

# GALICIA CLÍNICA

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

Volumen 77

Número 3

Septiembre 2016

Revista trimestral de distribución gratuita

Cando non é preciso  
acudir ao centro de saúde

# O teu médico pode atenderte por teléfono

Coa mesma calidade e  
tempo de sempre

Sen desprazamentos

Consulta telefónica en  
atención primaria

No teléfono do teu centro de saúde  
Na web [www.sergas.es](http://www.sergas.es)  
Ou no 902 077 333



Dr. Carlos Castiñeira Pombo  
Centro de Saúde de Ares



# GALICIA CLÍNICA

Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

## DIRECTOR

José López Castro

Servicio de Medicina Interna HCML (Lugo)

## DIRECTORES ADJUNTOS

Ricardo Fernández Rodríguez

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna CHUO (Ourense)

Manuel Fernández Muñelo

Servicio de Medicina Interna CHUO (Ourense)

## COMITÉ EDITORIAL

Hortensia Álvarez Díaz

Servicio de Medicina interna CHUF (Ferrol)

María Teresa Alves Pérez

NECOM Universidad de Vigo (Vigo)

Emilio José Casariego Vales

Servicio de Medicina Interna HULA (Lugo)

Antonio Javier Chamorro Fernández

Servicio de Medicina interna CAUSA (Salamanca)

José Antonio Díaz Peromingo

Servicio de Medicina Interna HCUS (Santiago de Compostela)

Javier de la Fuente Aguado

Servicio de Medicina interna POVISA (Vigo)

Carlos González Guitián

Servicio de Biblioteconomía CHUAC (A Coruña)

Miguel Marcos Martín

Servicio de Medicina interna CAUSA (Salamanca)

Paula Pesqueira Fontán

Servicio de Medicina interna Hospital Barbanza (A Coruña)

Ramón Rabuñal Rey

Unidad de Enfermedades Infecciosas HULA (Lugo)

Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega

Serv. de Medicina interna CAUSA (Salamanca)

Jorge Luis Torres Triana

Servicio de Medicina interna CAUSA (Salamanca)

## COMITÉ CIENTÍFICO

Marianne Camargo

Dpto. Internal Medicine Mount Sinai Medical Center (NYC)

José Luis Díaz Díaz

Servicio de Medicina interna CHUAC (A Coruña)

Elena Fernández Bouza

Servicio de Medicina interna CHUF (Ferrol)

María José García Pais

Servicio de Medicina interna HULA (Lugo)

Juan Antonio Garrido Sanjuán

Servicio de Medicina interna CHUF (Ferrol)

Arturo González Quintela

Servicio de Medicina interna HCUS (Santiago de Compostela)

Fernando A. de la Iglesia Martínez

Servicio de Medicina interna CHUAC (A Coruña)

José Masferrer Serra

Servicio de Medicina interna HCV (Ourense)

Rafael Monte Secades

Servicio de Medicina interna HULA (Lugo)

Julio Montes Santiago

Servicio de Medicina interna. EOXI Vigo (Vigo)

Francisco Luís Lado Lado

Servicio de Medicina interna HCUS (Santiago de Compostela)

José Domingo Pereira Andrade

Servicio de Medicina interna CHUAC (A Coruña)

Antonio Pose Reino

Servicio de Medicina interna HCUS (Santiago de Compostela)

## HEREDEROS DEL FUNDADOR DE GALICIA CLÍNICA

Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann

Heredero del fundador de Galicia Clínica

Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann

Heredera del fundador de Galicia Clínica

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

Imagen portada: Virgen de la Roca. Baiona. Pontevedra

Autora: Yolanda Carbajales.

Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info

ISSN: 1989-3922

www.meiga.info



# Índice

## Summary

### EDITORIAL

- 110 Tratamiento de la dislipemia: un reto con implicación multidisciplinar**  
*Treatment of dyslipidemia: a challenge with multidisciplinary involvement*  
Vidal Pardo JI

### REVISIÓN

- 113 Consenso Gallego Multidisciplinar sobre el Uso de Hipolipemiantes**  
*Galician multidisciplinary consensus about the use of lipid-lowering drugs*  
Botana López MA, Aneiros Díaz AM, Bouza Piñeiro P, Caamaño Isorna C, Castro Iglesias A, Díaz Díaz JL, Lago Deibe FI, Pérez Freijomil A, Rey Aldana D, Vázquez Rodríguez JM

### ORIGINAL BREVE

- 129 Edema Pulmonar de Re-expansão após pneumotórax espontâneo primário – um caso fulminante**  
*Reexpansion pulmonary edema after primary spontaneous pneumothorax – a fulminant case*  
Guerreiro C, Chaves Ramos H, Brito U

### BIOÉTICA PARA CLÍNICOS

- 132 Mala praxis y fin de vida: ¿podemos hacerlo mejor?**  
López Castro J

### CASOS CLÍNICOS

- 134 Síndrome de DRESS asociado a Levetiracetam**  
*A case of DRESS Syndrome associated to Levetiracetam*  
Moreno Díaz J, Martínez Huguet C, Arazo Garcés P
- 137 Episodic facial edema as a presentation of pleomorphic adenoma – case report**  
Martins F, Pereira E
- 139 Envolvimento Pulmonar no Síndrome de Sjögren**  
*Pulmonary involvement in Sjögren's Syndrome*  
Moura S, Pereira C
- 140 Carcinoma adenóide cístico da traqueia, a propósito de um caso com sobrevida longa**  
*Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma: Long Survival Case Report*  
Reis M, Martelo F, Bravio I, Reis J
- 142 Hemangioendotelioma epitelial: um tumor raro com apresentação atípica**  
*Epithelioid Hemangioendothelioma: a rare tumor with atypical presentation*  
Reis M, Tavares A, Ferreira L, de Carvalho L

### IMÁGENES EN MEDICINA

- 145 Doença de Von Hippel-Lindau**  
*Von Hippel-Lindau disease*  
Carvalho M, Braz V
- 146 Tumefação cervical direita**  
*Right neck swelling*  
Paiva P, Louro A
- 147 Claudicação e acrocianose dos membros superiores em mulher de 56 anos**  
*Claudication and acrocyanosis of the upper limbs in women 56 years*  
Paiva P, Louro A
- 148 Pioderma gangrenoso como primeira manifestação de doença sistémica**  
*Gangrenous pyoderma as a first expression of systemic disease*  
Estrela S, Santos P

### CARTAS AL DIRECTOR

- 149 Linfoma angioinmunoblástico de células T**  
*Angioimmunoblastic T cell lymphoma*  
Gargantilla P, Martín BM, Pintor E

# Tratamiento de la dislipemia: un reto con implicación multidisciplinar

*Treatment of dyslipidemia:  
a challenge with multidisciplinary involvement*

Vidal Pardo JI

Unidad de Lípidos -S. de Endocrinología  
Hospital Universitario Lucus Augusti

La alta prevalencia de la enfermedad cardiovascular (ECV) y su repercusión mórbida, 18 millones de muertes al año y un número similar de eventos no fatales<sup>1</sup>, justifica que la prevención y el tratamiento de las mismas constituyan uno de los principales retos a los que se enfrenta la medicina en la actualidad. Galicia se encuentra entre las comunidades con mayor tasa de mortalidad cardiovascular en nuestro país.

