un pañuelo o una toalla de papel secos. Recuerde al paciente que NUNCA utilice agua para limpiar el inhalador Genuair ya que podría causar daños en el medicamento. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Asma:** Duaklir Genuair no se debe utilizar para el tratamiento de asma; no se han realizado ensayos clínicos de Duaklir Genuair en pacientes con asma. **Broncoespasmo paradójico:** No se ha observado broncoespasmo paradójico en los ensayos clínicos de Duaklir Genuair a la dosis recomendada. No obstante, se ha observado broncoespasmo paradójico con otros tratamientos inhalados. En caso de producirse, se debe interrumpir el tratamiento con Duaklir Genuair y considerar otros tratamientos. **No indicado para el uso en episodios agudos:** Duaklir Genuair no está indicado para el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. **Efectos cardiovasculares:** Los pacientes con infarto de miocardio en los seis meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico en los tres meses previos, intervalo QTc (método de Bazett) por encima de 470 ms u hospitalización en los 12 meses previos debido a insuficiencia cardíaca de las clases funcionales III y IV según la *New York Heart Association* fueron excluidos de los ensayos clínicos, por tanto, Duaklir Genuair se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes. En algunos pacientes, los agonistas β_2 adrenérgicos pueden causar un aumento de la frecuencia de pulso y la tensión arterial, así como cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aplastamiento de la onda T, la depresión del segmento ST y la prolongación del intervalo QTc. En caso de producirse tales efectos, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento. Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada se deben usar con precaución en pacientes con antecedentes o prolongación conocida del intervalo QTc o que hayan sido tratados con medicamentos que afecten al intervalo QTc (ver sección 4.5). **Efectos sistémicos:** Duaklir Genuair se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes que presenten trastornos cardiovasculares graves, trastornos convulsivos, tirototoxicosis y feocromocitoma. Es posible observar trastornos metabólicos de hiperglucemia e hipopotasemia con dosis elevadas de agonistas β_2 adrenérgicos. En ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de aumentos considerables de la glucemia con Duaklir Genuair fue baja (0,1 %) y similar a la del placebo. La hipopotasemia normalmente es transitoria y no precisa suplemento de potasio. En pacientes con EPOC grave, la hipopotasemia se puede ver exacerbada por la hipoxia y el tratamiento concomitante (ver sección 4.5). La hipopotasemia aumenta la susceptibilidad a experimentar arritmias cardíacas. Debido a su actividad anticolinérgica, Duaklir Genuair se debe emplear con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho (aunque el contacto directo del producto con los ojos es muy improbable). La sequedad de boca, que se ha observado con el tratamiento anticolinérgico, se puede asociar a largo plazo con caries dentales. **Excipientes:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Medicamentos para la EPOC:** No se ha estudiado la administración concomitante de Duaklir Genuair y otro medicamento anticolinérgico y/o agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada y, por lo tanto, no se recomienda. Aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica *in vivo*, Duaklir Genuair se ha utilizado de manera concomitante con otros medicamentos para la EPOC, incluidos broncodilatadores β_2 adrenérgicos de acción breve, metilxantinas y corticosteroides orales e inhalados, sin evidencia clínica de interacciones farmacológicas. **Interacciones metabólicas:** Los estudios *in vitro* indican que, a dosis terapéuticas, no se prevé que el aclidinio ni sus metabolitos causen interacciones con los fármacos sustratos de la glicoproteína P (P-gp) o con los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y esterases. El formoterol, en concentraciones terapéuticas adecuadas, no inhibe las enzimas CYP450 (ver sección 5.2). **Trazamientos que disminuyen el potasio:** El tratamiento concomitante con derivados de la metilxantina, corticosteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede exacerbar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas β_2 adrenérgicos y, por lo tanto, es conveniente extremar la precaución en caso de uso concomitante de estos (ver sección 4.4). **Bloqueantes β adrenérgicos:** Los bloqueantes β adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas β_2 adrenérgicos. En caso de ser necesario el uso de bloqueantes β adrenérgicos (incluidos colirios), es preferible utilizar bloqueantes beta-adrenérgicos cardio-selectivos, si bien estos también se deben administrar con precaución. **Otras interacciones farmacodinámicas:** Duaklir Genuair se debe administrar con precaución a pacientes en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc, como inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos o macrólidos. Estos medicamentos pueden potenciar la acción del formoterol, un componente de Duaklir Genuair, en el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc están asociados a un riesgo mayor de arritmias ventriculares. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No existen datos disponibles sobre la utilización de Duaklir Genuair en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado fetotoxicidad solo a niveles de dosis muy superiores a la dosis humana máxima de exposición al aclidinio y efectos adversos en estudios de reproducción con formoterol en niveles de exposición sistémica muy elevados (ver sección 5.3). Duaklir Genuair solo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. **Lactancia:** Se desconoce si aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol se excretan en la leche materna. Dado que los estudios realizados en ratas han mostrado excreción de pequeñas cantidades de aclidinio (y/o sus metabolitos) y formoterol en la leche, el uso de Duaklir Genuair por parte de mujeres lactantes se debe considerar únicamente si el beneficio esperado para la madre es superior al riesgo posible para el niño. **Fertilidad:** Los estudios realizados en ratas han revelado una leve reducción de la fertilidad solo con niveles de dosis muy superiores a la dosis máxima de exposición para humanos al aclidinio y el formoterol (ver sección 5.3). No obstante, se considera poco probable que Duaklir Genuair administrado a la dosis recomendada afecte a la fertilidad de los humanos. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Duaklir Genuair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. La aparición de visión borrosa o mareo puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas:** La presentación del perfil de seguridad está basada en la experiencia con Duaklir Genuair y de sus componentes individuales. **Resumen del perfil de seguridad:** La experiencia de seguridad de Duaklir Genuair comprende la exposición a la dosis terapéutica recomendada durante un periodo máximo de 12 meses. Las reacciones adversas asociadas con Duaklir Genuair fueron similares a las de sus componentes individuales. Debido a que Duaklir Genuair contiene aclidinio y formoterol, cabe esperar que el tipo y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a Duaklir Genuair sean los mismos que los de cada uno de sus componentes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Duaklir Genuair fueron nasofaringitis (7,9 %) y cefalea (6,8 %). **Tabla resumen de las reacciones adversas:** El programa de desarrollo clínico de Duaklir Genuair se circunscribió a pacientes con EPOC moderada o grave. El número total de pacientes tratados con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos fue 1222. Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se incluyen a continuación se basan en la tasa de incidencia cruda de reacciones adversas con Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos, obtenida del análisis conjunto de diversos ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de al menos seis meses de duración. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **4.9. Sobredosis:** Los datos de sobredosis con Duaklir Genuair son limitados. Las dosis elevadas de Duaklir Genuair pueden provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β_2 adrenérgicos exagerados; los más frecuentes son visión borrosa, sequedad bucal, náuseas, espasmos musculares, temblores, cefalea, palpitaciones e hipertensión. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con DUAKLIR Genuair y se recomienda tratamiento de soporte y sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: fármacos para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos, código ATC: R03AL05. **Mecanismo de acción:** Duaklir Genuair contiene dos broncodilatadores: aclidinio, que es un antagonista muscarínico de acción prolongada (también denominado anticolinérgico), y formoterol, que es un agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada. La combinación de estos principios activos con diferentes mecanismos de acción se traduce en una eficacia aditiva, en comparación con la lograda con cada uno de estos componentes por sí solos. Como consecuencia de la densidad diferencial de los receptores muscarínicos y los receptores β_2 adrenérgicos en las vías respiratorias centrales y periféricas pulmonares, los antagonistas muscarínicos deberían ser más eficaces en la relajación de las vías respiratorias centrales y los agonistas β_2 adrenérgicos en la relajación de las vías respiratorias periféricas; la relajación de las vías respiratorias centrales y periféricas con un tratamiento combinado puede contribuir a los efectos beneficiosos de éste en la función pulmonar. A continuación se proporciona información adicional sobre estos dos principios activos. Aclidinio es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos, con un tiempo de permanencia más prolongado en los receptores M_2 que en los receptores M_1 . Los receptores M_2 median en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Bromuro de aclidinio inhalado actúa localmente en los pulmones para antagonizar los receptores M_2 en el músculo liso de las vías respiratorias e inducir la broncodilatación. Asimismo, aclidinio ha mostrado que es beneficioso para los pacientes con EPOC en términos de reducción de los síntomas, mejora del estado de salud específico de la enfermedad, reducción de las tasas de exacerbación y mejoras en la tolerancia al ejercicio. Debido a que el bromuro de aclidinio se hidroliza con rapidez en el plasma, el grado de reacciones adversas anticolinérgicas sistémicas es bajo. Formoterol es un potente agonista selectivo de los receptores β_2 adrenérgicos. La broncodilatación se propicia mediante la relajación directa del músculo liso de las vías respiratorias como consecuencia del aumento de AMP cíclico resultado de la activación de la enzima adenilato ciclasa. Además de mejorar la función pulmonar, también formoterol ha mostrado mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC. **Efectos farmacodinámicos:** Los estudios de eficacia mostraron que Duaklir Genuair mejoraba de forma clínicamente significativa la función pulmonar (medida como el volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV₁]) a lo largo de 12 horas tras la administración. En comparación con el placebo, Duaklir Genuair demostró un inicio de la acción rápida, en los 5 minutos posteriores a la primera inhalación ($p < 0,0001$). El inicio de la acción de Duaklir Genuair era comparable al efecto de formoterol β_2 agonista 12 microgramos de acción rápida. El efecto broncodilatador máximo (FEV₁ máximo) respecto al inicio fue evidente desde el primer día (304 ml) y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 6 meses (326 ml). **Electrofisiología cardíaca:** No se observó que Duaklir Genuair tuviera efectos clínicamente relevantes en los parámetros electrocardiográficos (incluido el intervalo QT) en comparación con aclidinio, formoterol y placebo en el marco de diversos ensayos clínicos de fase III de 6 a 12 meses de duración en los que participaron aproximadamente 4000 pacien-

valores de catecolaminas y metanefrinas normales presentes en muchos pacientes pueden deberse a que el componente del ganglioneuroma modifica la secreción hormonal del feocromocitoma, por la metabolización de las catecolaminas². Además, los niveles de metanefrinas y catecolaminas dependerán de la proporción entre ganglioneuroma y feocromocitoma, pues éste puede ser sólo un componente menor del tumor¹⁰. Suelen tener un comportamiento benigno, aunque se han descrito casos con metástasis a distancia¹¹ y en algunos casos pueden ser más agresivos que los feocromocitomas clásicos, especialmente en los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica o se encuentran bajo otras situaciones de estrés. El tratamiento no difiere del de cualquier feocromocitoma¹, siendo el tratamiento quirúrgico por vía laparoscópica el de elección. Las directrices actuales para el manejo de pacientes con NF-1 recomiendan la realización anual de una historia clínica y exploración física general, considerando la mayoría de los autores esta práctica suficiente en la evaluación de los pacientes asintomáticos con NF-1⁶. Sin embargo, la prevalencia de feocromocitoma y ganglioneuroma puede estar aumentada en pacientes con NF-1 y se ha observado que esta asociación se puede relacionar con tumores más agresivos, habiéndose encontrado afectación metastásica en el 60% de pequeños grupos de estos pacientes¹². Por ello algunos autores recalcan, debido a la mayor agresividad de estos tumores si no se diagnostican a tiempo, la importancia de la evaluación clínica anual con estudios bioquímicos y pruebas de imagen, especialmente en pacientes con NF-1

con hipertensión, que están planificando un embarazo o que van a someterse a procedimientos invasivos⁶.

Bibliografía

1. Khan AN, Solomon SS, Childress RD. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma: a rare experiment of nature. *Endocr Pract.* 2010;16:291-99.
2. Aiba M, Hirayama A, Ito Y, Fujimoto Y, Nakagami Y, Demura H, et al. Compound adrenal medullary tumor (pheochromocytoma and ganglioneuroma) and a cortical adenoma in the ipsilateral adrenal gland. A case report with enzyme histochemical and immunohistochemical studies. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:559-66.
3. Brady S, Lechan RM, Schwaitzberg SD, Dayal Y, Ziar J, Tischler AS. Composite pheochromocytoma/ganglioneuroma of the adrenal gland associated with multiple endocrine neoplasia 2A: Case report with immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:102-8.
4. Nakagawara A, Ikeda K, Tsuneyoshi M, Daimaru Y, Enjoji M. Malignant pheochromocytoma with ganglioneuroblastoma elements in a patient with von Recklinghausen's disease. *Cancer.* 1985;55:2794-8.
5. Juarez D, Brown RW, Ostrowski M, Reardon MJ, Lechago J, Truong LD. Pheochromocytoma associated with neuroendocrine carcinoma. A new type of composite pheochromocytoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:1274-9.
6. Mezitis SG, Geller M, Bocchieri E, Del Pizzo J, Merlin S. Association of pheochromocytoma and ganglioneuroma: Unusual finding in neurofibromatosis type 1. *Endocr Pract.* 2007;13:647-51.
7. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105:608-14.
8. Kimura N, Watanabe T, Fukase M, Wakita A, Noshiro T, Kimura I. Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with von Recklinghausen's disease. *Mod Pathol.* 2002; 15:183-88.
9. Hu J, Wu J, Cai L, Jiang L, Lang Z, Qu G, Liu H, Yao W, Yu G. Retroperitoneal composite pheochromocytoma-ganglioneuroma: a case report and review of literature. *Diagn Pathol.* 2013; 8:63-7.
10. Menon S, Mahajan P, Desai SB. Composite adrenal medullary tumor: A rare cause of hypertension in a young male. *Urol Ann.* 2011; 3:36-8.
11. Lam KY, Lo CY. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma of the adrenal gland: An uncommon entity with distinctive clinicopathologic features. *Endocr Pathol.* 1999;10:343-52.
12. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linbehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999;162:1582-86.

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis ³ Infección de las vías urinarias ¹ Sinusitis ² Absceso dental ¹	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ⁴ Angioedema ⁴	Rara No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia ³ Hiperglucemia ³	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio ² Ansiedad ² Agitación ³	Frecuente Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ³ Mareo ³ Temblor ² Disgeusia ³	Frecuente Poco frecuente
Trastornos oculares	Visión borrosa ²	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Taquicardia ² QTc prolongado en el ECG ² Palpitaciones ³	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ³ Disfonía ² Irritación de garganta ³ Broncoespasmo, incluido paradójico ⁴	Frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ³ Náuseas ³ Sequedad bucal ²	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema ³ Prurito ²	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ² Espasmos musculares ²	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria ³	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico ³	Frecuente
Exploraciones complementarias	Elevación de creatina fosfocinasa (CPK) en sangre ¹ Tensión arterial elevada ³	Frecuente Poco frecuente

¹Reacciones adversas observadas con Duaklir Genuair pero no notificadas en la Ficha Técnica de los componentes individuales. ²Reacciones adversas observadas con Duaklir Genuair y notificadas en la Ficha Técnica de al menos uno de los componentes individuales. ³Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica de al menos uno de los componentes individuales, pero notificadas para Duaklir Genuair 340/12 microgramos con una incidencia inferior o comparable a la del placebo. ⁴Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica de al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas con Duaklir Genuair 340/12 microgramos; la categoría de frecuencia corresponde a la indicada en la sección 4.8 de la Ficha Técnica del componente correspondiente.

plasmáticas de aclidinio determinada *in vitro* muy probablemente corresponde a la unión a proteínas de los metabolitos debida a la rápida hidrólisis de aclidinio en el plasma; la unión a proteínas plasmáticas fue del 87 % para el metabolito de ácido carboxílico y del 15 % para el metabolito de alcohol. La principal proteína plasmática que se une a aclidinio es la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas de formoterol es del 61 % al 64 % (34 % principalmente a albúmina). No se produce la saturación de los sitios de unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con dosis terapéuticas. **Biotransformación:** Aclidinio se hidroliza rápida y ampliamente en sus derivados de alcohol y ácido carboxílico, farmacológicamente inactivos. La concentración plasmática del metabolito ácido es aproximadamente 100 veces superior a la del metabolito alcohol y a la del principio activo inalterado después de la inhalación. La hidrólisis se produce tanto por vía química (no enzimática) como enzimática a través de las esterasas, siendo la butirilcolinesterasa la principal esterasa humana que interviene en la hidrólisis. La baja biodisponibilidad absoluta de aclidinio inhalado (< 5 %) se debe al hecho de que aclidinio experimenta una amplia hidrólisis sistémica y pre-sistémica cuando se deposita en el pulmón o se traga. La biotransformación a través de las enzimas CYP450 desempeña un papel menor en la eliminación metabólica total de aclidinio. Los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que aclidinio en dosis terapéuticas o sus metabolitos no inhiben ni inducen las enzimas del citocromo P450 (CYP450), ni tampoco inhiben las esterasas (carboxilesterasa, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa). Los estudios *in vitro* han mostrado que ni aclidinio ni sus metabolitos son sustratos o inhibidores de la glicoproteína P. Formoterol se elimina principalmente por vía metabólica. La glucuronidación directa es la vía principal y la O-desmetilación seguida de la conjugación de glucuronidos constituye una vía metabólica adicional. Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP2A6 del citocromo P450 participan en la O-desmetilación de formoterol. Formoterol no inhibe las enzimas CYP450 en concentraciones terapéuticas relevantes. **Eliminación:** Después de la inhalación de Duaklir Genuair 340/12 microgramos, aclidinio y formoterol presentaron una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 5 h y 8 h, respectivamente. Después de la administración intravenosa de aclidinio 400 microgramos radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 1 % de la dosis se excretó en forma de bromuro de aclidinio inalterado en la orina. Hasta un 65 % de la dosis se eliminó en forma de metabolitos en la orina y hasta un 33 % en forma de metabolitos en las heces. Después de la inhalación de aclidinio 200 microgramos y 400 microgramos por parte de sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de aclidinio inalterado fue muy baja, alrededor del 0,1 % de la dosis administrada, lo que indica que el aclaramiento renal desempeña un papel menor en la eliminación total del aclidinio del plasma. La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático, seguido por la eliminación renal. Después de la inhalación, entre un 6 y un 9 % de la dosis de formoterol administrada se excreta inalterada en la orina o en forma de conjugados directos de formoterol. **Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada:** No se han realizado estudios farmacocinéticos de la combinación aclidinio/formoterol en sujetos de edad avanzada. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en las poblaciones de pacientes de edad avanzada, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal y hepática:** No se dispone de datos relativos al uso específico de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran que aclidinio y formoterol tengan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Únicamente se observaron efectos de aclidinio en los estudios no clínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a la toxicidad reproductiva (efectos fetotóxicos) y la fertilidad (ligeros descensos en la tasa de concepción, el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre y postimplantación), lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Formoterol mostró una reducción de la fertilidad (pérdidas de implantación) en ratas, así como de la tasa de supervivencia postnatal temprana y del peso al nacer con una exposición sistémica elevada a formoterol. También se ha observado un ligero aumento de la incidencia de liomiomas uterinos en ratas y ratones; un efecto que se considera un efecto de esta clase de fármacos en roedores tras la exposición de larga duración a dosis elevadas de agonistas de los receptores β₂ adrenérgicos. Los estudios no clínicos que analizaban los efectos de la combinación aclidinio/formoterol en los parámetros cardiovasculares mostraron valores elevados de la frecuencia cardíaca y arritmias con exposiciones muy por encima de la indicación de exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Estos efectos son respuestas farmacológicas exageradas conocidas observadas con agonistas β₂ adrenérgicos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato. **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Período de validez:** 3 años. Usar en los 60 días posteriores a la apertura de la bolsa. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el inhalador Genuair protegido dentro de la bolsa cerrada hasta que se inicie el tratamiento. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** El inhalador Genuair es un dispositivo multicomponente compuesto de plástico (polycarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, polietileno, polipropileno y poliestireno) y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color naranja. El inhalador se proporciona cerrado en una bolsa protectora de aluminio laminado, que contiene una bolsita de material desecante, situada dentro de un envase de cartón. Envase que contiene 1 inhalador con 60 dosis. Envase que contiene 3 inhaladores con 60 dosis cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Para consultar las instrucciones de uso, ver la sección 4.2. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** AstraZeneca AB. SE-151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/14/964/001. EU/1/14/964/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2015. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Aportación reducida (cícero). **13. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación. Envase con 60 dosis. P.V.P.=67,55 €; P.V.P IVA=70,25 €. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Referencias