El papel protagonista que juega la hiperlipemia en la ECV ha sido ampliamente demostrado en numerosos estudios, así como la importancia de su tratamiento tanto en prevención primaria como secundaria. Existen numerosas guías para el manejo de la dislipemia y prevención cardiovascular publicadas por distintas sociedades.

En el presente número se recoge el “Consenso Gallego Multidisciplinar para el uso de hipolipemiantes”, avalado por 10 sociedades científicas de Galicia involucradas en el problema. El mero hecho de su realización ya nos parece un esfuerzo digno de elogio, pero tras su lectura se deduce un enorme interés práctico para el enfoque terapéutico de estos pacientes y para la sanidad pública de nuestra comunidad.

De acuerdo con las guías y recomendaciones existentes, la índole y la intensidad de las intervenciones preventivas de la ECV deben ajustarse al nivel de riesgo. En el consenso se recogen las pautas de las guías ESC/EAS y la estimación de riesgo, mediante el sistema SCORE, al igual que lo ha hecho el Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Este posicionamiento nos parece un acierto, frente a la confusión que había creado la del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) del 2013 y como en el documento se comenta.

Asimismo nos parece muy útil la recopilación de objetivos y pautas de tratamiento en prevención primaria y secundaria y en distintas situaciones

agrupadas por patologías, lo cual redundará en un uso más racional de los fármacos con beneficio para el paciente y para la sostenibilidad del sistema sanitario.

El arsenal terapéutico disponible incluye el tratamiento convencional, basado en estrategias de modificación del estilo de vida y la dieta junto con medicamentos hipolipemiantes, principalmente estatinas. Otros tratamientos disponibles son ezetimiba (combinada con estatinas o en monoterapia en casos de intolerancia a las estatinas o si están contraindicadas), fibratos y secuestradores de ácidos biliares. Existe evidencia con resultados demostrados no solamente en la mejora del patrón lipídico, basada fundamentalmente en la reducción del LDL colesterol, sino que también han demostrado clara reducción de eventos. La mayoría de ellos realizados con estatinas, sin olvidar la aportación del estudio IMPROVE-IT en prevención secundaria con ezetimibe. La elección adecuada del fármaco y la dosis que mejor se adecúe a cada paciente y su perfil lipídico, basada en el coste-beneficio, es una exigencia que no podemos soslayar y en la que nos parece adecuado insistir.

Conviene recordar que el tratamiento de estos pacientes debe realizarse de forma global, considerando al tiempo el control de otras enfermedades y factores de riesgo cardiovascular, frecuentemente asociados. Ello implica el refuerzo en las medidas de modificación de estilo de vida y dieta, no siempre fácil de conseguir.

En la mayoría de los casos son pacientes “polimedicados”, en los cuales la adherencia al tratamiento es un problema habitual. Para mejorarla nos parece fundamental el consensuar el tratamiento con el paciente, tras una detallada discusión de los beneficios, costes y riesgos, tanto de las medidas higiénico dietéticas como de los fármacos. Este es un aspecto en el que la NICE hace especial hincapié<sup>2</sup>, en estas y en otra patologías, y con

## *"La aparición del presente consenso de las sociedades científicas gallegas constituirá una herramienta útil para el beneficio de los pacientes y para la sostenibilidad del sistema sanitario"*

buenos resultados en la adherencia del paciente. Existen en este campo muchos temas abiertos al debate. Uno de ellos es el de la prevención primaria en sujetos sanos, que viene derivado del amplio uso de estatinas y su efectividad. Muy recientemente se ha publicado el estudio HOPE-3<sup>3</sup> realizado en pacientes de riesgo intermedio, en prevención primaria y con niveles de lípidos dentro de la normalidad; en él se observa el efecto beneficioso de la reducción de LDL colesterol con una estatina, en la reducción de ECV también en este grupo, en un periodo de seguimiento medio de 5,6 años y consistente con la reducción lograda en poblaciones de riesgo. Si esto debe trasladarse a la clínica diaria es una cuestión que debe asentarse sobre evidencias añadidas y siempre valorando el coste-beneficio y que sea asumible por los sistemas sanitarios.

Otro aspecto a considerar es la dificultad del logro de objetivos en determinadas poblaciones, no solamente en las hipercolesterolemia familiar, lo cual también se ha constatado en nuestro medio<sup>4-6</sup>. Es importante comprender el origen y la magnitud antes de planificar intervenciones adicionales con el fin de alcanzar los niveles objetivos de LDL y reducir la carga de los acontecimientos CV y muertes asociadas.

Para la hipercolesterolemia familiar y en otras muy determinadas situaciones, la FDA y la EMA han aprobado recientemente el uso de fármacos hipolipemiantes de nueva generación (anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9, PCSK9), que también han sido autorizados por la administración española (AEMPS). De indudable eficacia demostrada en ensayos clínicos, por las características de los fármacos y el coste, su uso debería restringirse a unidades clínicas especializadas en el manejo de esta patología y tras una rigurosa selección de los casos<sup>7,8</sup>.

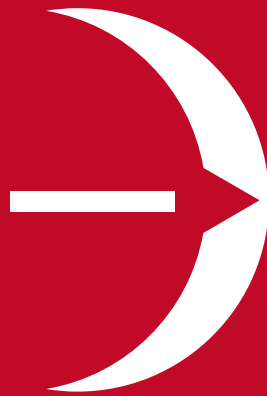
En definitiva, para la práctica clínica habitual, podemos obtener importante mejoría en la disminución del riesgo con el arsenal terapéutico convencional, convenientemente utilizado. Un abordaje multidisciplinar, integrado, adaptado a la situación clínica del paciente nos parece el enfoque ideal para las dislipemias.

La aparición del presente consenso de las sociedades científicas gallegas constituirá una herramienta útil para el beneficio de los pacientes y para la sostenibilidad del sistema sanitario, felicitándonos por ello y agradeciendo la iniciativa a los autores.

### **Bibliografía**

1. GBD 2013 Risk factors collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386:2287-323.
2. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g4356.
3. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, López-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 Apr 2.
4. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, Liem AH, Kastelein JJ, Abbink EJ, Stalenhoef AF, Visseren FL. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):189-94.
5. Vidal Pardo JI, Pérez Castro TR, López Álvarez XL, García Soidán FJ, Santiago Pérez MI, Muñiz J. Quality of care of patients with type-2 diabetes in Galicia (NW Spain) [OBTEDEGA project]. *Int J Clin Pract*. 2011;65(10):1067-75.
6. De la Sierra A, Pintó X, Guisjarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, Subirà R, Rubio M. Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain. *Adv Ther*. 2015;32(10):944-61.
7. Documento de Consenso de la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis) sobre las indicaciones de los Inhibidores de PCSK9. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2016.doc on line.
8. Brown WV, Moriarty PM, McKenney JM. JCL roundtable: PCSK9 inhibitors in clinical practice. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):5-14.

**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**

# Consenso Gallego Multidisciplinar sobre el Uso de Hipolipemiantes

*Galician multidisciplinary consensus about the use of lipid-lowering drugs*

Botana López MA<sup>1</sup>, Aneiros Díaz AM<sup>9</sup>, Bouza Piñeiro P<sup>8</sup>, Caamaño Isorna C<sup>3</sup>, Castro Iglesias A<sup>10</sup>, Díaz Díaz JL<sup>7</sup>, Lago Deibe FI<sup>2</sup>, Pérez Freijomil A<sup>6</sup>, Rey Aldana D<sup>4</sup>, Vázquez Rodríguez JM<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sociedad Gallega de Endocrinología, Nutrición y Metabolismo

<sup>2</sup> Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria (AGAMFEC)

<sup>3</sup> Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria

<sup>4</sup> Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria – Galicia (SEMergen-Galicia)

<sup>5</sup> Sociedad Gallega de Cardiología

<sup>6</sup> Sociedad Gallega de Médicos Generales y de Familia (SEMg Galicia)

<sup>7</sup> Sociedad Gallega de Medicina Interna

<sup>8</sup> Sociedad Gallega de Nefrología

<sup>9</sup> Sociedad Gallega de Neurología

<sup>10</sup> Sociedad Gallega Interdisciplinaria del SIDA

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad mundial<sup>1</sup>. Cada año fallecen más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2012 murieron por ECV 17,5 millones de personas, lo cual representa un 30% de todos los decesos registrados en el mundo<sup>2</sup>.

Según datos del INE sobre las causas de mortalidad del año 2013, la enfermedad cardiovascular sigue manteniéndose como la primera causa de defunción en España (30,1%) por encima del cáncer (28,44%) y de las enfermedades respiratorias (10,9%). Por comunidades autónomas, Galicia (33,73%), Andalucía (32,99%) y Asturias (32,81%) son las que cuentan con un porcentaje de mortalidad por causa cardiovascular más elevado, mientras que Canarias (22,85%), Madrid (26,30%) y País Vasco (27,48%) son las de menor mortalidad cardiovascular.

Estas pérdidas humanas suponen también un daño económico sustancial que se calcula en torno al 2% del PIB tanto para Estados Unidos como para Europa<sup>3</sup>.

La ECV está fuertemente relacionada con el estilo de vida, en especial con el consumo de tabaco, hábitos de vida poco saludables, la inactividad física y el estrés psicosocial<sup>4</sup>. Según la OMS, con cambios adecuados del estilo de vida se podrían prevenir más de tres cuartas partes de la mortalidad cardiovascular<sup>5</sup>.

Los estudios epidemiológicos muestran una clara relación entre las cifras de colesterol total en suero y el riesgo cardiovascular<sup>6</sup>. El consumo de hipolipemiantes en España ha pasado de 18,9 dosis diarias por mil habitantes día (DHD) en el año 2000 a 102,6 DHD en el año 2012, lo que supone un incremento del 442%<sup>7</sup>. Las estatinas son los fármacos más utilizados, repre-

sentando un 89,3% del consumo de hipolipemiantes en 2012<sup>7</sup>. Las estatinas han sido el grupo de hipolipemiantes más consumidos a lo largo de todo el periodo de estudio, con 14,7 DHD en 2000 y 91,6 DHD en 2012 (incremento de 522%). El fármaco más utilizado durante todo el periodo de estudio fue la atorvastatina, que ha pasado de 3,8 DHD en 2000 a 42,8 DHD en 2012 (incremento de 1012%). También hay que destacar la simvastatina como segunda estatina más consumida a lo largo de este periodo, con 3,4 DHD en 2000 y 29,6 DHD en 2012. Atorvastatina y simvastatina representaron en 2012 el 78,2% del consumo del total de estatinas<sup>7</sup>. El consumo de fibratos ha disminuido respecto al consumo total de hipolipemiantes del 19,4% en 2000 al 5,9% en 2012<sup>7</sup>. El resto de hipolipemiantes (“otros hipolipemiantes”) representaron el 4,8% del consumo total en 2012, destacando ezetimiba y ácidos grasos omega 3<sup>7</sup>.

Según datos internos del SERGAS en 2014 la atorvastatina fue el segundo principio activo más prescrito después del omeprazol, representando un 3,33% de todos los envases dispensados y un 2,44% de la facturación total del SERGAS. Las guías Europeas para el manejo de la Dislipemia y Prevención Cardiovascular, publicadas respectivamente en 2011 y 2012 por un comité conjunto de ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society)<sup>8,9</sup> han tenido buena acogida en España, con diversas iniciativas para fomentar su aplicación. A finales del 2013, se publicó la guía del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>10</sup> que inmediatamente ha generado polémica a ambos lados del Atlántico. Su abandono de las concentraciones de colesterol como objetivo a alcanzar y su visión de las estatinas como fármacos que reducen el riesgo cardiovascular rompió con déca-

das de recomendaciones. El método del cálculo de riesgo de las guías y los umbrales de tratamiento recomendados han sido criticados casi de inmediato. Según la revista JAMA su aplicación supondría 923 millones de personas a tratamiento con estatinas (estatinización de la sociedad)<sup>11</sup>.

En medio de esta polémica, este grupo de trabajo es partidario de seguir manteniendo objetivos de tratamiento en función de las concentraciones de cLDL, a excepción de determinadas situaciones como en la enfermedad renal crónica.