- D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;14:123. 2. Singh D, Jones P, Bateman E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178. 3. Ficha Técnica Duaklir® Genuair®. 4. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res.* 2015;16(1):92.

tes con EPOC. Además, tampoco se observaron efectos clínicamente relevantes de Duaklir Genuair en el ritmo cardíaco, monitorizado con Holter durante 24 horas, en un subconjunto de 551 pacientes, 114 de los cuales recibieron Duaklir Genuair dos veces al día. **Eficacia clínica y seguridad:** El programa de desarrollo clínico de fase III incluyó aproximadamente a 4000 pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC y constó de dos estudios aleatorizados controlados con placebo y con tratamiento activo de seis meses de duración (ACLIFORM-COPD y AUGMENT), un ensayo clínico de extensión de 6 meses del estudio AUGMENT y un estudio adicional aleatorizado y controlado de 12 meses de duración. Durante estos estudios, se permitió que los pacientes prosiguieran con su tratamiento estable con corticosteroides inhalados, corticosteroides orales en dosis bajas, oxigenoterapia (siempre que fuera inferior a 15 h/día) o metilxantinas, así como utilizar salbutamol como medicamento de rescate. La eficacia se evaluó mediante medidas de la función pulmonar, las variables sintomáticas, el estado de salud específico de la enfermedad, el uso de medicación de rescate y la aparición de exacerbaciones. En los estudios de seguridad a largo plazo, Duaklir Genuair se asoció a una eficacia sostenida cuando se administraba a lo largo de un periodo de tratamiento de un año sin evidencias de taquifilia. **Efectos en la función pulmonar:** Duaklir Genuair 340/12 microgramos dos veces al día proporcionó de forma constante una mejora clínicamente significativa de la función pulmonar (determinada mediante FEV₁, capacidad vital forzada y capacidad inspiratoria) en comparación con el placebo. En los estudios de fase III, se observaron efectos broncodilatadores clínicamente significativos en el plazo de los 5 minutos posteriores a la administración de la primera dosis y dichos efectos se mantuvieron durante todo el intervalo de dosificación. Este efecto se mantuvo en el tiempo en los estudios de fase III de seis meses y un año de duración. Tanto el FEV₁ 1 hora después de la dosis como el FEV₁ mínimo (en comparación con aclidinio 400 microgramos y formoterol 12 microgramos, respectivamente) se definieron como criterios de valoración principales en los dos estudios de fase III pivotaes de 6 meses de duración, con el fin de demostrar el efecto broncodilatador del formoterol y el aclidinio en Duaklir Genuair, respectivamente. En el estudio ACLIFORM-COPD, Duaklir Genuair mostró mejoras en el FEV₁ 1 hora después de la dosis de 299 ml y 125 ml (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el aclidinio, respectivamente, y mejoras en el FEV₁ mínimo de 143 ml y 85 ml (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el formoterol, respectivamente. En el estudio AUGMENT, Duaklir Genuair mostró mejoras en el FEV₁ 1 hora después de la dosis de 284 ml y 108 ml (ambas p<0,0001) respecto al placebo y el aclidinio, respectivamente, y mejoras en el FEV₁ mínimo de 130 ml (p<0,0001) y 45 ml (p=0,01) respecto al placebo y el formoterol, respectivamente. **Alivio de los síntomas y mejora del estado de salud específico de la enfermedad:** Dificultad para respirar y otras variantes sintomáticas: Duaklir Genuair proporcionó mejoras clínicamente significativas en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea [ITD]) con una mejora de la puntuación focal del ITD a los 6 meses en comparación con el placebo de 1,29 unidades en el estudio ACLIFORM-COPD (p<0,0001) y 1,44 unidades en el estudio AUGMENT (p<0,0001). Los porcentajes de pacientes con mejoras clínicamente significativas en la puntuación focal del ITD (definidas como un aumento de al menos 1 unidad) fueron mayores con Duaklir Genuair que con el placebo en ACLIFORM-COPD (el 64,8 % en comparación con el 45,5 %; p<0,001) y en AUGMENT (el 58,1 % en comparación con el 36,6 %; p<0,0001). El análisis conjunto de estos dos estudios mostró que Duaklir Genuair se asoció a mejoras de la puntuación focal del ITD estadísticamente significativas superiores a las de aclidinio (0,4 unidades, p=0,016) o formoterol (0,5 unidades, p=0,009). Asimismo, el porcentaje de pacientes tratados con Duaklir Genuair que respondió con una mejora clínicamente significativa de la puntuación focal del ITD fue superior al de aclidinio o formoterol (61,9 % frente a 55,7 % y 57,0 %, respectivamente; p=0,056 y p=0,100, respectivamente). Duaklir Genuair mejoró los síntomas diarios de la EPOC, tales como "dificultad para respirar", "síntomas torácicos", "tos y esputo" (evaluados por la puntuación total de la E-RS) así como los síntomas generales nocturnos y matutinos y los síntomas que limitan la actividad matutina, en comparación con placebo, aclidinio y formoterol, pero las mejoras no siempre fueron estadísticamente significativas. Aclidinio/formoterol no redujo de manera estadísticamente significativa el número medio de despertares nocturnos debidos a la EPOC comparado con placebo o formoterol. Calidad de vida relacionada con la salud: Duaklir Genuair proporcionó una mejora clínicamente significativa en el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante el *St. George's Respiratory Questionnaire*, [SGRQ]) en el estudio AUGMENT, con una mejora en la puntuación total de SGRQ en comparación con el placebo de -4,35 unidades (p<0,0001). El porcentaje de pacientes en AUGMENT que lograron una mejora clínicamente significativa con respecto al inicio en la puntuación total de SGRQ (definida como una disminución de al menos 4 unidades) fue superior con Duaklir Genuair que con el placebo (el 58,2 % comparado con el 38,7 %, respectivamente; p<0,001). En el estudio ACLIFORM-COPD, solo se observó una ligera disminución de la puntuación SGRQ total en comparación con el placebo, debido a una respuesta al placebo inesperadamente elevada (p=0,598) y el porcentaje de pacientes que lograron mejoras clínicamente significativas con respecto al inicio fue del 55,3 % con Duaklir Genuair y del 53,2 % con el placebo (p=0,669). En el análisis conjunto de estos dos estudios Duaklir Genuair mostró mejoras de la puntuación SGRQ total superiores a las del formoterol (-1,7 unidades; p=0,018) o el aclidinio (-0,79 unidades; p=0,273). Además, el porcentaje de pacientes tratados con Duaklir Genuair que respondió con una mejora clínicamente significativa de la puntuación SGRQ total fue superior al del aclidinio y el formoterol (56,6 % frente a 53,9 % y 52,2 %, respectivamente; p=0,603 y p=0,270, respectivamente). **Reducción de la exacerbación de la EPOC:** El análisis de eficacia conjunto de los dos ensayos clínicos de fase III de 6 meses de duración demostró una reducción estadísticamente significativa (del 29 %) en la tasa de exacerbaciones de moderadas a graves (que precisaron tratamiento con antibióticos o corticosteroides o que requirieron hospitalización) con Duaklir Genuair en comparación con placebo (tasa por paciente por año: 0,29 frente a 0,42, respectivamente; p=0,036). Además, Duaklir Genuair prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave en comparación con el placebo (hazard ratio=0,70; p=0,027). **Uso de medicación de rescate:** Duaklir Genuair redujo el uso de medicación de rescate a lo largo de 6 meses en comparación con placebo (en 0,9 inhalaciones/día [p<0,0001]), aclidinio (en 0,4 inhalaciones/día [p<0,001]) y formoterol (en 0,2 inhalaciones/día [p=0,062]). Población pediátrica: La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Duaklir Genuair en los diferentes grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Cuando aclidinio y formoterol se administraron en combinación por vía inhalatoria, las propiedades farmacocinéticas de cada uno de los componentes no mostraron diferencias relevantes con respecto a las propiedades observadas cuando los medicamentos se administran por separado. **Absorción:** Después de la inhalación de una dosis única de Duaklir Genuair 340/12 microgramos, aclidinio y formoterol se absorbieron rápidamente en el plasma, alcanzando la concentración plasmática máxima 5 minutos después de la inhalación en sujetos sanos y en el plazo de los 24 minutos posteriores a la inhalación en pacientes con EPOC. Las concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario de aclidinio y formoterol observadas en pacientes con EPOC tratados con Duaklir Genuair dos veces al día durante 5 días se alcanzaron en los 5 minutos posteriores a la inhalación y fueron de 128 pg/ml y 17 pg/ml, respectivamente. **Distribución:** La deposición pulmonar total de aclidinio inhalado mediante el inhalador Genuair fue aproximadamente del 30 % de media de la dosis medida. La unión a proteínas plasmáticas de aclidinio y formoterol fue del 87 % y del 61 %, respectivamente. **Eliminación:** Después de la inhalación de Duaklir Genuair 340/12 microgramos, aclidinio y formoterol presentaron una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 5 h y 8 h, respectivamente. Después de la administración intravenosa de aclidinio 400 microgramos radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 1 % de la dosis se excretó en forma de bromuro de aclidinio inalterado en la orina. Hasta un 65 % de la dosis se eliminó en forma de metabolitos en la orina y hasta un 33 % en forma de metabolitos en las heces. Después de la inhalación de aclidinio 200 microgramos y 400 microgramos por parte de sujetos sanos o pacientes con EPOC, la excreción urinaria de aclidinio inalterado fue muy baja, alrededor del 0,1 % de la dosis administrada, lo que indica que el aclaramiento renal desempeña un papel menor en la eliminación total del aclidinio del plasma. La mayor parte de la dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático, seguido por la eliminación renal. Después de la inhalación, entre un 6 y un 9 % de la dosis de formoterol administrada se excreta inalterada en la orina o en forma de conjugados directos de formoterol. **Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada:** No se han realizado estudios farmacocinéticos de la combinación aclidinio/formoterol en sujetos de edad avanzada. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en las poblaciones de pacientes de edad avanzada, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal y hepática:** No se dispone de datos relativos al uso específico de la combinación aclidinio/formoterol en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No obstante, debido a que no es preciso ajustar la dosis de los medicamentos aclidinio y formoterol en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, tampoco se justifica hacerlo en el caso de la combinación aclidinio/formoterol. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** Los datos de los estudios no clínicos no muestran que aclidinio y formoterol tengan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Únicamente se observaron efectos de aclidinio en los estudios no clínicos en exposiciones consideradas superiores a la exposición máxima humana en lo que respecta a la toxicidad reproductiva (efectos fetotóxicos) y la fertilidad (ligeros descensos en la tasa de concepción, el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre y postimplantación), lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Formoterol mostró una reducción de la fertilidad (pérdidas de implantación) en ratas, así como de la tasa de supervivencia postnatal temprana y del peso al nacer con una exposición sistémica elevada a formoterol. También se ha observado un ligero aumento de la incidencia de liomiomas uterinos en ratas y ratones; un efecto que se considera un efecto de esta clase de fármacos en roedores tras la exposición de larga duración a dosis elevadas de agonistas de los receptores β₂ adrenérgicos. Los estudios no clínicos que analizaban los efectos de la combinación aclidinio/formoterol en los parámetros cardiovasculares mostraron valores elevados de la frecuencia cardíaca y arritmias con exposiciones muy por encima de la indicación de exposición máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Estos efectos son respuestas farmacológicas exageradas conocidas observadas con agonistas β₂ adrenérgicos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato. **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Período de validez:** 3 años. Usar en los 60 días posteriores a la apertura de la bolsa. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el inhalador Genuair protegido dentro de la bolsa cerrada hasta que se inicie el tratamiento. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** El inhalador Genuair es un dispositivo multicomponente compuesto de plástico (polycarbonato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, polioximetileno, polietileno, polipropileno y poliestireno) y acero inoxidable. Es de color blanco con un indicador de dosis integrado y un botón de dosificación de color naranja. La boquilla está cubierta por una tapa protectora desmontable de color naranja. El inhalador se proporciona cerrado en una bolsa protectora de aluminio laminado, que contiene una bolsita de material desecante, situada dentro de un envase de cartón. Envase que contiene 1 inhalador con 60 dosis. Envase que contiene 3 inhaladores con 60 dosis cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Para consultar las instrucciones de uso, ver la sección 4.2. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** AstraZeneca AB. SE-151 85 Södertälje. Suecia. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/14/964/001. EU/1/14/964/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2015. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Aportación reducida (cícero). **13. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Duaklir Genuair 340 microgramos/12 microgramos polvo para inhalación. Envase con 60 dosis. P.V.P.=67,55 €; P.V.P IVA=70,25 €. **Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

McArdle Disease and Pregnancy

João D Melo, Bráulio Gomes, José P Leite, Mercedes Agúndez

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Serviço de Medicina Interna B

ABSTRACT:

McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V) is a rare hereditary disease, frequently diagnosed in adulthood. It is associated with exercise intolerance and severe rhabdomyolysis. There are only a few reported cases of pregnancy in these patients, and in most of them there was no worsening of the disease.

The authors report the case of a young woman presenting with severe rhabdomyolysis by the age of 28, being diagnosed with McArdle. She complained about exercise intolerance since childhood, but never had valued these symptoms. The authors also describe two pregnancies in the same patient. During the first pregnancy, there was improvement of the patient's complaints, but it was not observed during the second one.

The basis of the therapy of this disease consists of aerobic exercise and ensuring euglycaemia and enough protein intake. With these measures, it is possible to control the symptoms and complications of the disease.

Keywords: Rhabdomyolysis, Glycogen Storage Disease Type V, Pregnancy

Palabras clave: Rabdomiolisis. Enfermedad de Almacenamiento de Glucógeno de Tipo V. Embarazo

Introduction

McArdle disease, despite being the most common of the glycogen storage diseases¹, is a rare disease, which is sometimes diagnosed late in life^{2,3}. The diagnosis is rarely made during childhood or adolescence⁴. The reported case illustrates these situations, where the patients frequently ignore the symptoms.

Also, there are only a few described cases of pregnancy and labour in patients with McArdle disease⁵⁻¹². Therefore, the fact that this patient had two pregnancies can be helpful to understand the behaviour of this disease during pregnancy.

Case presentation

The authors describe the case of a 28-year old female patient, who presented to the Emergency Department after a fall, without altered mental status. The fall occurred in context of a sudden generalized muscle weakness. She also complained of reddish urine, suprapubic discomfort and nausea without vomiting.

When asked about it, she also referred recurrent muscle cramps, of high intensity, since the age of 9, with associated exercise intolerance. Besides these complaints, she had always been healthy before. She had two siblings, both with the same muscular symptoms.

At physical examination there were no relevant changes, especially at neurological examination, where there were no deficits or asymmetries. She was afebrile and with no evidence of acute infection. From the preliminary laboratory results, the highlight goes to a severe rhabdomyolysis, with Creatine phosphokinase (CPK) of 272430 U/L (ref: 30 – 170U/L), Myoglobin of 24892 ng/mL (ref: 10 – 92 ng/mL) and Lactate dehydrogenase (LDH) of 21389 U/L (ref: 313 – 618 U/L). There was also an elevation in liver enzymes, in a cytolytic pattern, with Aspartate aminotransferase (AST)

of 1157 U/L (ref: 15 – 46 U/L) and Alanine aminotransferase (ALT) of 240 U/L (ref: 13 – 69 U/L), while Alkaline phosphatase and gamma-Glutamyltransferase remained within the reference range. Urinalysis was normal, as was the superior abdominal ultrasonography. The patient was then admitted to the ward in order to treat and investigate the rhabdomyolysis.

Autoantibody (Antinuclear antibodies, Anti-Jo1 and Extractable Nuclear Antigens) assays were all negative. The same happened with serologies for infectious agents, which were all negative, either bacterial (*Chlamydia*, *Leptospira*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Brucella* and *Legionella*) or viral (Coxsackie, Echovirus, Adenovirus, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus and Human Immunodeficiency Virus).

An electromyography, an echocardiography and respiratory function tests were performed, being all these results normal.

A muscular tissue biopsy was also performed, and the histopathology showed the enzymatic deficit of myophosphorylase, with subsarcolemmal vacuoles. Even though phosphorylase staining can lead to false positive diagnosis, the presence of those subsarcolemmal vacuoles confirmed the diagnostic of Glycogen Storage Disease type V (McArdle disease).