En Julio de 2014 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicó una nueva actualización de su guía de práctica clínica de prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular<sup>12</sup>. Dicha publicación ha avivado más el debate a nivel internacional. Los aspectos más controvertidos son la disminución del umbral de riesgo de personas sanas y favorecer el uso de atorvastatina frente otras alternativas. Con las nuevas recomendaciones, el número de pacientes a tratamiento se incrementaría en 4,5 millones de personas en el Reino Unido<sup>12</sup>.

Los perfiles de riesgo y la importancia de los factores de riesgo difieren entre las poblaciones y debemos ser muy cuidadosos a la hora de aplicar a una sociedad recomendaciones elaboradas para otra. Debemos evitar las extrapolaciones. Experiencias anteriores muestran que herramientas previas como las guías de cálculo de riesgo Framingham y de la ATP III (Third Adult Treatment Panel)<sup>13</sup> se adaptaron y adoptaron de forma extensa en todo el mundo.

Además, el estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria en España (APEAS), establece que el 48,2% de los efectos adversos observados están relacionados con la medicación<sup>14</sup>.

En respuesta a esta situación se presenta este documento, cuyo propósito es proporcionar información científica, objetiva, completa y actualizada a los profesionales sanitarios para ayudarles en la toma de decisiones en diferentes situaciones, con dos objetivos claros: el beneficio del paciente y la sostenibilidad del sistema sanitario.

## Definición de objetivos de tratamiento

La aplicación exclusivamente de medidas preventivas poblacionales para el control de las enfermedades cardiovasculares no es un objetivo real. Por consiguiente, la identificación del paciente en alto riesgo es esencial para iniciar medidas preventivas más intensas y optimizar la relación coste-efectividad de los tratamientos hipolipemiantes.

En las últimas guías de práctica clínica ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias, se aconseja estimar el riesgo cardiovascular mediante el sistema SCORE, que está basado en series de datos de cohortes europeas, representativas de nuestra población. Este sistema estima el riesgo a 10 años de un primer evento arterioesclerótico mortal<sup>1,2</sup>.

El sistema SCORE presenta limitaciones. Por un lado los pacientes jóvenes, que pueden tener un riesgo absoluto bajo, pero que presentan un riesgo relativo elevado (riesgo eleva-

do a largo plazo). Por este motivo, son de especial utilidad las tablas de riesgo relativo específicas para este colectivo<sup>1,2</sup>. Por otro lado, los pacientes mayores, fundamentalmente los varones, que solo por la edad tendrían una estimación de riesgo absoluto superior al 5 o al 10% según las tablas SCORE, lo que puede conducir a sobretratar a este colectivo.

Por otra parte, si queremos conocer el riesgo que tiene un paciente de sufrir un evento cardiovascular no mortal, se estima que éste es 3 veces mayor al riesgo obtenido por SCORE. Debemos establecer el nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente y determinar, en función del mismo, un objetivo terapéutico en base al c-LDL según la ESC/EAS<sup>1</sup>. De esta forma identificaremos los siguientes grupos de riesgo:

### Riesgo muy alto:

- Enfermedad cardiovascular establecida.
- DM1 o DM2 con más de un factor de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana.
- Enfermedad renal crónica (ERC) grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- SCORE ≥ 10%.

### Riesgo alto:

- Factores de riesgo específicos marcadamente elevados, como dislipemia familiar aterogénica e hipertensión grave.
- DM1 o DM2, pero sin factores de riesgo cardiovascular, ni lesión de órgano diana.
- ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- SCORE ≥ 5% y < 10%.

### Riesgo moderado:

- SCORE ≥ 1% y < 5%.

### Riesgo bajo:

- SCORE < 1%.

No existe un consenso absoluto sobre cuál debe ser el objetivo de tratamiento entre las diferentes guías de práctica clínica<sup>2,3,4,5</sup>. La guía ESC/EAS continúa definiendo los objetivos terapéuticos según los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), basada en los resultados del Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT)<sup>6,7</sup>, que confirmó que la reducción de la enfermedad cardiovascular depende fundamentalmente de la disminución de las cifras de c-LDL. Una reducción de c-LDL de 1 mmol/l (~40 mg/dL) se asocia con un descenso estimado del 20% en los eventos cardiovasculares.

Según estas guías, los objetivos terapéuticos son los siguientes:

- Para pacientes con un riesgo cardiovascular bajo y pacientes con riesgo moderado, el colesterol plasmático total deber ser < 5 mmol/l (190 mg/dL) y el cLDL, < 3 mmol/l (115 mg/dL).
- Pacientes con riesgo alto, el objetivo terapéutico recomendado es llegar a cifras de cLDL < 100 mg/dL (< 2,5 mmol/l).



- Pacientes de muy alto riesgo, el objetivo terapéutico es alcanzar cifras de cLDL <70 mg/dL (<1,8 mmol/l) o una reducción  $\geq$ 50% del valor inicial.

La modificación del estilo de vida es un pilar fundamental del tratamiento del paciente con dislipemia y para el manejo del riesgo cardiovascular total. Debemos recomendar a todos los pacientes las siguientes modificaciones<sup>8</sup>:

- La dieta debe ser variada, con una ingesta calórica adaptada a cada individuo para evitar el sobrepeso y la obesidad.
- Se promoverá el consumo de fruta, verduras, legumbres, frutos secos, cereales, panes integrales y pescado (especialmente azul)
- La grasa saturada se sustituirá por los alimentos mencionados antes y por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de origen vegetal.
- La ingesta de sal debe reducirse a menos de 5 g/día, evitando el consumo de sal de mesa.
- Recomendaremos moderación en el consumo de alcohol (<10-20 g/día a las mujeres y <20-30 g/día a los varones); los pacientes con hipertrigliceridemia deben abstenerse de consumir alcohol.
- Debe limitarse la ingesta de bebidas (especialmente refrescos) y alimentos con azúcar añadido, especialmente los pacientes con hipertrigliceridemia.
- Debe promoverse la actividad física con el objetivo de alcanzar la práctica de ejercicio regular durante al menos 30 min/día todos los días.
- Debe evitarse el consumo y la exposición a productos del tabaco.