Rhabdomyolysis can occur in various situations, mainly infectious or inflammatory status, but also in metabolic diseases. In this case, the differential diagnosis, taking into account the age of the patient, was between an infectious disease, an autoimmune disease and other genetic metabolic diseases. These metabolic diseases include other glycogen storage diseases, mainly type II (Pompe disease), or other diseases that affect mainly the muscle metabolism.

In hospital, the patient was treated with intravenous fluids in order to improve the rhabdomyolysis and prevent kidney injury secondary to myoglobinuria.

For long-term therapy, the established plan consists essentially in aerobic training and correct carbohydrate and protein intake in order to maintain euglycaemia and muscular mass.

The patient was hospitalized for 11 days, with a great improvement of the symptoms and of the rhabdomyolysis. By the time of discharge, she was referred to the internal medicine clinic, to keep her monitoring in an outpatient basis. There were no other episodes like the one who lead to hospitalization.

In the first 5 years of monitoring, CPK levels kept elevated but stable between 998 and 4691 U/L. During this period she was globally asymptomatic while resting or with mild physical activity, but moderate exercise (even in work) was usually associated with relapse of muscle symptoms. There were two CPK isolated values of 11032 and 15985 U/L, associated with even higher physical activity, but promptly treated with rest and increased fluid intake.

At the fifth year of follow-up, the patient got pregnant, being observed an improvement of the rhabdomyolysis, associated with an increase exercise tolerance. The patient's CPK levels were between 156 and 694 U/L, occurring for the first time within the normal range. During this pregnancy, the patient mentioned that she could endure higher physical activity without pain. The delivery occurred by caesarean, without any complications or worsening of rhab-

Correspondencia: joaodmelo@gmail.com

Como citar este artículo: Melo JD, Gomes B, Leite JP, Agúndez M. McArdle Disease and Pregnancy. *Galicia Clin* 2015; 76 (4): 169-170

Recibido: 18/10/2015; Aceptado: 26/10/2015

domyolysis. This decision was based on a suspected fetopelvic incompatibility, and was made early in the process in order to avoid excessive muscular effort during parturition. After this pregnancy, there was a slight worsening of the laboratory profile, with CPK levels between 1259 and 5790 U/L, and a return to the previous clinical state had occurred, with the patient having symptoms again with moderate physical activity.

Two years after the first pregnancy, the patient got pregnant again. However, during the second pregnancy there was no improvement on exercise tolerance and rhabdomyolysis, with CPK levels between 1484 and 3651 U/L. Nevertheless, she kept asymptomatic in resting state during this pregnancy, but had symptoms associated with mild to moderate exercise. The delivery was also by caesarean, based again on a suspected fetopelvic incompatibility, and, as occurred in the first one, had no complications.

Discussion

McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V) is a hereditary metabolic disease, characterized by a deficit of the enzyme myophosphorylase¹. This enzyme is essential to the carbohydrates metabolism. It converts muscular glycogen into glucose-1-phosphate¹³. Despite being the most common of the glycogen storage diseases, it is an uncommon disease, being transmitted as a recessive autosomal autosomal trait⁴. There are incidence reports from 1:100000 inhabitants in Texas to 1:650000 inhabitants in Norway^{7,14}. Its features are essentially exercise intolerance, with premature fatigue, myalgia and muscle cramps. The “second-wind” phenomenon, which is specific of McArdle disease, is described as sudden improvement in tolerance to aerobic exercise after a short period of exertion¹⁵. Even though this phenomenon is very specific of this disease, a large proportion of patients do not identify it. Most of the patients present symptoms since childhood, but are only diagnosed in adult age⁴. This happens due to the fact that the patients and their families often ignore these symptoms^{2,3,16}. That is exactly what happened with the described patient, who had symptoms since the age of nine and was only diagnosed when she was 28 years old, due to a more severe episode. The laboratory tests show, especially in a physical activity context, an elevation of rhabdomyolysis enzymes (CPK and myoglobin), as well as cytolysis enzymes (AST, ALT and LDH) without hepatic injury. There may also occur myoglobinuria. The main complication is the acute kidney injury, secondary to myoglobinuria, and which can lead to hemodialysis in more severe cases¹³.

The treatment of this disease is based in exercise and dietetic measures. Even though there are not randomised controlled trials on these subjects, two Cochrane reviews suggest aerobic exercise and dietary measures such as high protein

intake^{4,17,18}.

In pregnancy, even though there are only a few cases described, the worsening of the disease is rare, occurring frequently an improvement of rhabdomyolysis, with the patients being asymptomatic or referring improvement of exercise tolerance. In a series of 20 pregnancies in 14 women, published in 2010, an improvement was seen in 13 of the patients⁷. Two other individually described cases also improved during pregnancy^{5,6}. There are more pregnancies described, but there is not enough data to know if there was an improvement of the symptoms⁸⁻¹².

Pregnancy is not defined as a risk factor in McArdle disease and normal delivery is not contraindicated⁵⁻⁸.

References

- Andreu AL, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C. McArdle disease: molecular genetic update. *Acta Myol*. 2007 Jul; 26(1):53-57.
- Tuzun A, Erdil A, Bagci S, Bolu E, Onguru O, Kurt Pharm I, et al. McArdle's disease: case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol*. 2002 Mar; 13(1):56-59.
- Felice KJ, Schneebaum AB, Jones Jr HR. McArdle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 May; 55:407-408.
- Quinlivan R, Vissing J, Hilton-Jones D, Buckley J. Physical training for McArdle disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; Issue 12, Art. No. CD007931. doi:10.1002/14651858.CD007931.pub2.
- Cochrane P, Alderman B. Normal pregnancy and successful delivery in myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973 Apr; 36:225-227.
- Giles W, Maher C. Myophosphorylase deficiency (McArdle disease) in a patient with normal pregnancy and normal pregnancy outcome. *Obstetric Medicine*. 2011 Sep; 00:1-2.
- Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle Disease: A Clinical Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Nov; 81(11):1182-1188.
- Findlay S, Liu D, Rijhsinghani A. Acute compartment syndrome: clinical course and laboratory findings in pregnant patients with McArdle's disease. *Pain Med*. 2014 Mar; 15(3):481-2.
- Canedo E, Freire E, Carballo MJ. Pregnancy control and management of labor in McArdle's disease. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51(5):307-10
- Lepoivre T, Legendre E, Pinaud M. [Anesthesia for cesarean section in a patient with McArdle disease and hereditary dilated cardiomyopathy]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002 Jun;21(6):517-20.
- Samuels TA, Coleman P. McArdle's disease and caesarean section. *Anaesthesia*. 1988 Feb;43(2):161-2.
- Coleman P. McArdle's disease. Problems of anaesthetic management for Caesarean section. *Anaesthesia*. 1984 Aug;39(8):784-7.
- Di Mauro S. Muscle Glycogenoses: an overview. *Acta Myol*. 2007 Jul; 26(1):35-41.
- Bollig G, Mohr S, Raeder J. McArdle's disease and anaesthesia: case reports. Review of potential problems and association with malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Sep; 49:1077-1083.
- Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neuro*. 2008 Oct; 4(10):568-77.
- Leite A, Oliveira N, Rocha M. McArdle disease: a case report and review. *Int Med Case Rep J*. 2012 Jan; 20(5):1-4.
- Quinlivan RM, Beynon RJ. Pharmacological and nutritional treatment trials in McArdle disease. *Acta Myol*. 2007 Jul; 26(1):58-60.
- Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V) (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Issue 11, Art. No. CD003458. doi:10.1002/14651858.CD003458.pub5.

Nodular primary localized cutaneous amyloidosis: presentation of 2 case reports and literature review

Cláudia Rosado¹, Clarinda Neves¹, Raquel Cruz¹, Manuela Loureiro²

¹Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV) E.P.E. Aveiro. Portugal

²Serviço de Dermatologia. Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV) E.P.E. Aveiro. Portugal

Abstract

The nodular primary localized cutaneous amyloidosis is rare and characterized by skin deposition of amyloid substance. There are cases of progression to invasive disease. The type of amyloid substance is not specific to this disease, also being found in primary systemic amyloidosis or systemic amyloidosis associated with multiple myeloma.

The authors describe two cases of nodular primary localized cutaneous amyloidosis. A 70-year-old man underwent excision of papule on the mouth left commissure, and a 39-year-old woman with a vulva's labia majora swelling that was excised, in which the histology revealed a nodular amyloidosis, both without systemic involvement.

Although the prognosis is benign, the follow-up of the patient is required for early detection of a possible evolution to systemic disease, or exclusion of an underlying systemic amyloidosis.

Key words: Primary cutaneous amyloidosis. Amyloidosis. Amyloid substance

Palabras clave: Amiloidosis cutánea primaria. Amiloidosis. Sustancia amiloide.

Introduction

Amyloidosis is a common term used to describe a collection of diseases that are characterized by extracellular deposition of insoluble fibrillar protein amyloid substance.^{1,2,3,4,5} It can be divided into systemic and localized forms.^{1,2,4,5} In the former, there is widespread deposition of amyloid substance in various organs and tissues, while in the latter the deposition of this material is restricted to a single organ or tissue.² Both can be further subdivided into primary or secondary.¹

The primary localized cutaneous amyloidosis is a rare disorder characterized by three clinically and histologically distinct variants: macular, lichenoid and nodular, the last variant being the rarest.^{6,7} The type of amyloid substance found in this variant is not unique to the localized form, being also found in primary systemic amyloidosis or amyloidosis associated with multiple myeloma.⁸ The risk of progression for the systemic amyloidosis ranges from 7 to 50%.^{1,3,5,6,8}

In this work, we present two cases of nodular localized cutaneous amyloidosis.

Case 1

70-year-old Caucasian man, with hypertension, type 2 diabetes and hypercholesterolemia, with a 2-year history of a non pruriginous erythematous papule on left commissure of his mouth (**Figure 1**). The patient had no other systemic complaints. The skin lesion biopsy showed amorphous eosinophilic material in the dermis, with a tendency to confluence and positivity for the Congo Red staining, compatible with histological diagnosis of nodular amyloidosis (**Figure 2**). A total excision of the lesion was conducted, to exclude systemic disease. Laboratory testing showed normal complete blood count, erythro-

cyte sedimentation rate, C-reactive protein, renal and liver function, serum and urine protein electrophoresis, immunoglobulins, serum and urine light chains, β_2 -microglobulin and 24-hour urine protein. In addition, antinuclear antibodies and serology for syphilis, human immunodeficiency virus and hepatitis B and C virus, were all negative. A chest X-ray, abdominal ultrasound and electrocardiogram were normal. An echocardiogram showed normal left ventricular systolic function, left atrium slightly enlarged and left ventricular diastolic dysfunction.

One year after the excision, a new papular lesion on left commissure of his mouth appeared, and it was excised. Histology revealed a recurrence of nodular amyloidosis.

Currently, the patient remains in follow-up, with no evidence of systemic disease.

Case 2

39-year-old woman, with asthma and hypertension, was assessed due to hyper-pigmented swelling of her vulva labia majora, which had appeared since one year before. She referred painful bouts. Excision of this vulva lesion was performed, and histological examination showed nodular deposits of amorphous eosinophilic material in the dermis, without signs of malignancy. Staining with Congo Red was positive for amyloid substance. Other skin lesions and systemic disease were searched and excluded.

Laboratory testing included complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and coagulation study, which were all normal; kidney and liver function were unremarkable, as well as angiotensin converting enzyme, serum protein electrophoresis, immunoglobulins, light chains, β_2 -microglobulin and antinuclear antibodies. Serology for syphilis, human immunodeficiency virus and hepatitis C virus were negative, and the patient was immune to hepatitis B. Normal 24-hour urine protein. An abdominal computed tomography (CT) scan, electrocardiogram and echocardiogram were normal. A biopsy of periumbilical subcutaneous tissue did not reveal histopathologic findings suggested of amyloid substance.

Currently, the patient remains in follow-up, with no evidence of systemic disease.

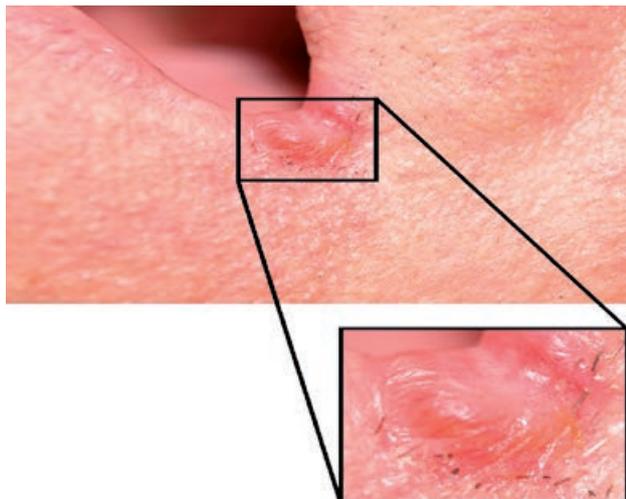
Discussion

The localized cutaneous amyloidosis is a rare type of amyloidosis in which extracellular amyloid substance deposits are located only in the skin, and includes three variants: lichenoid, macular and nodular amyloidosis.^{6,8,9,10}

The lichenoid and the macular amyloidosis are often grouped together, since both have constituents derived from keratin on amyloid deposits, that do not invade the blood vessels and do not extend below the papillary dermis.^{6,8}

The nodular amyloidosis is the rarest variant,^{5,6,8,9} its amyloid deposits are formed by immunoglobulin light chains (AL amyloid

Figure 1. Photograph of the papular lesion located at the left corner of the mouth.



substance type)^{6,8,9} produced by local plasma cells,^{6,11} infiltrating the entire dermis, the subcutaneous layer and the blood vessel wall.^{6,8} The AL protein is not specific for the nodular cutaneous amyloidosis, it also exists in the primary systemic amyloidosis or the amyloidosis associated with multiple myeloma.

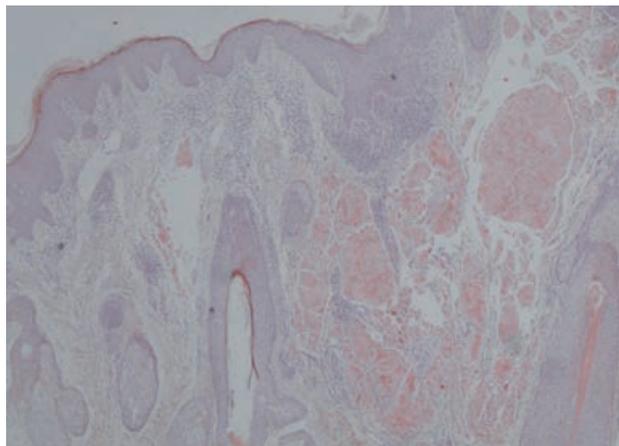
There are reports of nodular cutaneous amyloidosis associated with systemic diseases like diabetes,⁴ and autoimmune diseases, such as Sjögren's syndrome,^{2,8,12} CREST syndrome, primary biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.^{5,6,13} Other rare associations described in the literature include alcoholic cirrhosis,¹¹ atopic dermatitis^{14,15} and sarcoidosis⁷. In one of the case reports presented here the patient was diabetic.

The nodular localized cutaneous amyloidosis may manifest itself as a pinkish, or brownish, single or multiple nodes or plates, which appear most frequently in the legs, followed by the head, trunk, arms and genitals.⁵ The disease is most prevalent between the 4th and 6th decades of life without gender predominance.^{3,4,5}

There are reports of progression from nodular cutaneous amyloidosis to primary systemic amyloidosis.⁶ The risk of progression varies from 7 to 50%.^{1,3,5,6,8} Consequently, it is important to exclude underlying systemic disease and long-term clinical monitoring is recommended. There are no formal guidelines to monitor these patients.⁶ Searching for possible systemic disease is advisable and it should include: complete blood count, serum and urine protein electrophoresis, antinuclear antibodies, renal and liver function tests, 24-hour urine protein, chest radiograph, electrocardiogram, abdominal ultrasound and echocardiogram. An abdominal wall fat biopsy with Congo Red staining may also be performed.⁶ The radiolabelled serum amyloid P component scintigraphy allows multiple organ detection of amyloid deposits in vivo.⁵ In our case reports there is no current evidence of systemic disease.

There are many treatments recommended for nodular cutaneous amyloidosis (cryotherapy, dermabrasion, laser therapy and surgical excision). However, none of them proved to be consistently effective, and recurrence is frequent,^{5,6} which

Figure 2. Deposits of amyloid substance in the dermis (Congo Red staining; x40).



happened in one of the case reports presented here, one year after the complete surgical excision of the lesion.

Nodular primary localized cutaneous amyloidosis is a rare disease that can cause aesthetic and functional changes that lead patients to seek treatment, but with a benign prognosis. However, understanding how to properly diagnose and treat this condition, as well as the need for surveillance and monitoring of the patient for early detection of a possible evolution to systemic disease, or the exclusion of an underlying systemic amyloidosis, are critical in patient's prognosis.

References

1. Terushkin V, Boyd KP, Patel RR, McLellan B. Primary localized cutaneous amyloidosis. *Dermatol Online J*. 2013 Dec 16;19(12):20711.
2. Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, Hegenbart U, Ciocca O, et al. Sjögren's Syndrome and Localized Nodular Cutaneous Amyloidosis: Coincidence or a Distinct Clinical Entity? *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1992-9. doi: 10.1002/art.23617.
3. Kaltoft B, Schmidt G, Lauritzen AF, Gimsing P. Primary localized cutaneous amyloidosis – systematic review. *Dan Med J*. 2013 Nov;60(11):A4727.
4. Souza Júnior Jd, Schettini RA, Tupinambá WL, Schettini AP, Chirano CA, Massone C. Amiloidose localizada cutânea primária nodular – Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2011 Sep-Oct;86(5):987-90.
5. Luo S, Cha J, Wilkel C, Breen C, Zhou LH. The Diagnosis: Primary Localized Cutaneous Nodular Amyloidosis. *Cutis*. 2013 Jun;91(6):271, 283-4.
6. Ritchie SA, Beachkofsky T, Schreml S, Gaspari A, Hivnor CM. Primary Localized Cutaneous Nodular Amyloidosis of the Feet: A Case Report and Review of the Literature. *Cutis*. 2014 Feb;93(2):89-94.
7. Nakai N, Ozawa A, Katoh N. Nodular Primary Localized Cutaneous Amyloidosis in a Patient with Pulmonary Sarcoidosis. *Indian J Dermatol*. 2014 May;59(3):307-8. doi: 10.4103/0019-5154.131430.
8. Konopinski JC, Seyfer SJ, Robbins KL, Hsu S. A case of nodular cutaneous amyloidosis and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2013 Apr 15;19(4):10.
9. Villar M, Burgués M, Rodríguez-Peralto JL, Rivera R, Vanaclocha F. Localized Primary Cutaneous Nodular Amyloidosis in a Patient With Paraproteinemia. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Mar;103(2):161-2. doi: 10.1016/j.ad.2011.05.017. Epub 2011 Aug 31.
10. Suranagi VV, Siddramappa B, Bannur HB, Patil PV, Davangeri RS. Bullous Variant of Familial Biphasic Lichen Amyloidosis: A Unique Combination of Three Rare Presentations. *Indian J Dermatol*. 2015 Jan-Feb;60(1):105. doi: 10.4103/0019-5154.147868.
11. Ueno M, Yamamoto T, Yamanaka M, Matsunaga T. Nodular amyloidosis in a patient with liver cirrhosis. *Dermatol Online J*. 2011 Jul 15;17(7):10.
12. Brown AJ, Spicknall KE, Mutasim DF. Multiple lesions of primary cutaneous nodular amyloidosis in Sjögren syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Dec;67(6):e267-8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.05.012.
13. Summers EM, Kendrick CG. Primary Localized Cutaneous Nodular Amyloidosis and CREST Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Cutis*. 2008 Jul;82(1):55-9.
14. Chia B, Tan A, Tey HL. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun;28(6):810-3. doi: 10.1111/jdv.12144. Epub 2013 Mar 12.
15. Fujisawa T, Shu E, Ikeda T, Seishima M. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis that appeared in a patient with severe atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):312-3. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01247.x. Epub 2011 Jul 18.

Acknowledgements

We would like to thank the CEDAP (Centro de Diagnóstico Anatómo- Patológico) the release of the photograph of the pathological examination used in this article.

Infecção por *Rhodococcus* em doente imunocompetente - a propósito de um caso

Rhodococcus infection in immunocompetent patient – a case report

Susana Barbosa, Paula Felgueiras, Diana Guerra, Alfredo Pinto

Serviço de Medicina¹. Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho.

Resumo

O *Rhodococcus equi* raramente causa infecção no humano, sendo que a maioria dos casos descritos estão associados a doentes imunodeprimidos. Os autores apresentam o caso de um homem de 65 anos que foi admitido no serviço de urgência por agravamento da dispneia habitual, tosse e febre. Foi internado com o diagnóstico de sépsis com ponto de partida respiratório em pneumonia de focos múltiplos e peritonite. Medicado empiricamente com ceftriaxone, com melhoria clínica. Isolamento no líquido ascítico de *Rhodococcus* spp. Cumpriu 2 meses de antibioterapia com doxiciclina, com boa evolução clínica, analítica e radiológica. Os autores apresentam este caso dada a raridade da situação e pretendem realçar a necessidade de um elevado índice de suspeição para o diagnóstico da infecção por este agente em doentes imunocompetentes.

Palavras chave: *Rhodococcus*. Doente imunocompetente. Infecção pulmonar

Abstract

Rhodococcus equi rarely causes human infection, and most of the described cases are associated with immunosuppressed patients. The authors present a 65-year-old man who was admitted to the emergency department with worsening of dyspnea, cough and fever. He was admitted with a diagnosis of sepsis with respiratory starting point in multiple foci pneumonia and peritonitis. He was medicated empirically with ceftriaxone, with clinical improvement. Isolation in the ascites fluid of *Rhodococcus* spp. He completed two months of antibiotic treatment with doxycycline, with clinical, analytical and radiological improvement. The authors present this case due to the rarity of the situation and highlight the need for a high index of suspicion for the infection diagnosis by this agent in immunocompetent patients.

Key words: *Rhodococcus*. Immunocompetent patient. Pulmonary infection

Introdução

A doença humana por *Rhodococcus equi* (anteriormente conhecido por *Corynebacterium equi*) foi pela primeira vez descrita em 1967.¹ Até aos anos 80 foram publicados uma dezena de casos e desde então assistiu-se a um claro aumento do número sobretudo associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).²⁻⁵ Trata-se de um cocobacilo pleomórfico, gram-positivo, aeróbio, intracelular facultativo e parcialmente álcool-ácido resistente.²⁻⁴ A incidência é maior no género masculino (3:1) e na 3ª e 4ª décadas de vida.⁴⁻⁶ Os locais mais frequentes de isolamento são: pulmão, sangue, sistema nervoso central, pele e articulações.⁵ Esta bactéria tem um perfil variável de sensibilidade aos antimicrobianos e o tratamento exige antibioterapia prolongada.³⁻⁵

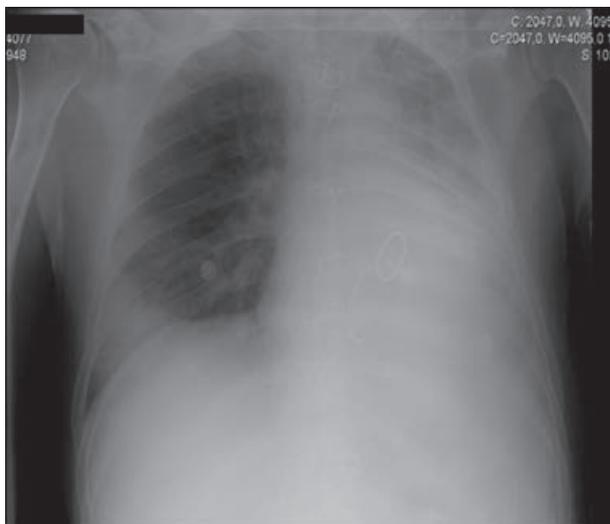
Caso clínico

Sexo masculino, 66 anos. Admitido no Serviço de Urgência por agravamento da dispneia habitual, associada a tosse e febre com 2 dias de evolução. Doente com história clínica de cardiomiopatia de etiologia valvular e isquémica com depressão severa da função sistólica do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca em classe II-III de *New York Heart Association* e adenocarcinoma do pulmão em 2002 submetido a lobectomia e radioterapia, sem evidência de recidiva até à data.

Na admissão no Serviço de Urgência estava prostrado, com FR~20cpm em repouso, TA- 115/60mmHg, FC- 75bpm. Auscultação cardíaca: rítmica; sons de prótese. Auscultação pulmonar: crepitações inspiratórias na base direita e diminuição dos sons no 1/3 inferior do hemitórax esquerdo. Abdómen: globoso, mole, depressível com sinais de ascite. Edemas bimaiores.

Dos exames complementares de diagnóstico realizados: gasimetria arterial com insuficiência respiratória hipoxémica (ph 7.4, pO₂ 66mmHg, pCO₂ 39mmHg); análises: Hb 10.4g/dL, anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com neutrofilia (12.50 x 10⁹/L), proteína C reactiva 7.6mg/dL, ureia 42mg/dl, creatinina 0,99mg/dl, AST 17UI/L, ALT 6UI/L, FA 143UI/L, GGT 158UI/L, BNP 2843pg/mL, LDH 250UI/L, proteínas totais 5.4g/dL, albumina 3.6g/dL. Radiografia de tórax (figura 1): infiltrados pulmonares bilaterais com hipotransparência dos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo compatível com derrame. Realizada toracocentese diagnóstica, com saída de líquido amarelo citrino: células 4064mm³, eritrócitos 3500mm³, leucócitos 564mm³ com predomínio de

Figura 1. Radiografia de tórax: infiltrados pulmonares bilaterais com hipotransparência dos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo compatível com derrame



Correspondência: susana_manuela_barbosa@hotmail.com

Como citar este artigo: Barbosa S, Felgueiras P, Guerra D, Pinto A. Infecção por *Rhodococcus* em doente imunocompetente - a propósito de um caso. *Galiclin* 2015; 76 (4): 173-174

Recibido: 17/10/2015; Aceptado: 25/10/2015

células mononucleadas (64%), LDH 112UI/L, proteínas 4,4g/dL. Ecografía abdominal: fígado de dimensiones normales, globoso, sem dilatación das vias biliares e baço de dimensiones normales; ascite de médio volume, sem evidência de implantes peritoneais ou massas. Realizada paracentese diagnóstica com saída de líquido turvo: células 4010mm³, eritrócitos 3400mm³, leucócitos 610mm³ com 51% de neutrófilos, albumina 2,6g/dL, LDH 116UI/L. Gradiente sero-ascítico da albumina <1,1g/dL. Diagnosticada sépsis com ponto de partida em pneumonia de focos múltiplos, ascite com peritonite e insuficiência cardíaca descompensada. Foram colhidas hemoculturas e foi iniciado empiricamente ceftriaxone 2g/dia que cumpriu durante 12 dias. Verificada melhoria clínica franca, com apirexia sustentada, descida dos parâmetros de infecção e regressão da ascite e do derrame pleural. Hemoculturas e exame bacteriológico de líquido pleural negativos e isolamento no exame bacteriológico do líquido ascítico de *Rhodococcus spp.* Serologias víricas para VIH, hepatite B e C negativas e imunoglobulinas séricas normais. Teve alta medicado com doxiciclina 100mg a cada 12h durante 2 meses, com regressão da ascite e do derrame pleural.

Discussão

A infecção humana por *Rhodococcus equi* é rara. O *Rhodococcus* existe de uma forma ubiqüitária no solo, sendo a principal via de transmissão a ingestão de partículas contaminadas e a inalação de aerossóis.³ O local mais frequentemente afectado é o pulmão, ocorrendo pneumonia em 76% dos casos e infecção extra-pulmonar em simultâneo em 18%.⁵

O *Rhodococcus* tem um perfil variável de sensibilidade aos antibióticos, sendo geralmente sensíveis aos macrólidos, rifampicina, quinolonas, aminoglicosídeos, vancomicina e imipenem.⁵ Não está estabelecida uma terapêutica standard,

mas a maioria dos autores defende que nos imunodeprimidos devem ser associados, pelo menos, 2 antibióticos com boa penetração intra-celular e nos imunocompetentes em geral será suficiente um antibiótico.⁵ A terapêutica antibiótica deve ser prolongada por um período igual ou superior a 2 meses, podendo ir até 6 meses nos imunodeprimidos.^{4,6} O prognóstico da infecção é pior nos doentes imunodeprimidos, sendo descrita uma taxa de mortalidade nos imunocompetentes de 11%.³

No caso apresentado, foi assumido que a ascite era secundária à anasarca e que houve disseminação do *Rhodococcus* a partir da pneumonia para o líquido ascítico. Verificou-se resposta clínica ao ceftriaxone instituído empiricamente e desaparecimento do derrame pleural e da ascite com a doxiciclina que cumpriu durante 2 meses.

Os autores apresentam este caso dada a raridade da situação, bem como para realçar a necessidade de um elevado índice de suspeição para o diagnóstico de infecções por agentes pouco comuns em doentes não imunodeprimidos.

Bibliografia

- Golub B, Flak G, Spink W. Lung abscess due to *Corynebacterium equi*. Report of first human infection. *Ann Intern Med* 1967;66: 1174.
- Severo L, Ritter P, Petrillo V, Dias C, Porto N. Infecção pulmonar por "Rhodococcus equi": relato dos dois primeiros casos brasileiros. *J Pneumol* 2001;27(3): 158-162.
- Nunes S, Coutinho D, Cunha I, Moreira R. Infecção disseminada por *Rhodococcus* em doente imunossuprimida. *Gaceta Clin* 2014;75(4): 188-190.
- Faria J, Simões J, Eiras E, Furtado A. Infecção pulmonar por *Rhodococcus equi* em doente VIH+. A propósito de um caso. *Gaceta Clin* 2013;74(1): 29-32.
- Slater L. Clinical features, diagnosis, therapy and prevention of *Rhodococcus equi* infections. UpToDate®, 2015.
- Esteves P, Mineiro A, Serrado M, Diniz A. *Rhodococcus equi* pneumonia in an HIV+ patient: an uncommon association. *Rev Port Pneumol* 2007;13(5): 703-9.

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_1_prepare.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.

Osteoporose masculina idiopática – Um caso clínico

Idiopathic Male osteoporosis – Case report

Inês Vidal¹, Ana Catarina Lucas¹, Pedro Ribeiro², Adriano Rodrigues³

¹Interna da Formação Específica em Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, CHUC-HG, Coimbra, Portugal

²Assistente Graduado em Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, CHUC-HG, Coimbra, Portugal

³Director de Serviço, Serviço de Medicina Interna, CHUC-HG, Coimbra, Portugal

Resumo

Doente do sexo masculino, de 49 anos, internado no Serviço de Medicina de um Hospital Central para estudo de múltiplas fracturas de costelas de origem não traumática. Apresentava uma densitometria óssea, realizada em ambulatório, com critérios de osteoporose e uma biópsia óssea de um dos locais de fractura que revelava apenas processo cicatricial. O estudo etiológico realizado não permitiu identificar uma causa para a osteoporose, estabelecendo-se o diagnóstico de osteoporose masculina idiopática, e iniciando-se terapêutica anti-reabsortiva.

A osteoporose masculina idiopática normalmente ocorre em homens de meia-idade que se apresentam com fractura ou dor lombar de causa não traumática e nos quais não se encontra uma etiologia que o justifique.

Palabras clave: Osteoporosis. Idiopática. Hombre. Fractura.

Abstract

Male patient, 49 years old, was admitted to study multiple fractures of ribs, of nontraumatic origin. He had a bone densitometry performed on an outpatient basis with osteoporosis criteria, and a bone biopsy of the fracture site that revealed only healing process. The etiologic study not identified a cause for osteoporosis, establishing the diagnosis of idiopathic male osteoporosis and starting up anti-reabsorptive therapy.

Idiopathic male osteoporosis usually occurs in middle-aged men who present with fractures or back pain from non-traumatic causes and which is not an etiology that justifies.

Key words: Osteoporosis. Idiopathic. Man. Fracture

Introdução

A osteoporose é uma doença silenciosa que se caracteriza por baixa massa óssea com disrupção arquitectural e fragilidade óssea, resultando num maior risco de fractura.^{1,2} Apesar de mais frequente no sexo feminino, os homens também são afectados.^{2,3} Estudos epidemiológicos mostram que a etiologia no homem pode ser identificada em 40 – 60% dos casos, sendo os restantes designados por osteoporose idiopática.⁴⁻⁶

A osteoporose masculina idiopática normalmente ocorre em homens de meia-idade que se apresentam com fractura ou dor lombar de causa não traumática e sem alterações laboratoriais.^{3,4} Se seguirmos os critérios da OMS, a prevalência da osteoporose masculina é de cerca de 4.15%. O custo financeiro associado à osteoporose masculina foi de quase 11,6 bilhões de euros na União Europeia. Projeções sugerem que o número total de fraturas aumentará em 34% até 2025, atingindo quase 1,6 milhões de casos por ano, correspondendo a um custo total de cerca de 15,5 bilhões de euros.⁷

O presente caso clínico pretende recordar a existência desta entidade que, apesar de pouco estudada, está presente em cerca de 50% dos homens com osteoporose. É importante realizar um estudo detalhado para excluir causas identificáveis e muitas vezes reversíveis de osteoporose no homem, estabelecer o diagnóstico e iniciar terapêutica adequada de forma a limitar a sua progressão.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 49 anos, internado electivamente no Serviço de Medicina de um Hospital Central para

estudo de múltiplas fracturas de costelas de etiologia não traumática. Trata-se de um indivíduo previamente saudável, sem patologias conhecidas, sem medicação crónica e sem antecedentes familiares de relevo. Negava hábitos tabágicos e etílicos.

O doente apresentava uma densitometria óssea, realizada em ambulatório, com critérios de osteoporose (Score T = -2.8) e uma biópsia óssea de um dos locais de fractura que revelava apenas um processo cicatricial.

No internamento, foi realizado estudo etiológico abrangente (Tabela 1), de forma a excluir causas secundárias de osteo-

Tabela 1. Exames analíticos para estudo etiológico de osteoporose no homem

Exames básicos	Exames específicos em casos particulares
Hemograma com leucograma	Marcadores de formação e reabsorção óssea
Função renal	Hormonas – testosterona, estradiol, prolactina, progesterona, PTH, cortisol, osteocalcina, IGF-1, função tiroideia
Ionograma	Cortisol livre na urina de 24h
Fosfatase alcalina	Triptase sérica
Função hepática	HbA1c
Electroforese das proteínas séricas e urinárias	25-hidroxivitamina-D
Cálcio na urina das 24h	SACE
Estudo auto-imune – Ac anti-transglutaminase, para excluir doença celíaca, Ac anti-tiroideus	

porose. Realizou hemograma, velocidade de sedimentação, função renal, ionograma com cálcio sérico, e fosfatase alcalina, apresentando todos os valores dentro dos parâmetros da normalidade. Realizou ainda electroforese das proteínas séricas que não revelou alterações, estudo auto-imune (incluindo SACE, Ac anti-tiroideus, Ac anti-TPO, Ac anti-TG) que foi negativo, e estudo hormonal, com doseamento de estradiol, prolactina, progesterona, testosterona total, cortisol, PTH, osteocalcina, IGF-I, TSH, T3 e T4 livres, com todos os valores dentro do intervalo de normalidade. Completou-se o estudo com determinação da hemoglobina glicosilada que era de 5.4% e determinação dos marcadores tumorais (CEA, CA 19.9, PSA, CYFRA, Neuroenolase específica, alfa-fetoproteína e beta2 microglobulina) que foram negativos. Estabeleceu-se então o diagnóstico de osteoporose masculina idiopática, um diagnóstico de exclusão.

Como terapêutica, fez toma única de pamidronato e iniciou calcitriol durante o internamento. À data da alta, foi recomendada uma alimentação rica em cálcio e foi medicado com alendronato semanal.

Após 3 anos com esta terapêutica não voltou a apresentar fracturas.