## Tratamiento de las dislipemias en prevención primaria

En prevención primaria, la promoción de estilos de vida saludable a través de la dieta y la actividad física y el abandono del tabaco deben permanecer como actividades preferentes. En prevención primaria las estatinas, al cabo de 5 años, reducen de forma moderada la mortalidad total así como los eventos coronarios y cardiovasculares, los ictus y las revascularizaciones<sup>1</sup>. El metaanálisis del grupo Cholesterol Treatment Trialists Collaborators (CTT)<sup>2</sup> concluye que la evidencia apoya el beneficio de las estatinas en prevención primaria, independientemente de la edad, sexo o nivel de c-LDL basal. Este análisis ha sido criticado por cuestiones metodológicas. Muchos de los grandes ensayos clínicos con estatinas adolecen de un sesgo de selección y los efectos adversos graves tampoco se recogieron siempre de forma adecuada.

Por tanto, en las personas de riesgo cardiovascular bajo el beneficio es escaso, lo que unido a la posibilidad de efectos adversos a largo plazo hace que la relación beneficio/riesgo probablemente no sea tan favorable.

A finales de 2013 se actualizaron las guías americanas ATP-IV<sup>4</sup>, que ya han sido comentadas y con las que este grupo de trabajo no está completamente de acuerdo.

Como ya se ha comentado las nuevas guías NICE<sup>5</sup> también incrementan de forma significativa la necesidad de tratamiento. Recomiendan:

- **Discutir con el paciente** los beneficios que supone la modificación del estilo de vida y ofrecerle la oportunidad de volver a evaluar su riesgo después de que han tratado de cambiar su estilo de vida. Si la modificación del estilo de vida resulta ineficaz o inapropiada después de la evaluación de riesgos, ofrecer tratamiento con estatinas.
- Ofrecer **atorvastatina 20 mg** o equivalente para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares a las personas que tienen un riesgo de desarrollar ECV a los 10 años de 10% o mayor (estimado con QRISK2: <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>).
- **En las personas con diabetes tipo 1: ofrecer estatinas para la prevención** primaria a los pacientes de más de 40 años y con un tiempo de evolución de la diabetes superior a 10 años, así como a aquellos con nefropatía establecida o con otros factores de riesgo CV.
- **En las personas con diabetes tipo 2: ofrecer estatinas para la prevención** primaria a las personas con diabetes tipo 2 que tienen un riesgo CV<sup>6</sup> 10% (estimado con QRISK2).

**El Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología** aconseja (enero de 2015) seguir usando las guías europeas de prevención cardiovascular de 2012 basadas en SCORE, pues tienen una mejor evidencia que las anteriores. Las poblaciones a las que se refieren las guías americanas y NICE son muy diferentes de las españolas, y su riesgo cardiovascular es 3-4 veces superior por lo que tienen una dudosa aplicabilidad en nuestro medio.

La guía europea ofrece unas pautas de estratificación del riesgo mucho mejor validadas que la propuesta estadounidense y la sugerida por la NICE evitando así un riesgo evidente de tratamiento farmacológico innecesario en prevención primaria, sobre todo en personas mayores. Creemos que sus mensajes son más adecuados para el entorno español y previenen un posible sobretratamiento en prevención primaria.

## Uso de hipolipemiantes en cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica (prevención secundaria)

El cLDL es el indicador de respuesta al tratamiento más utilizado en los ensayos clínicos que han analizado los efectos de la terapia hipolipemiente en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Se ha estimado que una reducción de 40 mg/dl en la concentración de cLDL se acompaña de una reducción del 22 % en la morbimortalidad cardiovascular<sup>1</sup>.

En los pacientes de muy alto riesgo de un evento coronario (los pacientes con cardiopatía isquémica) el objetivo recomendado

Tabla 1. Posicionamiento y recomendaciones del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología sobre manejo y tratamiento de las dislipemias.

<p>Prevención primaria</p> <p>Riesgo alto: SCORE <math>\geq 5</math></p> <p>- Un solo factor de riesgo muy elevado (p.e. dislipemias familiares, hipertensión arterial grave) <math>\geq 180</math> sistólica o <math>\geq 110</math> diastólica, pacientes con cifras aisladas de colesterol superiores a 320mg/dL y/o a 240mg/dL de c-LDL.</p> <p>- DM1 o DM2 sin otros FRCV ni daño de órgano diana.</p> <p>- Enfermedad renal crónica moderada (FGe, 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p>	<p>Objetivo terapéutico recomendado:</p> <p>cLDL &lt;100 mg/dL (&lt;2,5 mmol/l).</p>	<p>No existe evidencia sólida que respalde los umbrales o puntos de corte para definir las categorías de riesgo. El balance riesgo-beneficio y el coste-efectividad del tratamiento con estatinas es menos claro cuanto menor es el riesgo cardiovascular basal.</p>
<p>Riesgo moderado (SCORE <math>\geq 1</math>-&lt;5%).</p> <p>Riesgo bajo (SCORE &lt;1%).</p>	<p>Objetivo terapéutico recomendado:</p> <p>- colesterol total &lt;190 mg/dL</p> <p>- cLDL &lt;115 mg/dL</p>	<p>Las tablas deben estar basadas en población autóctona.</p> <p>La guía estadounidense incluye poblaciones de características y riesgos muy diferentes a la población española.</p>
<p>Calculadoras para la estimación del riesgo cardiovascular.</p>	<p>En España se sigue recomendado el uso de las tablas europeas SCORE para países de bajo riesgo</p>	
<p>Empleo de fármacos distintos de las estatinas.</p>	<p>Considerar inhibidores de la absorción como ezetimiba o resinas, además de estatinas, como tratamiento combinado para lograr los objetivos de cLDL.</p> <p>La hipertrigliceridemia y/o el cHDL bajo son factores de riesgo independientes a tener en cuenta. Requieren una modificación intensa del estilo de vida y considerar fármacos (fibratos) si persisten. Otra opción para reducir los triglicéridos son los ácidos grasos omega-3.</p>	<p>La hipertrigliceridemia moderada se asocia con mayor riesgo cardiovascular que la más grave (triglicéridos &gt; 900 mg/dL), que es un factor de riesgo de pancreatitis que requiere tratamiento per se (fibratos).</p>

Tabla 2. (tomada de Clin Invest Arteriosc. 2012; 24:30-39).

Estatina	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Pravastatina <sup>a</sup>	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina <sup>a</sup>				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg <sup>b</sup>
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

Modificado de: Mahley y Bersot<sup>36</sup>.

<sup>a</sup> Estatinas hidrosolubles.

<sup>b</sup> Dosis no comercializada en España.