Discussão

No homem, tal como na mulher, a incidência de fracturas osteoporóticas aumenta com a idade, mas começa, comparativamente, cerca de dez anos mais tarde.^{4,1-3}

A densidade mineral óssea nos homens aumenta de forma marcada durante a puberdade em resposta à produção aumentada de esteróides sexuais.³⁻⁵ A idade com que se atinge a puberdade e situações patológicas como o hipogonadismo hipogonadotrófico são questões relevantes para determinar o risco de osteoporose.^{1,3}

Em termos hormonais, tanto os esteróides sexuais, como a PTH e o factor de crescimento insulina-like (IGF) são importantes para o estabelecimento e manutenção da massa óssea.¹ Estudos concluíram que o estrogénio é o esteróide sexual major na regulação da reabsorção óssea, enquanto tanto o estrogénio como a testosterona são importantes para a formação óssea.^{1,4}

A OMS define osteoporose como score T < -2.5 em homens com mais de 65 anos. Entre os 50 e os 65 anos, para além de um score T < -2.5 será necessário existir um ou mais factores de risco para fractura para se estabelecer o diagnóstico de osteoporose.^{2,4}

A prevalência de osteoporose no sexo masculino é de 4-6% acima dos 50 anos, com 33-47% dos homens a preencher critérios de osteopenia.² 30% das fracturas da anca ocorrem em homens e têm duas vezes maior mortalidade que as mulheres, durante o primeiro ano.^{2,3,5} Não existem manifestações da doença até haver fractura e cerca de 80% das fracturas são assintomáticas. O diagnóstico no homem é feito quase sempre durante avaliação para estudo de fractura não traumática, sendo pouco frequente no homem a medição da densidade óssea por rotina.^{3,4} A osteoporose pode

dever-se directamente à fisiopatologia da doença, como no hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primário ou na doença de Cushing, pelo efeito deletério no osso do excesso de hormona tiroideia, PTH e glicocorticóides, respectivamente. Pode também ser um epifenómeno ligado indirectamente à patologia, como na doença neurológica que requer imobilização ou nas síndromes malabsortivas com consequente hiperparatiroidismo secundário. Pode ainda resultar do tratamento de certas patologias, como no caso da osteoporose induzida por glicocorticóides ou no tratamento do cancro da próstata com análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH). Na *Tabela 2* estão listadas as causas secundárias de osteoporose masculina.^{4,1,3,6}

Cerca de 2-3% dos homens com osteoporose masculina idiopática têm história de puberdade tardia, o que pode ser um precursor desta entidade. O défice de estrogénios tam-

Tabela 2. Causas secundárias de osteoporose

Medicação com glicocorticóides
Doenças endócrinas <ul style="list-style-type: none"> - Hipogonadismo (+++) - Síndrome de Cushing - Hiperparatiroidismo - DM tipo 1
Outros medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> - Imunossuppressores (+++) - Anticonvulsivantes - ISRS - Glitazonas - Análogos GnRH - Heparina
Abuso álcool
Tabagismo
Doenças Gastrointestinais <ul style="list-style-type: none"> - Pós- gastrectomia - Doença celíaca - Pós-cirurgia bariátrica - Síndromes malabsortivas - Doença inflamatória intestinal - Cirrose Biliar primária
DPOC e asma
Artrite Reumatóide
Anemia perniciosa
Hiperhomocisteinémia
Doenças neoplásicas
Fibrose quística
Imobilização
Insuficiência renal
Homocisteinúria
Hemocromatose
Hipercalciúria
Mastocitose sistémica

bém pode ser responsável por alguns casos de osteoporose não explicada em alguns homens.^{4,6}

A avaliação clínica, densitométrica, analítica e radiográfica na osteoporose masculina tem como objectivo excluir diagnósticos diferenciais possíveis, excluir causas de osteoporose secundária que possam exigir terapêuticas específicas, e estimar o risco de fractura – um elemento fundamental no processo de decisão terapêutica.³

O estudo da densidade óssea só deverá ser realizado se houver manifestações clínicas de baixa massa óssea, como no caso de existir um RX sugestivo de osteopenia, fracturas espontâneas, perda de altura ou factores de risco para fractura.^{3,4} O estudo laboratorial pode contribuir para o diagnóstico diferencial com mieloma múltiplo e osteomalacia, bem como para excluir causas secundárias de osteoporose. Na *Tabela 1* estão listados os exames analíticos essenciais para estudo etiológico de osteoporose no homem.⁴ Raramente é necessária a realização de biópsia óssea.³

Uma das questões fundamentais na osteoporose masculina é o facto de apenas uma pequena percentagem dos homens com osteoporose receber tratamento específico – 4.5% VS 27% das mulheres.^{3,4} É por isso fundamental estar alerta que esta patologia existe também no sexo masculino, estando até associada a uma taxa de mortalidade mais elevada, para estabelecer o diagnóstico precocemente, de forma a reverter a sua progressão. O tratamento a aplicar deverá ser ponderado caso a caso, mas é semelhante ao utilizado no sexo feminino. Devem ser recomendadas medidas gerais como prática de exercício físico, exposição solar moderada, dieta equilibrada, suplementação com cálcio oral (1200 a 1500 mg) e eliminar o álcool e o tabaco. O tratamento farmacológico visa aumentar a formação óssea, como a PTH ou o ranelato de estrôncio, ou reduzir a reabsorção óssea, como a calcitonina, raloxifeno, testosterona, associação de cálcio com vitamina D ou os bifosfonatos.^{3,4}

Tabela 3. Exames analíticos para estudo etiológico de osteoporose no homem

Exames básicos	Exames específicos em casos particulares
Hemograma com leucograma	Marcadores de formação e reabsorção óssea
Função renal	Hormonas – testosterona, estradiol, prolactina, progesterona, PTH, cortisol, osteocalcina, IGF-1, função tiroideia
Ionograma	Cortisol livre na urina de 24h
Fosfatase alcalina	Triptase sérica
Função hepática	HbA1c
Electroforese das proteínas séricas e urinárias	25-hidroxivitamina-D
Cálcio na urina das 24h	SACE
Estudo auto-imune – Ac anti-transglutaminase, para excluir doença celíaca, Ac anti-tiroideus	

Referências

- Ostertag, A., et al., A case-control study of fractures in men with idiopathic osteoporosis: Fractures are associated with older age and low cortical bone density. *Bone*, 2013. 52(1): p. 48-55.
- Gielen, E., et al., Osteoporosis in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 25(2): p. 321-335.
- Kaufman, J.M. and S. Goemaere, Osteoporosis in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 22(5): p. 787-812.
- Luigi Gennari, J.P.B., Idiopathic Osteoporosis in Men. *Curr Osteopos Rep*, 2013. 11: p. 13.
- Herrera, A., Male osteoporosis: A review. *World Orthop*, 2012. 3(12): p. 12.
- Laroche, M., Pattern of bone mineral density in idiopathic male osteoporosis. *Rheumatology International*, 2012. 32(10): p. 3093-3096.
- International Osteoporosis Foundation, disponível em http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report-PT_BR.pdf

Severe neuropsychiatric symptoms due to vitamin b12 deficiency: a case of pernicious anemia or metformin use?

Joana Urbano^{1,2}; Ana Catarina Fernandes³; Pestana Ferreira^{1,2}; Joana Pimenta^{1,2}

¹ Internal Medicine Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal. ² University of Porto Medical School, Porto, Portugal

³ Medical Oncology Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Abstract

Pernicious anemia is the leading cause of vitamin B12 deficiency and requires an early diagnose and proper treatment since it is a reversible form of acute psychosis and demyelinating nervous system disease ¹. Less frequently, metformin therapy, especially on high doses and for long time treatment, can also cause vitamin B12 deficit, but the coexistence of anemia and neuropsychiatric symptoms is rarely seen.

We describe a case of a 49-year-old adult patient with type 2 diabetes medicated with 850 mg of metformin per day, which presented a clinical scenario of severe vitamin B12 deficiency with associated pancytopenia, postero-lateral demyelination of spinal cord and acute psychosis. The investigation was initially negative for pernicious anemia, as upper endoscopy and autoantibodies against intrinsic factor and parietal cells were negative. After excluding other causes, and because serious vitamin B12 deficiency associated with metformin is less frequent in patients with short treatment duration and low daily doses, suspicion of pernicious anemia was maintained. Six months after being discharged, he repeated upper endoscopy with biopsy, which revealed atrophic gastritis and blood autoantibodies became positive. He recovered completely from the neuropsychiatric and hematological dysfunctions with parenteric vitamin B12 treatment. There are several uncommon aspects about this report, namely the severity of the clinical presentation, with serious multiorgan failure. Besides, it is also uncommon that a significant neuropsychiatric impairment coexist with profound bone marrow suppression ². Also of note is the importance of a great level of suspicion concerning pernicious anemia, since autoantibodies and upper endoscopy can be negative, especially on early phases ¹.

KEYWORDS: Megaloblastic anemia. Metformin. Neuropathy. Pernicious anemia. Psychosis. Vitamin B12.

Introduction

Pernicious anemia is a common cause of cyanocobalamin deficiency, which is characterized by an atrophy of all layers of gastric body and fundus, causing intrinsic factor deficit and subsequently impaired absorption of cyanocobalamin. Diagnosis is generally made by upper endoscopy. Autoantibodies against intrinsic factor and parietal cells have a sensibility of 50% and 80%, respectively ¹.

Metformin can also decrease blood cyanocobalamin concentration by 14 to 30% and it happens in about 6 to 30% of patients treated with the drug, according to the literature ³. The mechanism consists of inhibition of cyanocobalamin-intrinsic factor complex absorption, a calcium-dependent step, so that it can be treated with calcium supplementation ⁴. However, metformin rarely causes megaloblastic anemia, unless administered in high doses and for long time of treatment ³.

When symptomatic, cyanocobalamin deficiency usually results in hematological and neurological signs and symptoms.

It causes megaloblastic anemia and, less commonly, hemolysis with pancytopenia. Neurological attainment usually consists of a sub-acute combined degeneration of the spinal cord with demyelination of the dorsal column, causing both motor and sensory deficits. Neuropsychiatric manifestations can also present with emotional lability, mania, paranoia, delusions, amnesia and psychosis ¹.

Clinical case

A 49-year-old man, without any psychiatric history, was admitted to the emergency department of our institution with a severe acute psychosis, agitated, with persecutory delirium, auditory hallucinations and both auto and hetero aggressiveness. He completed 4 years of the primary school. He was a carpenter, but had been unemployed for the last 4 years. His past medical history included type 2 diabetes mellitus diagnosed 3 years before and medicated with 850mg of metformin per day since that. He had good glycemic control and no target organ damage. He had also arterial hypertension stage 1, with good blood pressure control with olmesartan 20mg plus hydrochlorothiazide 12.5mg per day; active smoking habits; and no history of regular alcohol consumption. Almost one year before, his blood tests documented a mild macrocytic anemia (hemoglobin (Hb) 12.5g/dL; mean corpuscular volume (MCV) 113.1fL) without any symptom. His wife noticed that in the last 4 months he became asthenic, prostrated and was losing weight. He seemed sad and anedonic. His state worsened on the last week before emergency department admission, becoming more worried and anxious, crying without reason, having almost total insomnia and anorexia. One day she caught him spying a group of masons at the garage, agitated, aggressive, speaking to himself a lot of delirious ideas, scared of being chased by them, and saying they were planning to kill him. She called the emergency line and he was brought to our emergency department. Laboratory blood samples revealed a pancytopenia, with much worse macrocytic anemia (Hb 10.1g/dL, MCV 110.4fL), white blood count of $3.96 \times 10^9/L$, and platelet count of $161 \times 10^9/L$ (normal values: $180-500 \times 10^9/L$). Toxicology screening (alcohol and drugs) was negative. Cerebral computed tomography revealed no lesions, namely vascular or other occupying space lesions. He was then admitted to psychiatric ward with the diagnosis of major depression with psychotic symptoms.

The first few days after his admission, constitutional symptoms worsened and hemoglobin dropped even further. Doctors documented neurologic deterioration and inability for walking and standing. Physical exam revealed a severe ataxic gate with positive Romberg sign, bilateral lower limb weakness, and hyperesthetic sensations, as well as weak rotulian and absent aquilian reflexes. Patient complained about paresthesia of distal 2/3 of his legs and feet and he developed urinary incontinence. He was disoriented, with slowed speech, memory disturbance and impaired mathema-

tic calculation. He pointed 18 on minimal state examination, corresponding to cognitive impairment (table 1 on the left). Electroencephalogram and cerebral and spinal magnetic resonance revealed no alterations and syphilis serology was negative. Laboratory reevaluation at this time showed an even worse macrocytic anemia (with a nadir of Hb of 8.5g/dL, MCV 112.3fL), neutropenia ($1.66 \times 10^9/L$) and thrombocytopenia ($149 \times 10^9/L$). Lactic dehydrogenase was slightly increased to 242U/L (normal values: 135-225U/L). Folic acid blood levels were normal but cyanocobalamin was undetectable. He was finally diagnosed with severe cyanocobalamin deficiency with associated pancytopenia (predominantly megaloblastic anemia), postero-lateral demyelination of spinal cord and acute psychosis. He started treatment with intramuscular cyanocobalamin 1 mg per day and folic acid 5 mg per day. Inadequate cyanocobalamin ingestion as well as causes of impaired gastric absorption such as previous surgeries or certain medications were excluded as causes of the deficiency. An upper endoscopy revealed no alterations suggesting atrophic gastritis and blood auto-antibodies against intrinsic factor and parietal cells were negative. Human immunodeficiency virus infection, celiac disease and drugs causing impaired intestinal absorption of cyanocobalamin were excluded. At that point we thought that metformin could be the cause of diminished B12 vitamin absorption.

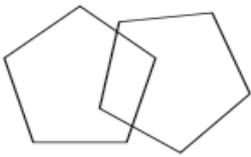
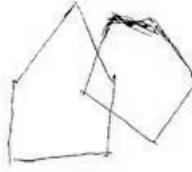
As psychosis resolved and patient gained insight for his delirium, he was discharged to be followed on ambulatory clinics, maintaining parenteral treatment with cyanocobalamin on a monthly basis. On following months constitutional symptoms have improved as well as muscular weakness and gait instability. Cognitive impairment has almost resolved, and 5 months later the patient scored 29 points on minimal state examination (table 1 on the right). Paresthesia of inferior limbs resolved only after 8 months of treatment. Six months after being discharged, he repeated upper endoscopy with biopsy, which revealed atrophic gastritis and blood antibodies against intrinsic factor and parietal cells became positive.

Discussion

We have described a case of an adult with severe vitamin B12 deficiency due to pernicious anemia, with associated pancytopenia, postero-lateral demyelination of spinal cord and acute psychosis. However, the cause of the deficit wasn't evident from the beginning. The fact that he was medicated with metformin, a drug known to interfere with vitamin B12 absorption, was a confounder factor during the etiology investigation.

Metformin is the drug of choice in the treatment of type 2 diabetes. The earliest studies on metformin and B12 deficiency were published in 1972. The prevalence of B12 deficiency in secondary care type 2 diabetes patients using metformin was estimated between 6 to 30% but prevalence of anemia and neuropathy are generally not reported. Therefore, standard screening and/or supplementation of vitamin B12 in metformin treated type 2 diabetes pa-

Table 1. Minimal state examination at patient admission and after 5 months of treatment

Minimal State Examination	Evaluation at admission	Evaluation after 5 months of treatment
1. ORIENTATION		
What year is it?	0	1
What month is it?	1	1
What day of the month is it?	0	1
What day of the week is it?	1	1
What season is it?	0	1
In which country are we?	1	1
In which district are we?	1	1
In which town are we?	1	1
In which building are we?	1	1
In which floor are we?	0	1
2. REGISTRATION		
Pear	1	1
Cat	1	1
Ball	1	1
3. ATTENTION AND CALCULATION		
Subtract 100 - 7	0	1
Minus 7	0	1
Minus 7	0	1
Minus 7	0	1
Minus 7	0	1
4. RECALL		
Pear	1	1
Cat	0	1
Ball	0	0
5. NAMING		
Watch	1	1
Pencil	1	1
6. REPEATING		
"No ifs, ands or buts."	1	1
7. FOLLOW A 3-STAGE COMMAND		
Take a paper in your hand	1	1
Fold it in half	1	1
And put it on the floor.	1	1
8. READ AND OBEY		
"Close your eyes."	1	1
9. WRITE A SENTENCE		
	1	1
10. COPY THE DESIGN SHOWN		
	0	1
		
		
TOTAL	18	29

tients is not established⁵. Besides, it takes over a year of negative vitamin B12 balance caused by subnormal vitamin B12 absorption to result in the elimination of nerve and blood vitamin B12 stores. A state of severe B12 deficiency, as a consequence of prolonged metformin administration, may result in peripheral nerve damage, a potentially reversible etiology. This may be confused with peripheral neuropathy of diabetes, a clinical scenario that could lead to permanent nerve loss⁶.

However, other authors defend that, although current guidelines make no recommendations on the detection and prevention of vitamin B12 deficiency during treatment with metformin, routine assessment of vitamin B12 levels during long term treatment should be done⁴. Sánchez *et al.* propose that daily use of 3 or more tablets of 850 mg of metformin is significantly associated with low plasmatic vitamin B12 levels, independently of sex, age, alcohol consumption or use of H2 antagonist/proton pump inhibitors⁷.

Another important aspect is that not all of low plasma B12 vitamin levels mean "deficiency" as well as not all of high plasma B12 levels mean "sufficiency." In suspected cases, a combined assay of holotranscobalamin (active B12) and the metabolic marker, methylmalonic acid, can identify the deficit. When B12 vitamin is internalized and is able to maintain the B12-dependent intercellular enzyme activities (methionine synthase and methylmalonyl-CoA mutase), plasma total homocysteine and methylmalonic acid will be within the reference range. Patients taking metformin have lower serum B12 and holotranscobalamin but comparable metabolic markers, namely homocysteine and methylmalonic acid⁸.

In our particular patient, it seemed unlikely that such markedly reduced cyanocobalamin levels could be due only to the use of such a low metformin dose of 850 mg/day. In fact, vitamin B12 deficiency occurs more frequently in patients with longer duration of metformin use and in those taking larger daily doses⁹. Therefore, it was important that other etiologies were actively investigated and excluded, namely malnutrition and causes of impaired absorption.

This report describes a case of severe depletion of vitamin B12 on a 49-year-old adult, which is not the characteristic age group of cyanocobalamin deficiency. In fact, elderly patients are a special population at risk for this deficit due to several conditions as high prevalence of gastrointestinal diseases and polymedication, namely with antacids and antiepileptics that can interfere with vitamin B12 absorption.¹⁰ Children can also exhibit cyanocobalamin deficiency due to insufficient nutritional support, as is the case of offspring of strict vegetarian mothers with B12 deficit during pregnancy. The deficiency becomes rapidly symptomatic within months because children storage is too limited. Consequences are mainly hematological and neurological, with progressive encephalopathy¹¹.

At last, we had to search for another common cause of cyanocobalamin deficiency, pernicious anemia. It consists of an autoimmune gastritis that results from the destruction of

gastric parietal cells, leading to the absence of intrinsic factor to bind ingested B12 vitamin. It is not known yet whether or not *Helicobacter pylori* plays a causative role in this process. Despite being more frequent among patients between 70 and 80 years¹, it can affect all age groups. Noteworthy, the degree of bone marrow suppression is typically inversely related to both the presence and severity of neurological involvement². We describe an unusual case of a patient with severe vitamin B12 deficiency together with profound hematological dysfunctions and florid neuropsychiatric impairment. The severity of multiorganic attainment, the difficulty in finding the cause of the deficit and the excellent response to treatment make this clinical case rare and remarkable.

Conclusion

The coexistence of significant anemia and neurological deficits caused by severe vitamin B12 deficiency is thought to be rare². In fact, the severity of the clinical presentation, with serious multiorganic failure that responded well to treatment makes this case a rare report of vitamin B12 deficiency. We also highlight the importance of an early diagnosis and treatment because full recovery of neurological deficits is dependent on their extent and duration¹. This report also stresses the importance of a great level of suspicion concerning pernicious anemia as the cause of vitamin B12 deficiency, since autoantibodies and upper endoscopy can be negative, particularly on early phases¹. At least, it is also of note the fact that metformin use could have contributed to the final vitamin B12 deficit.

Bibliography

1. Stabler S. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
2. Rannelli L, Watterson R, Rupang P, Leung A. Vitamin B12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:277.
3. Mazokopakis E, Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97:359-67.
4. Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
5. Groot-Kamphuis D, van Dijk P, Groenier K, Houweling S, Bilo H, Kleefstra N. Vitamin B 12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 2013;71:386-90.
6. Bauman W, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen A, Herbert V. Increased Intake of Calcium Reverses Vitamin B12 Malabsorption Induced by Metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-31
7. Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp* 2014;29:1394-400.
8. Obeid R. Metformin Causing Vitamin B12 Deficiency: A Guilty Verdict Without Sufficient Evidence. *Diabetes Care* 2014;37:e22-e3.
9. Sun-Hye K, Ki-Ho S, Kyung-Do H, Yong-Moon P, Seung-Hyun K, Hye-Soo K, et al. Association of Vitamin B12 Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes. *J Korean Med Sci* 2014;29:965-72.
10. Torio I, Bagny A, Caballero M, Jiménez-Arriero M, Rodríguez-Jiménez R. Psicosis por déficit de vitamina B12 en un paciente de edad avanzada. *Rev Neurol* 2014;59:45-7.
11. Gutiérrez-Aguilar G, Abenia-Usón P, García-Cazorla A, Vilaseca M, Campistol J. Encefalopatía con aciduria metilmalónica y homocistinuria secundaria a un déficit de aporte exógeno de vitamina B12. *Rev Neurol* 2005;40:605-8.

Aortic impairment in giant-cell arteritis and life-threatening risks

Description

72 years old female, totally independent, with previous diagnosis of temporal arteritis¹ and major cardiac surgery (aortic mechanical valve substitution and dacron graft of the ascending aorta), under treatment with prednisolone and warfarine, was admitted to the Internal Medicine ward due to an hypertensive crisis with chest pain.

Excluded an acute coronary syndrome, the patient has undergone a pulmonary CT scan which revealed a marginal thrombus, without entering flap, just below the left subclavian artery, suggestive of an atheromatous ulceration.² Due to her previous comorbidities, she was also submitted to a positron emission tomography which suggested inflammatory impairment of the ascending, arch and descending aorta (figure 1), as well as the left carotid artery (figure 2).

Standard prednisolone and high doses of statin were implemented and the patient kept her normal life activities.

Four months later, she was readmitted with fever, myalgia and erratic behaviour. Led by an abnormal cardiac auscultation, transthoracic echocardiogram revealed signs of infective endocarditis related to a severe paraprosthetic leak complicated with abscess. Becoming less capable, another major cardiac surgery was weighted, but because the unfavourable risk/benefit ratio only antibiotherapy (aminoglycoside) was implemented.

The patient progressed to a stage of total dependency, leading to the necessity of a permanent nursing facility and, less than a year from her first admission, developed two severe infection, culminating into a fatal nosocomial pneumonia.

Previous information from her cardiac surgery were not available, but one can relate giant-cell arteritis with and aortic aneurism.³

Learning points

1. Giant cell arteritis is not limited to the temporal arteries
2. Because many differential diagnosis are limited to histopathologic analysis, a high index of clinical suspicion is mandatory
3. Corticotherapy is imperative, but, regarding risks and benefits, shouldn't be implemented without a full assessment

References

1. Bhaskar Dasgupta on behalf of the Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Diagnosis and management of giant cell arteritis – Concise guidance to good practice series. Royal College of Physicians 2010.
2. Neshor G. Autoimmune Aspects of Giant Cell Arteritis. IMAJ 2014; 16: 454-455.
3. Pak M, Ito S, Tekda M, Watanabe N, Sato H, Ito S et al. A Case of Ascending Aortic Dissection and Rupture Caused by Giant Cell Arteritis. Int Heart J 2014; 55: 555-559.

Diagnóstico: Aortic impairment in giant-cell arteritis

Bernardo Cunha, Sónia Moreira

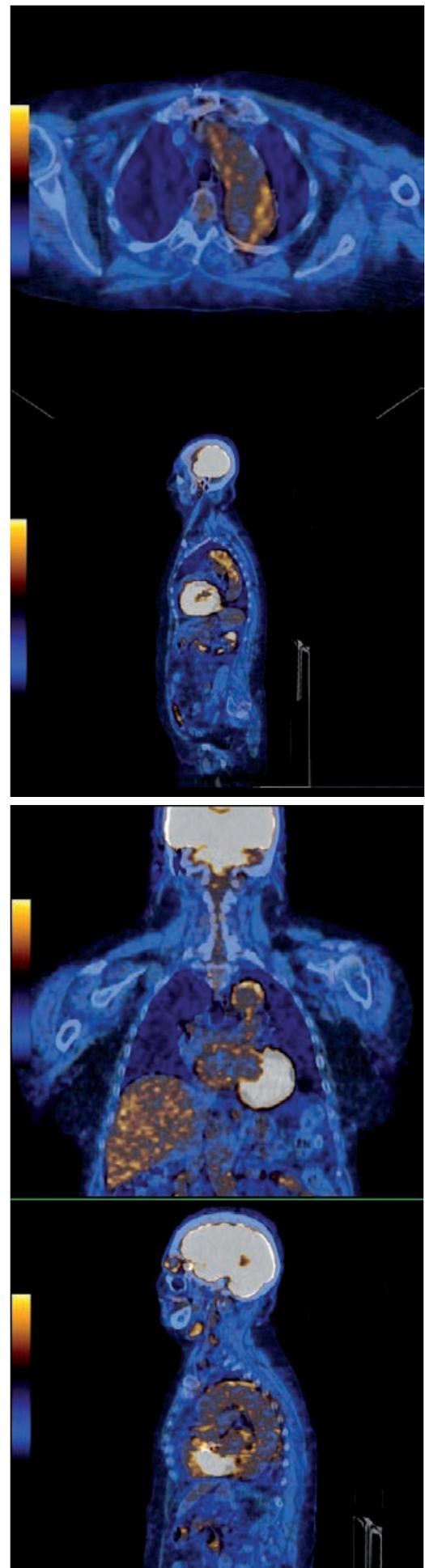
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Medicina Interna

Correspondencia: joabernardo@gmail.com

Como citar este artículo: Cunha B, Moreira S

Aortic impairment in giant-cell arteritis and life-threatening risks. Galicia Clin 2015; 76 (4): 181

Recibido: 10/08/2015; Aceptado: 16/09/2015



Linfoma angioimunoblástico de células T

Angioimmunoblastic T cell lymphoma

Os linfomas de células T periféricos (LCTP) constituem um grupo heterogêneo de neoplasias correspondente a menos de 15% de todos os linfomas não Hodgkin (NH).¹ O linfoma angioimunoblástico de células T (LAIT) é um subtipo de LCTP com características clínicas, patológicas e imunofenotípicas particulares, cujo diagnóstico pode ser desafiador e que acarreta um mau prognóstico.²⁻⁴

Apresenta-se o caso de um homem, 93 anos, sem antecedentes patológicos de relevo, internado por febre e anorexia com um mês de evolução sem alívio com antipiréticos ou antibioterapia empírica. Negava outra sintomatologia. Ao exame físico apresentava-se febril, hemodinamicamente estável, eupneico, sem sinais de dificuldade respiratória. Objetivada palidez, desidratação, adenopatias periféricas generalizadas e erupção cutânea no tórax. Auscultação sem alterações, abdômen indolor, com esplenomegalia e sem massas palpáveis. Analiticamente destacava-se pancitopenia (hemoglobina 9.9 g/dL, plaquetas 10500/uL, linfócitos 550/uL), elevação da lactato desidrogenase láctica (729 U/L), da velocidade de sedimentação (71 mm/h) e da proteína C reativa (10,97 mg/dL), hipoalbuminemia, eletroforese proteínas séricas normal. Cumpru antibioterapia empírica de largo espectro suspensa após resultados negativos do rastreio séptico. A biópsia de gânglio linfático axilar revelou: supressão completa da sua arquitetura por processo linfoproliferativo NH com extensão focal aos tecidos extracapsulares ganglionares (Figura 1); estudo imunohistoquímico com marcação da população linfóide para CD3, CD5, CD10 e Ki67, marcação de raras células linfóides para CD20 e CD79a e marcação de rede peri-vascular de células foliculares dendríticas para CD21: achados compatíveis com LAIT (Figura 2).³⁻⁵ Iniciou 40 mg de prednisona por dia com melhoria clínica e analítica sendo orientado para Hematologia. Contudo o doente recusou ser submetido a qualquer procedimento invasivo, decidindo-se manter a corticoterapia. O doente faleceu meses depois.

Este caso alerta para uma patologia agressiva e pouco frequente e para a necessidade constante de respeitar a decisão de cada doente, assegurando que este esteja devidamente informado das consequências dos seus atos.

The peripheral T cell lymphomas (PTCL) are a heterogeneous group of neoplasms corresponding to less than 15% of all non-Hodgkin (NH) lymphomas.¹ Angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) is a PTCL subtype with particular clinical, pathological and immunophenotypical features, whose diagnosis can be challenging and that carries a poor prognosis.²⁻⁴

We report a case of a 93-years-old man, without relevant past medical history, admitted with fever and anorexia with a month of evolution without relief with antipyretics or empirical antibiotics. He denied other symptoms. At physical examination he was feverish, hemodynamically stable, eupneic, without respiratory distress signals. Objectified pallor, dehydration, generalized peripheral lymphadenopathy and rash on the chest. The auscultation hadn't alterations and the abdomen was painless, with splenomegaly and no palpable masses. Analytically we highlight: pancytopenia (hemoglobin 9.9g/dL, platelets 10500/uL, 550 lymphocytes/uL); elevated lactate dehydrogenase lactate (729 U/L), sedimentation rate (71 mm/h) and C-reactive protein (10,97 mg/dL); hypoalbuminemia and a normal serum protein electrophoresis. He was under broad spectrum empirical antibiotic that were suspended after negative results of septic screening. The biopsy of axillary lymph node revealed: complete

Figura 1. Imagem histológica de biópsia do gânglio linfático HE 10x: desarranjo arquitetural por processo linfoproliferativo com extensão focal aos tecidos extracapsulares ganglionares de composição celular polimorfa, acompanhada de rede vascular capilar arborescente e predomínio de pequenas células linfóides de citoplasma clarificado com diversas células linfóides de aspeto ativado disperso.

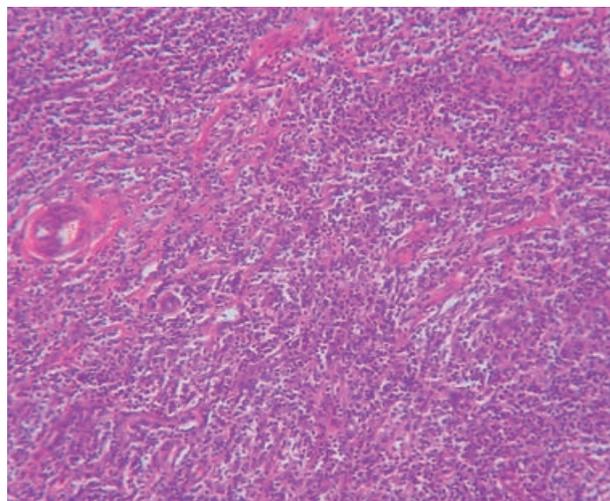
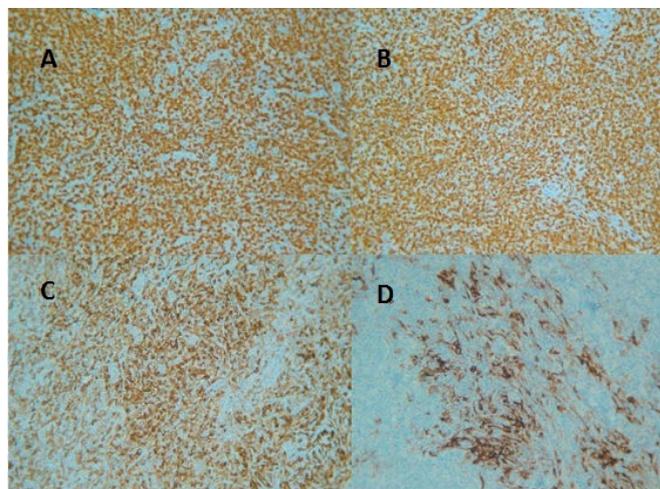


Figura 2. Marcação imunohistoquímica compatível com linfoma angioimunoblástico de células T: A-marcação para CD3, B-marcação para CD5, C-marcação para CD10, D-marcação para CD21



effacement of its architecture by NH lymphoproliferative process with focal extension to extracapsular lymphatic tissue (Figure 1); immunohistochemistry study with lymphoid population staining for CD3, CD5, CD10 and Ki67, rare lymphoid cells staining for CD20 and CD79a, and CD21 staining for peri-vascular network of follicular dendritic cells: findings consistent with AITL (Figure 2).³⁻⁵ He started 40 mg of prednisolone daily with clinical and analytical improvement with orientation to Hematology. However the patient refused to undergo any invasive procedure, deciding to keep steroids. The patient died months later. This case alert for an uncommon aggressive disease and the constant need to respect the decision of each patient, ensuring that he is properly informed of the consequences of their actions.

Bibliografía

- 1 Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:1255-1264.
- 2 Pircher A, Verdorfer I, Brunner A, Hopfinger G, Steurer M. Paraneoplastic Phenomena and Diagnostic Challenges in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma (AITL): Report of Two Cases and Review of the Literature. *In Vivo* 2014;28(3):327-332.
- 3 Feller AC, Griesser H, Schilling CV, Wacker HH, Dallenbach F, Bartels H, et al. Clonal gene rearrangement patterns correlate with immunophenotype and clinical parameters in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Am J Pathol* 1988; 133:549-556.
- 4 Mourad N, Mounier N, Brière J, Raffoux E, Delmer A, Feller A, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008;111:4463-4470.
- 5 Attygalle A, Al-Jehani R, Diss TC, Munson P, Liu H, Du MQ, et al. Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. *Blood* 2002;99:627-633.

Diagnóstico:

Linfoma angioimunoblástico de células T

Cátia Pereira¹, Nuno Tavares²

¹ Interna complementar de Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Nordeste - Unidade Hospitalar de Bragança

² Interno complementar de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de São João Serviço de Medicina Interna da Unidade Local de Saúde do Nordeste - Unidade Hospitalar de Bragança

Correspondencia: cmlpmed@gmail.com

Como citar este artigo: Pereira C, Tavares N. Linfoma angioimunoblástico de células T. *Galícia Clin* 2015; 76 (4): 182-183

Recibido: 07/07/2015; Aceptado: 04/09/2015

Artrite Mutilante

Arthritis mutilans

Os autores apresentam um caso clínico de um doente do sexo feminino, 49 anos de idade, com antecedentes de artrite não especificada em 1994, sem qualquer seguimento e sem outras patologias conhecidas. Medicada apenas com analgésico em SOS (alívio da dor). Referenciada pelos cuidados primários de saúde por artralguas, ao exame objectivo com lesões cutâneas eritematosas descamativas localizadas nos cotovelos, joelhos e couro cabeludo, artrite evidente, deformidade articular importante com encurtamento osteoarticular dos dedos conferindo grave limitação funcional (figuras 1 e 2). Realizada radiografia da mão bilateral que revelou presença de reabsorção óssea e articular severa nas interfalângicas e metacarpofalângicas, deslocamento e absorção das falanges e metacarpianos, com perda da arquitectura digital normal. Analiticamente com parâmetros de inflamação sistémica negativos, fator reumatoide negativo, anticorpos anti-citrulina, ANA (antinucleares) e anti-dsDNA (anti-DNA de dupla hélice) negativos.

A artrite mutilante é considerada a forma mais severa de apresentação da artrite psoriática, afectando cerca de 5% dos doentes. É caracterizada essencialmente por destruição articular severa e incapacidade funcional. Radiologicamente os achados mais comuns são osteólise/reabsorção óssea grave¹.

Comparativamente com doentes com artrite psoriática não mutilante, os casos com a forma mutilante têm idade mais precoce ao diagnóstico, maior limitação funcional, distrofia ungueal mais prevalente e doença axial/sacroileíte mais frequente².

Bibliografía

- 1 Haddad, A., Johnson, S. R., Smaili, M., Fazelzad, R., Kron, A. T., Chau, C., & Chandran, V. (2015). Psoriatic Arthritis Mutilans: Clinical and Radiographic Criteria. A Systematic Review. *The Journal of rheumatology*, 42(8), 1432-1438.
- 2 Jadon, D. R., Shaddick, G., Tillett, W., Korendowych, E., Robinson, G., Waldron, N., et al (2015). Psoriatic Arthritis Mutilans: Characteristics and Natural Radiographic History. *The Journal of rheumatology*, jrheum-150083.