Los miembros del grupo que ha elaborado este consenso creen que esta tabla es la que mejor refleja las características comparativas de las diferentes estatinas que actualmente están disponibles en el mercado español. Los datos de la tabla han sido obtenidos de estudios de eficacia individual de las estatinas y no de comparaciones entre ellas. Las dosis más elevadas de simvastatina y de rosuvastatina no son recomendadas. Considerar la asociación de ezetimiba cuando sea preciso llegar a dichas dosis.

por la Sociedad Europea de Cardiología es una concentración de cLDL menor o igual a 70 mg/dl o una reducción mayor del 50 % de los valores previos. Si dudamos de la estimación del cLDL podemos utilizar como objetivo el colesterol no HDL (diferencia entre el colesterol total y cHDL) que ha de ser menor o igual a 100 mg/dl en los pacientes de muy alto riesgo<sup>2</sup>.

En los pacientes con arteriopatía periférica se considera indicado el tratamiento con estatinas para mantener un cLDL inferior a 100 mg/dl, aunque de manera óptima debería establecerse un objetivo de cLDL menor de 70 mg/dl<sup>3</sup>.

Los pacientes con un síndrome coronario agudo deben ser tratados con estatinas a dosis altas durante su hospitalización, independientemente de los niveles de colesterol. En los pacientes con antecedentes de IAM se recomienda el tratamiento farmacológico aún cuando el cLDL basal sea inferior a 70 mg/dl<sup>4</sup>. El estudio IMPROVE-IT<sup>5</sup> ha mostrado que la asociación de ezetimibe (10 mg/día) y simvastatina (40 mg/día) en pacien-

tes que han sufrido un síndrome coronario agudo en los últimos diez días, produce una mayor reducción de colesterol LDL y de eventos cardiovasculares cuando se compara con simvastatina (40 mg/día) en monoterapia.

La arteriopatía periférica que afecta a las arterias de los miembros inferiores se considera equivalente a la enfermedad coronaria y es indicación de tratamiento hipolipemiente. No está claro el beneficio del tratamiento hipolipemiente en pacientes con aneurisma de la aorta abdominal ni arteriopatía en otras localizaciones (ej., en las arterias retinianas).

### Prevención secundaria en el ictus isquémico

La reducción de los niveles de colesterol en sangre ha resultado beneficiosa en la prevención secundaria del ictus isquémico, siendo menos evidente en la prevención primaria<sup>1,2</sup>.

Los niveles de cLDL se asocian de forma independiente al riesgo de ictus<sup>3</sup>. Otras fracciones lipídicas también se aso-

cian a riesgo vascular; los triglicéridos, cHDL y lipoproteína a. Diversos estudios en prevención secundaria no han demostrado eficacia en combinaciones de estatinas con niacina, ni del uso de fármacos que aumentan cHDL<sup>4,5</sup>.

Las estatinas ejercen un efecto independiente de la reducción de la concentración cLDL, llamado efecto pleiotrópico, sobre la pared vascular. La reducción del grosor íntima-media, que se relaciona directamente con riesgo vascular aterotrombótico, es mayor con estatinas a altas dosis<sup>6</sup>. También favorecen al aumento del óxido nítrico (vasodilatación), tienen efecto antioxidante, antiexcitotóxico, favorecen la disolución del trombo y promueven la angiogénesis<sup>7,8</sup>.

En la fase aguda del ictus las estatinas favorecen la recuperación en todos los tipos de ictus isquémico, siendo mayor si se usan dosis altas<sup>9</sup>.

Se han realizado numerosos estudios de prevención secundaria en pacientes con eventos cardíacos, si bien hay un único estudio prospectivo y aleatorizado sobre estatinas e ictus, el estudio SPARCL, publicado en el año 2006<sup>10</sup>. Demostró que, tras sufrir un ictus isquémico o AIT, la toma de 80 mg/día de atorvastatina reducía en un 16% el riesgo de ictus frente a placebo. Esta disminución se produjo a expensas de una reducción del 43% en la probabilidad de presentar un ictus fatal, y resultó no significativa para el ictus no fatal. Este beneficio se mantuvo los 5 años que duró el seguimiento. La mortalidad global y cardiovascular no fue diferente entre ambos grupos, con un aumento de ictus hemorrágicos no fatales en el grupo de estatinas (2.3% vs 1.4%). Se evitaría un nuevo ictus isquémico por cada 53 pacientes tratados durante 5 años, sin reducción de la mortalidad, a expensas de sufrir un ictus hemorrágico por cada 112 pacientes tratados. En análisis posteriores<sup>11</sup> se ha observado un mayor beneficio en pacientes con estenosis carotídea, se mantiene el beneficio y seguridad en pacientes mayores de 65 años y no se detectó mayor riesgo de hemorragia con niveles bajos de cLDL.

Se recomienda, por tanto, el uso de estatinas en la fase aguda del ictus isquémico o AIT, independientemente de su causa (pequeño vaso, gran vaso o cardioembólico).

En prevención secundaria recomendamos el uso de atorvastatina a dosis de 80 mg/d, disminuyendo la dosis en caso de riesgo de interacción farmacológica, efectos adversos o por preferencia del paciente. A partir de los 6 meses del tratamiento se recomienda evaluar el objetivo de reducción de >40% del nivel inicial de colesterol LDL<sup>12</sup>.

El objetivo de reducción de cLDL en prevención secundaria del ictus isquémico/AIT es alcanzar niveles de <70mg/dl o la reducción de al menos el 50% con respecto a las cifras basales.

## Tratamiento farmacológico hipolipemiante en ancianos

Como en pacientes más jóvenes, antes de plantear el tratamiento hipolipemiante en ancianos, es importante considerar la existencia de causas secundarias, que deberán ser corregidas cuando sea posible, como son las enfermedades renales

y hepáticas, el hipotiroidismo, así como el uso de determinados fármacos como algunos hipotensores o antipsicóticos<sup>1</sup>.

Las estatinas han demostrado de manera consistente que reducen el riesgo de eventos y muertes coronarias en prevención secundaria<sup>2</sup>. Datos del estudio SPARCL, realizado en pacientes con ictus o AIT reciente, también demostraron la eficacia de estatinas en la reducción de ictus en mayores de 65 años<sup>3</sup>. En prevención primaria los datos no son tan concluyentes, aunque un metaanálisis específicamente realizado en pacientes mayores de 65 años en PP concluye que el tratamiento con estatinas disminuye los ictus (NNT 42 en un año) e infartos (NNT 24 en un año) pero no la mortalidad cardiovascular ni la total<sup>4</sup>.