Diagnóstico: Artrite Psoriática Mutilante

Sofia Moura, Cátia Pereira

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Nordeste. E.P.E. Bragança, Portugal

Correspondencia: sofiimed@gmail.com

Como citar este artigo: Moura S, Pereira C. Artrite Mutilante Galícia Clin 2015; 76 (4): 183

Recibido: 24/09/2015; Aceptado: 28/09/2015

Figura 1. Mãos de doente com artrite mutilante



Figura 2. Radiografia bilateral das mãos revelando destruição articular severa



Da esclerodermia ao síndrome de poems

From scleroderma to poems syndrome

Palavras-chave: POEMS, esclerodermia

Key-words: POEMS, scleroderma

Homem, 84 anos, com antecedentes de hipotireoidismo e alterações cutâneas recentes compatíveis com esclerodermia, confirmadas em biópsia cutânea, mas com estudo auto-imune negativo. Foi internado por queixas constitucionais. Ao exame objetivo, apresentava-se emagrecido, com lesões de vitiligo nas mãos além das de esclerodermia (figura 1) e distensão abdominal com ascite (figura 2). Com a hipótese de a esclerodermia constituir uma manifestação paraneoplásica, foi submetido a estudo alargado, orientado para despiste de neoplasia oculta. Todo o estudo analítico, imagiológico e endoscópico foi inconclusivo, com exceção da identificação de um pico monoclonal IgG/Kappa, mas sem reunir critérios para diagnóstico de mieloma múltiplo. Cinco meses mais tarde foi reinternado por agravamento do estado geral, paraparésia e hipoestesia progressivas dos membros inferiores. Efectuou electromiografia que revelou polineuropatia sensitivo-motora. Estas manifestações – polineuropatia axonal sensitivo-motora grave simétrica dos membros inferiores, esclerodermia, gamapatia monoclonal IgG/Kappa, hipotireoidismo, ascite - foram então enquadradas em Síndrome de POEMS^{1,2}. Iniciou corticoterapia em dose imunossupressora mas com evolução desfavorável, falecendo ainda no internamento. A variedade de manifestações com que a Síndrome de POEMS se apresenta, pode conduzir a diversos diagnósticos diferenciais³. Para a sua suspeição é essencial a realização de uma história clínica e exame objetivo cuidados, assim como uma revisão minuciosa de todos os achados dos exames complementares³. Este caso enfatiza a necessidade de considerar o diagnóstico diferencial de síndrome de POEMS num doente com alterações de tecido conjuntivo e pico monoclonal identificado^{4,5}.

Bibliografia

1. Dispenzien, Angela, POEMS Syndrome, Society of Hematology, 2005, 360-367
2. Angela Dispenzieri, Robert A. Kyle, Martha Q. Lacy, S. Vincent Rajkumar, Terry M. Therneau, Dirk R. Larson, et al, POEMS syndrome: definitions and long-term outcome, Blood, April 2003, Volume 101, Number 7
3. Gachoka DN, Prince G, POEMS syndrome – A case report revealing a complex evolving diagnosis, Clinical Case Report, 2015; 3(1): 60–63
4. Eidner T, Oelzner P, Ebhardt H., Kosmehl H., Stein G., Hein G, Clinical manifestation of POEMS syndrome with features of connective tissue disease, Clin Rheumatol. 2001;20(1):70-2
5. Hasegawa M, Orito H, Yamamoto K, Hamaguchi Y, Fugimoto M, Takehara K, Skin Sclerosis as a manifestation of POEMS syndrome, J Dermatol. 2012 Nov;39(11):922-6

Diagnóstico: Síndrome de POEMS

A.S. Montez¹, E. Rocha²

¹ Interna de Formação Específica de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, EPE

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Baixo, EPE

Correspondencia: asofiamontez@gmail.com

Como citar este artigo: Montez AS, Rocha E

Da esclerodermia ao síndrome de poems. *Galicía Clin* 2015; 76 (4): 184

Recibido: 21/07/2015; Aceptado: 04/08/2015

Figura 1. Vitiligo em ambas as mãos. Lesões de esclerodermia dispersas por todo o corpo, com predomínio na região dorsal, abdominal e membros.



Figura 2. Abdomen distendido, por ascite. Lesões de esclerodermia abdominais.



Pneumonia necrotizante

Necrotizing pneumonia

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é causa frequente de recurso a Serviços de Urgência (SU), sendo a principal causa de sépsis em cuidados intensivos de adultos, com significativa morbi-mortalidade.¹ Uma das suas complicações, a pneumonia necrotizante, sendo rara, é grave e caracterizada por liquefação e necrose com cavitação do tecido pulmonar em áreas de consolidação parenquimatosa.²

Apresentamos o caso de um homem de 62 anos, diabético, obeso e fumador, que recorre ao SU por febre, dispneia e dor pleurítica direita com 8 dias de evolução. À entrada apresentava-se hipotenso, polipneico, cianosado e com crepitações em ambos os campos pulmonares. Analiticamente, havia leucocitose neutrofílica, elevação da proteína C-reativa, rabdomiólise, insuficiência renal e hipotransparência nos 2/3 inferiores direitos na radiografia torácica (Fig. 1). Por insuficiência respiratória grave, acidemia mista e disfunção circulatória aguda, houve necessidade de ventilação mecânica invasiva e suporte vasopressor. Realizou angio-TC do tórax que revelou consolidação do LID com área hipodensa a favor de necrose (Fig 2). Admissão em UCI medicado empiricamente com ceftriaxone e azitromicina. Por ausência de evolução favorável após alguns dias, repetiu TC torácica que revelou processo necrotizante pulmonar e empiema (Fig 3). Submetido a drenagem pleural e alterada antibioterapia para meropenem e linezolid. Por posterior isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes no empiema, iniciou ciprofloxacina de acordo com teste de sensibilidade a antimicrobianos, que manteve durante 21 dias. Observada melhoria clínica, analítica e radiológica progressivas (Fig. 4), embora com desmame ventilatório difícil (miopatia do doente crítico e extubação para ventilação não invasiva), que condicionaram alta hospitalar ao 82º dia de internamento.

Na PAC refractária é fundamental o despiste de complicações. A pneumonia necrotizante, implica adequação criteriosa do regime antibiótico e controlo do foco de forma a evitar novas complicações, com aumento da morbi-mortalidade e consumo de recursos^{3,4}. A gravidade da pneumonia necrotizante depende do microorganismo causal, duração e grau de inflamação, mas também de factores do hospedeiro, sendo mais frequente em homens e associada a estados de relativa imunossupressão (alcoolismo, tabagismo, idade avançada)², presentes no caso clínico.

Bibliografia

1. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoeftl A, Bauer P, Metnitz PG. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *IntensiveCareMed* 2008; 34(3):496-504. Epub 2007 Dec.
2. Tzeng DZ, Markman M, Hardin K. Necrotizing Pneumonia and Pulmonary Gangrene – Difficulty in Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Clin Pulmonary Med* 2007;14(3):166-170.
3. Neela C, Dalliah F, Karen J. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: A case series and review of the literature. *Can Respir J*. 2014 Jul-Aug; 21(4): 239–245.
4. Lee SF, Lawrence D, Booth H, Morris-Jones S, Macrae B, Zumla A. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management. *CurOpnPulmonaryMed* 2010;16:194-200;

Diagnóstico: Processo pulmonar necrotizante e empiema como causas de pneumonia da comunidade grave refractária

Necrotizing pneumonia and empyema as causes of severe refractory community acquired pneumonia

Daniel Coutinho¹, Nuno Príncipe²

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

²Serviço de Medicina Intensiva (SMI). Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Correspondência: dani_coutinho@yahoo.com.br

Como citar este artigo: Coutinho D, Príncipe N. Pneumonia necrotizante. *Galicia Clin* 2015; 76 (4): 185

Recibido: 05/08/2015; Aceptado: 18/10/2015

Figura 1. Radiografia de tórax - hipotransparência de todo o hemitórax direito, que se intensifica nos 2/3 inferiores.



Figura 2. TC torácica: A - extensa densificação de quase todo o hemitórax direito; B - Cavitação no lobo inferior direito e área de consolidação associada, medindo cerca de 10 x 10,5 x 6 cm, associado a áreas de densificação em vidro despolido, de distribuição centrilobular.

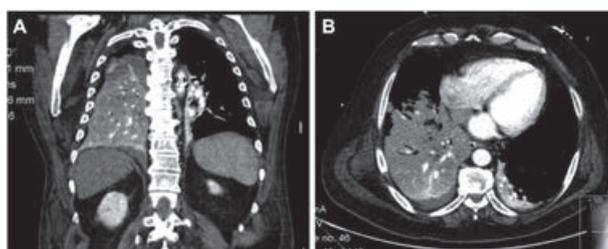


Figura 3. TC torácica: A - extensa consolidação do lobo inferior direito, com áreas de necrose do parênquima, medindo cerca de 8,1 x 5,5 x 4cm; B - derrame pleural à direita, loculado, com espessamento dos folhetos pleurais, traduzindo a presença de empiema, com bolha de gás no interior; derrame pleural de pequeno volume à esquerda.

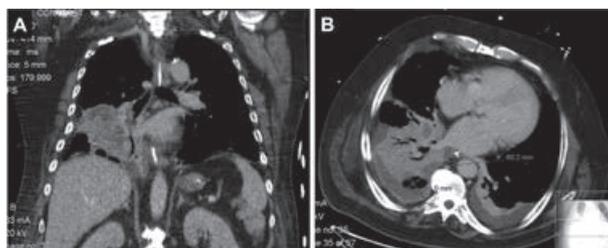


Figura 4. Resolução da hipotransparência inicialmente observada, destacando-se alterações fibro-retracteis pleuro-parenquimatosas sequelares.



Síndrome de Sturge – Weber - Os síndromes raros também existem

Sturge-Weber syndrome – The rare syndrome also exist

A síndrome de *Sturge-Weber* (SSW) também conhecido por angiomatose encefalotrigeminal é uma entidade rara com uma incidência de cerca de um caso por 50'000 indivíduos¹. Caracteriza-se por alterações neurocutâneas, angiomas que envolvem as leptomeninges e a pele da face, habitualmente na distribuição oftálmica e maxilar do nervo trigémio, sendo descritas como “manchas em vinho do porto”, e glaucoma². O diagnóstico é quase invariavelmente estabelecido ao nascimento ou durante a infância, mas ao longo da vida dos doentes diversas complicações podem surgir³.

As imagens são de um homem de 44 anos sem seguimento médico regular, dependente nas atividades de vida diária, com antecedentes pessoais conhecidos de diminuição da acuidade visual, epilepsia e défice mental desde a infância. Medicado habitualmente com ácido valpróico 500 mg 2bid, topiramato 10mg id, zonisamida 300mg id. Recorreu ao serviço de urgência por crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas quase diárias desde há 1 mês. Ao exame físico o doente apresentava-se pouco colaborante mas hemodinamicamente estável. Ao nível da cabeça eram evidentes diversas alterações: macrocefalia, hipertrofia dos tecidos moles da face com manchas em vinho do porto exuberantes bilaterais com distribuição oftálmica, maxilar e mandibular do nervo trigémio, e hemangiomas conjuntivais bilaterais (Fig. 1). Ao exame neurológico apresentava hemiparesia esquerda grau 3/5 em ambos os membros. Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica que mostrou atrofia do hemisfério encefálico direito com calcificação cortical de configuração giriforme de predomínio frontal e occipital e maior volume do plexo coroide do ventrículo lateral direito (Fig.2), aspetos descritos na literatura como característicos de SSW⁴. Analiticamente sem alterações nomeadamente da função tiroideia. O doente foi observado por oftalmologia tendo sido diagnosticado glaucoma bilateral com perda visual acentuada.

Trata-se então de um caso de síndrome de *Sturge-Weber* tipo I (angiomas da face e das leptomeninges e glaucoma) segundo a *The Roach Scale*, que por falta de seguimento médico apresentava as diversas complicações da síndrome não controladas, convulsões frequentes, perda visual acentuada, história de episódios semelhantes a AVC com hemiparésia sequelar, cefaleias, défice cognitivo e isolamento social. Apesar da forma de apresentação grave com sintomas desde a infância o diagnóstico foi estabelecido numa idade muito pouco comum. A síndrome de *Sturge-Weber* é uma entidade a ter presente no diagnóstico diferencial das manchas vinho do porto e das crises convulsivas. O diagnóstico precoce e o seguimento/vigilância médica apertada são as únicas formas de melhorar o prognóstico sombrio das manifestações e complicações desta síndrome que são verdadeiramente limitadoras de autonomia no quotidiano.

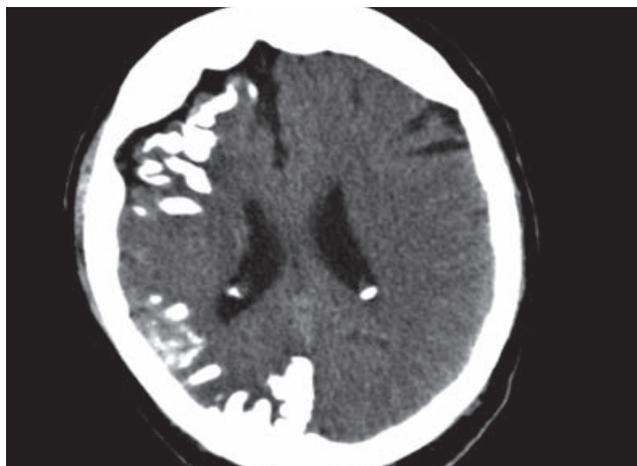
Bibliografia

- 1 Comi AM. Update on Sturge Weber syndrome: diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. *Lymphat Res Biol* 2007;5:257e64.
- 2 Bodensteiner J, Roach E. SturgeWeber syndrome: introduction and overview. Mt. Freedom, NJ: The Sturge Weber Foundation; 1999.

Fig. 1. Fotografia da face do doente. Evidente hipertrofia dos tecidos moles da face com manchas em vinho do porto bilaterais exuberantes a nível da distribuição oftálmica, maxilar e mandibular do nervo trigémio.



Fig. 2. TC crânio-encefálico. Atrofia do hemisfério encefálico direito com calcificação cortical de configuração giriforme. Aumento do volume do plexo coroide do ventrículo lateral direito. Diáquise cerebelosa cruzada secundária à atrofia do hemisfério direito.



- 3 Annapurna Sudarsanam, Simone L. Ardern-Holmes. Sturge Weber syndrome: From the past to the present. *European journal of paediatric neurology* 18 (2014) 257 e266.
- 4 Juhasz C, Haacke EM, Hu J, et al. Multimodality imaging of cortical and white matter abnormalities in SturgeWeber syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:900e6.

DIAGNÓSTICO: Síndrome Sturge-Weber, Manchas em Vinho do Porto

Cátia Canelas¹, Joana Lima²

¹ Interna Complementar de Medicina Interna do 3º ano, Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

² Interna Complementar de Oncologia do 3º ano, Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

Correspondência: catiacanelas@gmail.com

Como citar este artigo: Canelas C, Lima J. Síndrome de Sturge – Weber. Os síndromes raros também existem. *Galicla Clin* 2015; 76 (4): 186

Recibido: 08/08/2015; Aceptado:12/10/2015

Carcinoma Basocelular localmente invasor

Locally invasive Basal Cell Carcinoma

O Carcinoma basocelular é uma neoplasia cutânea comum, de crescimento lento, com baixo potencial de metastização mas com alto potencial de invasão local agressiva e destruição de pele e tecido circundante como osso.¹ O risco de recorrência da lesão influencia a abordagem terapêutica. Apresenta-se um homem de 79 anos com um carcinoma basocelular submetido a exérese cirúrgica, mas com posterior recidiva. Foi proposto para exérese alargada com plastia, mas recusou e abandonou seguimento em 2006. Em 23.05.2011 é trazido ao serviço de urgência por crises convulsivas tonicoclónicas generalizadas. Ao exame físico de referir lesão extensa que envolve calote craniana e hemiface direita, infiltrativa, exsudativa, com destruição do conteúdo orbitário e da parede medial da órbita direita (Figura 1). A tomografia (TC) cerebral mostrou lesão expansiva frontal direita centro-subcortical com componente quístico e realce após contraste; presença de edema abundante que apaga os sulcos centrais adjacentes, com efeito de massa sobre o corno frontal do ventrículo direito e desvio das estruturas medianas para a esquerda. Marcadas alterações da calote craniana frontal direita, de aspecto "lítico" (Figura 2). O carcinoma basocelular é a neoplasia cutânea maligna, não-melanoma, mais frequente. É particularmente comum em caucasianos, sendo a sua incidência 30% maior nos homens.² Para o seu desenvolvimento contribuem factores de risco ambientais e genéticos, sendo a exposição a raios ultravioletas, o factor de risco mais importante.³ O principal factor de risco para o desenvolvimento de lesões múltiplas, como as presentes neste caso, é a história prévia de outro basalioma, o que demonstra o papel da interação genético-ambiental. É estimado que 40 a 50% dos doentes com 1 carcinoma basocelular, desenvolvam lesões subsequentes.^{4,5} Estão descritos vários factores associados a maior risco de recorrência do carcinoma basocelular: dimensões >6mm e áreas de alto risco (face central, nariz, lábios, olhos, entre outras). As lesões em áreas de alto risco, têm maior risco de apresentarem histologias mais agressivas. Para além disso, por envolverem estruturas críticas ou áreas cosmeticamente sensíveis, o tratamento cirúrgico é conservador, poupando margens cirúrgicas, sendo por vezes a exérese do tumor incompleta.⁶⁻⁸ Este caso clínico ilustra a importância do follow up, que habitualmente deve ser apertado nos 2 primeiros anos e mostra a agressividade da invasão local do carcinoma basocelular.