A partir de 80-85 años las pruebas para tratar este grupo de edad son escasas. Se usará el juicio clínico, ponderando la relación riesgo/beneficio junto con los deseos del paciente<sup>5</sup>. La ausencia de datos para pacientes mayores en las tablas de riesgo CV hace que sea muy importante considerar la presencia de datos de arteriopatía subclínica, como el aumento del grosor de la íntima media de la carótida, la presencia de calcio coronario o la reducción del índice tobillo brazo, lo que orientaría la decisión a favor del tratamiento farmacológico<sup>6</sup>.

A considerar también en los ancianos es la calidad y expectativa de vida. Se precisan al menos dos años para que el tratamiento con estatinas logre beneficios, por lo que los pacientes con una probable supervivencia menor no deberían ser tratados<sup>1</sup>, especialmente pacientes en cuidados paliativos, demencias avanzadas, cáncer, insuficiencia renal o cardíaca avanzadas, enfermedades pulmonares avanzadas y conectivopatías<sup>7</sup>. Igualmente los ancianos frágiles, que no han sido incluidos en los ensayos clínicos, se excluirán del tratamiento dada la mayor probabilidad de efectos secundarios y que no se ha demostrado reducción de eventos, al menos en los institucionalizados sin enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Otros factores a considerar en pacientes ancianos son el deterioro cognitivo y la comorbilidad, ambos factores relacionados negativamente con el cumplimiento<sup>6</sup>, así como la polifarmacia<sup>3</sup>, por el aumento de riesgo de efectos secundarios, sobre todo miopatía<sup>8,9</sup>.

Los ancianos son más sensibles a los efectos secundarios de los fármacos, por los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que sufren, pero los datos demuestran que las estatinas son razonablemente seguras, aunque una prescripción prudente aconseja iniciar dosis menores e incrementarlas paulatinamente hasta lograr el objetivo terapéutico<sup>9,10,11,12</sup>.

*De manera resumida ancianos en prevención secundaria se deben tratar igual que los más jóvenes; en prevención primaria se tratan si el RCV es alto o muy alto, dado que reduce eventos aunque no muertes. Para simplificar el cálculo, probablemente por el límite superior de edad en la tabla SCORE, la Guía Europea<sup>10</sup> aconseja hacerlo cuando coexiste al menos otro factor de RCV mayor, titulando la dosis por el riesgo de efectos secundarios. El principal problema se da en los muy ancianos (80 o más años), ahí se ha propuesto recientemente en España un algoritmo para indicar estatinas<sup>4,13</sup>.*

De los fármacos no estatinas, casi no hay datos en ancianos por lo que su uso debe considerarse excepcional. Datos del IMPROVE IT sugieren que el beneficio de la asociación de ezetimiba y simvastatina se mantiene en mayores de 75 años<sup>14</sup> aunque el hecho de que dicho estudio haya sido analizado a 7 años implica la necesidad de valorar la esperanza de vida de forma individual.

## Uso de hipolipemiantes en Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus, fundamentalmente la tipo 2, comporta un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular (RCV) de entre 2 y 4 veces. En la diabetes la enfermedad arteriosclerótica es la principal causa de morbimortalidad: supone el 75% de los ingresos hospitalarios en diabéticos y el 80% de los fallecimientos en estos pacientes (75% arteriosclerosis coronaria; 25% enfermedad cerebrovascular o arterial periférica)<sup>1</sup>, mientras que la insuficiencia cardíaca y la enfermedad arterial periférica son las formas iniciales de presentación más frecuente<sup>2</sup>.

Existe una "dislipemia diabética", típica de la diabetes tipo 2, común a otras situaciones de insulín-resistencia, que cursa con cHDL reducido, hipertrigliceridemia y niveles de cLDL no especialmente elevados, pero sí muy aterogénicos<sup>3</sup>. Son partículas de cLDL más pequeñas y densas, por lo que a una determinada concentración de colesterol hay un mayor número de ellas y pasan más fácilmente a formar parte de la placa de ateroma<sup>3</sup>. Existe una relación claramente demostrada entre el cLDL y la arteriosclerosis, relación que no está tan aclarada con el cHDL y con los triglicéridos<sup>4,5</sup>. El cLDL es un predictor muy potente de RCV en pacientes diabéticos, y en éstos se ha demostrado un aumento del 12% del RCV por cada incremento de 10 mg/dL de cLDL<sup>6</sup>.

El cLDL sigue siendo, por lo tanto, el principal objetivo de tratamiento en los individuos diabéticos a la hora de tratar el factor lipídico. La ESC (Sociedad Europea de Cardiología) / EASD (Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes) recomiendan reducir el cLDL a <100 si no existen otros factores de RCV y, si existe algún otro adicional, el objetivo sería alcanzar un cLDL <70. Si estos valores no son alcanzables, se recomienda reducir al menos el cLDL en un 50%<sup>7</sup>.

Las concentraciones de apolipoproteína B (ApoB) y de colesterol no HDL (noHDLc) podrían ser mejores que el cLDL como predictores de RCV en pacientes diabéticos<sup>8</sup>. Actualmente se consideran objetivos secundarios o alternativos porque no hay evidencia que demuestre que usarlos como objetivos terapéuticos es superior al cLDL como objetivo para la reducción de eventos CV. En personas con triglicéridos elevados el noHDLc expresa con más precisión la aterogenicidad de las lipoproteínas circulantes.

Las guías recientemente publicadas por la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), y asimiladas también por la American Diabetes Association (ADA), plantean la "estatinización" generalizada de todos los pacientes diabéticos entre 40 y 75 años de edad que tengan un cLDL superior a 70, con lo que denominan estatinas de

moderada intensidad o de alta intensidad dependiendo del RCV global y no de los valores de cLDL conseguidos.

Por otra parte, con posterioridad ha aparecido evidencia que refuerza el mensaje de que la reducción de RCV está más en relación con el grado de reducción de cLDL y no tanto con el fármaco utilizado para conseguirlo<sup>9</sup>.

Nosotros creemos que el inicio de fármacos hipolipemiantes (fundamentalmente estatinas por su eficacia y eficiencia, pero no exclusivamente) debe hacerse en función de los objetivos de cLDL que queremos alcanzar, y su continuidad y ajuste de dosis en función de los valores de cLDL que se van consiguiendo.

Las estatinas constituyen la terapia de primera línea para el tratamiento de la dislipemia en los sujetos diabéticos. Su uso está indicado en todos los pacientes diabéticos que tengan un cLDL mayor de 100 o en aquellos que tengan un RCV muy elevado y un cLDL mayor de 70.