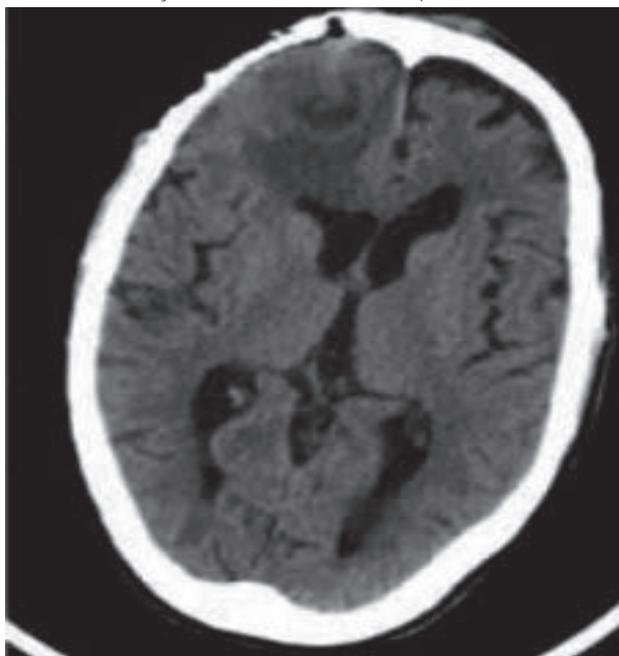
Bibliografía

1. Von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J AM Acad dermatol.* 1984; 10(6).
2. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal Cell Skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol.* 1999;135(7):781.
3. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer.* 1990; 65(12):2811.
4. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Skin Cancer Prevention Study Group, Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA* 1992; 267 (24): 3305-3310.
5. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136 (12) 1524-1530.
6. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol.* 2002; 138(8):1043
7. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, et al. *Cancer Metastasis Rev.* 2004; 23(3-4):389.

Figura 1. Lesão extensa que envolve calote craniana e hemiface direita, com destruição do conteúdo orbitário e da parede medial da órbita direita.



Figura 2. Imagem de TC cerebral: Lesão expansiva frontal direita. Edema abundante com efeito de massa e desvio das estruturas da linha média. Alterações da calote frontal direita de aspecto "lítico".



8. Miller SJ, Alam M, Andersen J, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8(8):836.

Carcinoma Basocelular localmente invasor

Sofia Moreira-Silva, Margarida Carvalho

Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar de São João. Porto, Portugal.

Correspondência: siamms@gmail.com

Como citar este artigo: Moreira-Silva S, Carvalho M. Carcinoma Basocelular localmente invasor. *Galicia Clin* 2015; 76 (4): 187

Recibido:26/09/2015; Aceptado: 05/10/2015

Rabdomiólisis asociada a electroestimulación muscular

Rhabdomyolysis related to electromyostimulation

La rabdomiólisis es un síndrome clínico caracterizado por la destrucción del músculo estriado y la liberación al plasma del contenido de sus células. Las causas más comunes son traumatismos, ejercicio físico, infecciones, fármacos, alteraciones endocrinológicas y miopatías primarias (1). Su espectro de gravedad es amplio, variando desde elevaciones asintomáticas de la creatinincinasa (CK) hasta cuadros de mioglobinuria con insuficiencia renal aguda o hiperpotasemia graves (2). Presentamos un caso de rabdomiólisis asociada a la utilización de un dispositivo de electroestimulación muscular (EESM).

Mujer de 25 años sin antecedentes personales o familiares de interés, practicante habitual de ejercicio aeróbico. Consultó por cuadro de mialgias y debilidad en extremidades inferiores tras haberse sometido a una única sesión de EESM durante 20 minutos. La exploración mostró tumefacción en ambos muslos con dolor local a la palpación. En las exploraciones complementarias destacaban CK 27.389 U/L (normal 0-170), lactato-deshidrogenasa (LDH) 710 U/L (normal 135-250) y glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) 277 U/L. La función renal fue normal y el examen de orina con tira reactiva no reveló hematuria. Fue tratada con hidratación endovenosa con desaparición de las mialgias en 48 horas y descenso de los niveles de CK, sin presentar en ningún momento alteraciones de la función renal u otras complicaciones asociadas. En una revisión posterior a las dos semanas del alta hospitalaria estaba asintomática y las cifras de CK, LDH y GOT fueron normal

Los casos comunicados de rabdomiólisis asociados a EESM se recogen en la tabla 1. El primero fue publicado en 2004, en un paciente que habitualmente no realizaba ejercicio físico y tras un uso repetido del dispositivo (3); en otra observación el cuadro se manifestó tras una sesión única en una paciente no entrenada, en la que el estudio realizado permitió diagnosticar una miopatía metabólica. (4). En el resto, así como en nuestra aportación, la rabdomiólisis se desarrolló tras una única sesión de EESM en individuos que realizaban ejercicio físico regularmente (5,6). Cabe destacar que en uno de los episodios (5) el desencadenante fue la realización de ejercicio y la utilización simultánea de EESM. Todos los casos fueron tratados únicamente con hidratación sin que se observaran complicaciones graves asociada a la rabdomiólisis. En nuestro caso puede descartarse razonablemente la presencia de una miopatía metabólica en ausencia de clínica previa que la sugiera y tras la normalización de las determinaciones de laboratorio durante el seguimiento.

Es previsible que en el futuro aumenten los casos de rabdomiólisis asociados al uso de dispositivos de EESM, dado que su utilización en medicina del deporte o en programas de mantenimiento físico, sin supervisión por personal sanitario, es cada vez más amplia. El escaso número de casos comunicados no permite establecer una recomendación que desaconseje por completo su uso, aunque si debería proporcionarse a los usuarios instrucciones para minimizar el riesgo de rabdomiólisis, evitando realizar de forma simultánea ejercicio físico intenso y asegurando una correcta hidratación.

Tabla 1. Casos de rabdomiólisis asociada a electroestimulación muscular comunicados en la literatura.

	Caso 1 (3)	Caso 2 (4) (*)	Caso 3 (5)	Caso 4 (6)	Caso 5 (6)	Caso 6
Edad/Sexo	26/V	32/M	33/M	19/V	17/V	25/M
Sesión EESM	Repetida	Única	Única	Única	Única	Única
Ejercicio habitual	No	No	Si (**)	Si	Si	Si
Pico CK (***)	X10	X450	X25	X700	X80	X165
Complicaciones	No	No	No	No	No	No

V: varón. M: mujer. EESM: electroestimulación. CK: creatinincinasa. El caso 6 es el presentado en este trabajo. (*) En este caso se diagnosticó además una miopatía metabólica. (**) El cuadro se desencadenó tras realizar simultáneamente EES y ejercicio físico. (***) número de veces el límite superior del valor normal.

Referencias

- Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 90-100.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62-72.
- Guarascio P, Lusi EA, Soccorsi F. Electronic muscular stimulators: A novel unsuspected cause of rhabdomyolysis. *Br J Sports Med* 2004; 38: 505.
- Finsterer J, Stöllberger C. Severe rhabdomyolysis after MIHA-bodytec® electrostimulation with previous mild hyper-CK-emia and noncompaction. *Int J Cardiol* 2015; 180: 100-2.
- Guillén Astete CA, Mondragón S, Medina Quinones C. Rabdomiólisis secundaria a la realización de actividad física y electroestimulación simultánea: reporte de un caso. *Reumatol Clin* 2015; 11: 262-3.
- Kästner A, Braun M, Meyer T. Two Cases of Rhabdomyolysis After Training With Electromyostimulation by 2 Young Male Professional Soccer Players. *Clin J Sport Med* 2015; 25: e71-3.

Pablo Ruiz Sada, Lara Palacios García, Itziar Garmendia Antía, Alfonso Gutiérrez Macías.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Basurto. Bilbao.

Un caso excepcional de disnea y disfagia

A la atención del Sr. Director:

En España la Tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública, siendo la principal medida para controlarla la detección precoz de los enfermos y el seguimiento de los mismos hasta conseguir su curación, ya que de esta forma puede evitarse su transmisión a personas sanas. La tuberculosis en la esfera otorrinolaringológica (ORL) puede afectar faringe, laringe, ganglios cervicales, oído medio, senos paranasales, tráquea y glándulas salivales, estando por lo general en relación con una afectación pulmonar grave¹.

La tuberculosis laríngea (TL) es en la actualidad una enfermedad muy poco frecuente en los países desarrollados². El síntoma principal de la laringitis tuberculosa es la disfonía³. En cuanto al diagnóstico diferencial, es importante establecerlo principalmente con el carcinoma de laringe y laringitis crónica^{4,5,6}.

Presentamos el caso de una mujer de 43 años sin antecedentes patológicos de interés que acude al Servicio de urgencias por presentar disfagia y odinofagia de varias semanas de evolución y refiere también atragantamientos frecuentes. Se realiza fibrolaringoscopia en la que se observa edema y morfología irregular en epiglotis y cuerdas vocales de morfología y movilidad normal con buen espacio glótico. El diagnóstico inicial es epiglotitis aguda, y la paciente es dada de alta con antibioterapia (amoxicilina-clavulánico 875/125mg cada 8 horas), AINE's y corticoides, programando cita de revisión en consultas de Otorrinolaringología.

En la exploración física se palparon adenopatías cervicales izquierdas, elásticas menores de 1 cm; se solicitó un TAC cervicofacial proponiéndose realizar biopsia de epiglotis posteriormente. En el estudio preoperatorio se realizó radiografía de tórax que muestra micronódulos granulomatosos con calcificaciones crónicas y pequeños nódulos en el lóbulo superior derecho.

El TAC cervicofacial con contraste muestra un engrosamiento uniforme de epiglotis (Foto 1 y 2), que sugiere proceso inflamatorio. Se realiza finalmente biopsia, mostrando el estudio anatomopatológico inflamación crónica granulomatosa no necrotizante, compatible con tuberculosis.

Ante este hallazgo se envía muestra al laboratorio de Microbiología donde la baciloscopia fue negativa pero, sin embargo, el cultivo en los medios habituales resulta positivo a los 9 días identificándose como *Mycobacterium tuberculosis*, con sensibilidad completa para todo los antituberculostáticos testados.

La paciente es ingresada para iniciar tratamiento, enviándose muestras de esputo al laboratorio de Microbiología con resultando la baciloscopias positivas.

El tratamiento fue bien tolerado por la paciente, con buena evolución posterior clínico-radiológica tanto durante el ingreso como en el seguimiento al alta por parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas

Discusión

Las mejoras de las condiciones de vida y la introducción del tratamiento farmacológico han conseguido que, actualmente, la TL sea poco frecuente, presentándose en menos de un 1% de todos los casos de tuberculosis^{7,8}.

Si bien supone una rareza, la localización epiglótica se ha convertido en la actualidad en una de las más frecuentes dentro de las afectaciones del área ORL, siendo la forma clínica con mayor capacidad infectante por su localización en las vías aéreas superiores⁹ y porque suele aparecer en tuberculosis pulmonares muy evolucionadas. Se considera que el principal mecanismo de producción de la TL es

Fig. 1. Engrosamiento uniforme de epiglotis.



por extensión desde un foco pulmonar a través del contacto con el esputo cargado de bacilos² como ocurrió en el caso que presentamos.

Conclusiones

Es fundamental realizar un correcto diagnóstico diferencial en pacientes con disfagia y odinofagia, con o sin síntomas pulmonares, siendo recomendable la valoración simultánea con radiografía de tórax y el estudio microbiológico en aquellos casos en los que los tratamientos más habituales hayan fracasado.

Bibliografía

1. Gandhi S, Kulkarni S, Mishra P, Thekedar P. Tuberculosis of Larynx Revisited: a Report on Clinical Characteristics in 10 Cases Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;64(3):244-47
2. Rodríguez R., Rodríguez A., Vidal JL, Noguero A. Disfonía y tuberculosis laríngea: presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. Aten Primaria. 2002;30(8):108-10
3. Yencha MW, Linfesty R, Blackmon A. Laryngeal tuberculosis. Am J Otolaryngol. 2000;21:122-26
4. Nalini B, Vinayak S. Tuberculosis in ear, nose, and throat practice: its presentation and diagnosis. Am J Otolaryngol. 2006;27(1):39-45
5. Lim JY, Kim KM, Choi EC, Kim YH, Kim HS, Choi HS. Current clinical propensity of laryngeal tuberculosis: review of 60 cases. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263(9):838-42
6. Kitahara K, Yano Y, Mori M, Yokota S. Laryngeal Tuberculosis: A Diagnosis that Should Be Remembered. Intern Med. 2012;51:2841-42
7. Chen H, Thornley P. Laryngeal tuberculosis: A case of a non-healing laryngeal lesion. Australas Med J. 2012;5(3):175-77
8. Hasibi M, Yazdani N, Asadollahi., Sharafi M, Dehghan SA. Clinical features of laryngeal tuberculosis in Iran. Acta Medica Iranica. 2013;51(9):638-41
9. Godoy P, Torres J, Ojal J, Gort AM, Bach P, Falguera M. Estudio de contactos según círculos concéntricos en un caso de tuberculosis laríngea. Gac Sanit. 2013; 27(3):279-81

Javier Moreno², María Alejandra Vasquez Martínez¹,
María Luisa Monforte sirac¹, Piedad Arazo Garcés²

¹ Servicio de microbiología Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

² Unidad enfermedades infecciosas Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Correspondencia: javimorenodr@hotmail.com

Como citar este artículo: Moreno J, Vasquez Martínez MA, Monforte sirac ML, Arazo Garcés P. Un caso excepcional de disnea y disfagia. Galicia Clin 2015; 76 (4): 189

Recibido: 07/09/2015; Aceptado: 29/09/2015

Índice de autores (vol. 76)

A

Agúndez M	169
Aldámiz-Echevarría Iraurgi B	7
Alonso Claudio G	122
Alonso G	127
Andrade C	119
Araújo R	55
Arazo Garcés P	189
Arroyo N	117
Arroyo Pardo N	139
Augusto L	31

B

Barbosa S	173
Bas Reina C	67
Batouxas C	25, 74
Bermúdez Ramos M	136
Bernardes M	31

C

Cabana Insua T	113
Caçola R	31
Caiano Gil J	38
Calero I	29
Calviño Santos R	151
Calvo Ferrer A	113
Camacho M	78
Canelas C	186
Cardoso Calo N	107
Carvalho M	187
Castelo Corral L	107
César C	138
Chamorro A	127
Cibeira Badía M	113
Correia Pinto J	119
Coutinho D	135, 185
Cruz R	71, 171
Cuenca Castillo JJ	13
Cunha B	181
Custódio Alves S	132

D

Dantas R	55
De la Iglesia F	104
Delgado Gómez M	164
Delgado Rey C	113
Dopico Santamariña LM	7

E

Eiras E	38
Estévez-Cid F	13

F

Felgueiras P	173
Fernandes AC	178
Ferreira P	178

G

Gargantilla Madera P	43, 133, 139
Gargantilla P	117

Garmendia Antía I	188
Gatta N	40, 42, 55
Gomes B	169
González Guitián C	113
González Quintela A	52
Guerra D	173
Gutierrez Couto U	113
Gutiérrez Macías A	188

H

Henriques J	55, 77
Hermida Porto ML	5, 7
Herrero Ruiz A	164

I

Izquierdo-Alonso JL	59
---------------------	----

J

Jesus G	71
Jiménez Jurado A	122
Jorge Saudade R	124

L

Lamelo Alfonsín F	7
Leite JP	169
Lima J	186
López Castro J	148
López García F	67
López Reboiro ML	36
Loureiro M	171
Loza T	25, 74
Lucas AC	175

M

Manzanedo L	127
Melo JD	169
Mendes Oliveira MS	124
Miramontes P	29
Monforte sirac ML	189
Monteiro S	135
Montero J	117
Montes-Santiago J	19
Montez AS	134, 184
Montilla C	29
Moreira F	130
Moreira L	130
Moreira MJ	55
Moreira S	181
Moreira-Silva S	187
Moreno J	189
Moura S	183

N

Neves C	171
Nicolás Miguel R	107

O

Ojeda Rodriguez S	164
Osorio Calles J	113

P

Palacios García L	188
Pazo Martínez RM	113
Perdigao S	138
Pereira C	183
Pereira C	183
Perez Rodríguez U	113
Pernas Souto B	107
Pimenta J	178
Pinheiro Sá A	78
Pinto A	173
Pintor E	117
Pintor Holguin E	43, 133, 139
Pires J	124
Pires R	25, 74
Plata A	29
Príncipe N	185

R

Ramil Fean I	107
Real R	31
Ribeiro H	130
Ribeiro P	175
Rocha E	134, 184
Rodrigues A	175
Rodrigues T	71
Rodríguez González-Moro JM	59
Rodríguez Lojo R	36
Rodríguez Osorio I	107
Rodríguez Otero C	113
Rosado C	171
Ruiz Sada P	188

S

Salgado Fernández J	151
Sanmartín Reinoso Y	113
Silva César MA	7
Silva R	119
Sobrido Prieto M	113
Sousa F	71
Sousa M	42, 55, 77
Strecht T	132

T

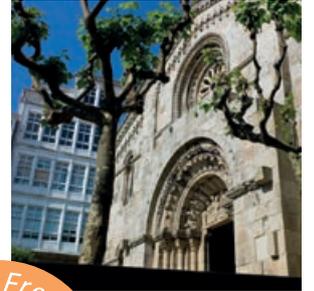
Tavares N	183
Temprado V	127

U

Urbano J	178
----------	-----

V

Vares González M	107
Vásquez Echeverri D	13
Vasquez Martínez MA	189
Vaz P	25, 74
Vázquez González N	151
Vázquez Vigo R	107
Velez J	40
Vicente Santos M	164
Vidal I	175
Vidán Martínez L	5, 7



Visitas Guiadas Guided Tours

Coruña • turismocoruna.com

Visitas tematizadas / caracterizadas
Themed and landmark tours

Ilustración Catuxa: Samy Gutiérrez



- 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 descóbreche 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
Praza 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 Hercules

☎ +34 981 923 093



Ayuntamiento de A Coruña
Concello da Coruña



TURISMO DE
A CORUÑA

NUEVO PARA EPOC



Duaklir[®]Genuair[®]
aclidinio/formoterol

PASEAR VUELVE A FORMAR PARTE DE SU VIDA

PRIMER Y ÚNICO LAMA/LABA con eficacia demostrada en el alivio de los **SÍNTOMAS MATUTINOS, DIURNOS y NOCTURNOS** de la **EPOC¹⁻⁴**

Confianza en la **EXPERIENCIA CLÍNICA DE ACLIDINIO Y FORMOTEROL**, unidos en **DUAKLIR[®] GENUAIR^{®3}**



AstraZeneca

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