Dado el elevado RCV de los pacientes diabéticos, se puede utilizar la estrategia de usar la estatina más eficaz a la dosis más alta tolerada. Nosotros proponemos que la selección de la estatina y de su dosis se haga en función del porcentaje de reducción de cLDL que necesitemos (según el cLDL de "partida" y el cLDL objetivo) y la reducción predecible que se puede obtener con cada fármaco o asociación (ver tabla previa del apartado de prevención primaria).

En caso de que con la estatina no se consiga la reducción suficiente de cLDL, o en el caso de intolerancia a la estatina que impida llegar a la dosis deseada, se iniciará terapia combinada. El fármaco de elección a utilizar en combinación con la estatina será la ezetimiba. Alternativamente se propone el uso de resinas de intercambio.


Aunque todas las estatinas mejoran el RCV, se ha comprobado que se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de diabetes o a un discreto deterioro del control metabólico<sup>10,11</sup>. No obstante este riesgo es muy inferior a la mejoría inducida por la reducción del cLDL. Probablemente la pitavastatina no tenga este aumento de riesgo de desarrollar diabetes<sup>12</sup>.


## Tratamiento de la dislipemia en la enfermedad renal crónica

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup>, cuyo riesgo se incrementa con el progresivo descenso del filtrado glomerular (FG). La mayoría de los enfermos con ERC estadios 3-5 (G3-G5, Tabla 3) muestran una dislipemia mixta de perfil altamente aterogénico, típicamente caracterizado por una elevación de los triglicéridos y una disminución del cHDL<sup>2</sup>. Las actuales guías KDIGO<sup>3</sup> prescinden del cLDL a la hora de decidir a qué pacientes con ERC debemos prescribir tratamiento hipolipemiante, así como de la consecución de determinados valores como objetivo del mismo, debido a la falta de evidencia sobre los beneficios reales que supone alcanzar una determinada cifra de cLDL<sup>4</sup> en esta población. Estas recomendaciones están basadas en la utilización de estatinas<sup>5</sup>, bien solas o en combinación con ezetimiba<sup>6</sup>.

Tabla 3. Clasificación de la ERC (KDIGO 2012<sup>1</sup>)

Pronóstico de la ERC por estadios según FG y albuminuria: KDIGO 2012				Albuminuria persistente: estadios, descripción e intervalos		
				A1	A2	A3
				Normal o ligero aumento <30 mg/g (<3 mg/mmol)	Aumento moderado 30-299 mg/g (3-29 mg/mmol)	Aumento severo >300 mg/g (>30 mg/mmol)
Estadios según FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ). Descripción e intervalos	G1	Normal o elevado	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve-moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada-severa	30-44			
	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

 riesgo bajo (en ausencia de otros marcadores de daño renal, ausencia de ERC)

 riesgo moderado

 riesgo alto

 riesgo muy alto

## Recomendaciones

1. Realizar un perfil lipídico a todo paciente al que se detecte una ERC, así como a los pacientes en diálisis o trasplantados.
2. En los pacientes con ERC (incluidos pacientes en diálisis o trasplantados) no será preciso realizar determinaciones periódicas del perfil lipídico salvo que se espere realizar algún cambio terapéutico.

Se recomienda determinar el perfil lipídico en las siguientes situaciones: para valorar la adherencia al tratamiento, cambios en la modalidad de terapia renal sustitutiva, valoración de dislipemias secundarias (síndrome nefrótico, diabetes mellitus, hipotiroidismo, etc.) o para la valoración del riesgo vascular a los 10 años en pacientes de <50 años que no estén recibiendo ya una estatina. Se sugiere una valoración anual del riesgo vascular en la mayoría de los pacientes.

3. En adultos de >50 años con FG estimado (FGe) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> que no estén en tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante) se recomienda el tratamiento con estatinas, solas o en asociación con ezetimiba.
4. En adultos de >50 años con FGe >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC estadio G1-G2) con proteinuria o albuminuria se recomienda el tratamiento con una estatina.
5. En adultos entre los 18 y 49 años con ERC no en diálisis ni trasplantados, se recomienda el tratamiento con estatinas si cumple al menos una de las siguientes condiciones:
  - Enfermedad coronaria previa (IAM o revascularización coronaria).
  - Diabetes mellitus.

- ACV previo.
- Incidencia estimada a los 10 años de muerte coronaria o IAM no fatal >10%.
  - La mayoría de estas herramientas de cálculo de RCV no consideran la existencia de ERC en sus ecuaciones por lo que su fiabilidad predictiva no está garantizada, en especial en sujetos menores de 40 años<sup>7</sup>.
  - A pesar de la falta de evidencia sobre los beneficios del tratamiento hipolipemiante en el síndrome nefrótico<sup>8</sup>, deberá ser considerado en pacientes jóvenes con hiperlipemia severa (ej., cLDL ≥190 mg/dl) dado el elevado riesgo vascular que esta situación conlleva<sup>7,9</sup>.

6. En pacientes con ERC en diálisis no deberá iniciarse tratamiento hipolipemiante (estatinas solas o en combinación con ezetimiba), recomendando su continuidad en pacientes tratados previamente al comienzo de la diálisis.

Tanto los ensayos clínicos realizados específicamente en población en diálisis<sup>10,11</sup> como los metaanálisis<sup>12</sup> no han permitido demostrar un beneficio de la terapia con estatinas, por lo que no se recomienda iniciar su uso salvo que el paciente ya lo estuviese recibiendo previamente<sup>6</sup>.

7. En adultos receptores de un trasplante renal se recomienda el tratamiento con estatinas.

Resultados inciertos de las estatinas sobre la disminución de episodios cardiovasculares y mortalidad global<sup>13,14</sup>, así como sobre la supervivencia del injerto<sup>14</sup>. Debido a las interacciones con los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas, especialmente en el caso de la ciclosporina<sup>7</sup>.

## Seguridad de las estatinas en la ERC

En etapas iniciales de la ERC (estadios G1 y G2, FGe >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no es preciso realizar ajustes en su dosificación. Sin embargo, en fases más avanzadas (estadios G3-G5) existen diferencias en el perfil farmacocinético que pueden suponer una ventaja en cuanto a su seguridad<sup>15</sup>. En este sentido, la utilización de estatinas de eliminación hepática (fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina) podría disminuir el riesgo de efectos adversos, así como restringir el uso en pacientes polimedicados de aquellas metabolizadas a través de citocromo P450-3A4 (lovastatina, simvastatina y atorvastatina)<sup>16</sup>. Con estas precauciones cualquier estatina podría, en principio, ser prescrita, recomendándose no obstante el uso de aquellas estatinas y dosis que hayan mostrado beneficios en los ensayos clínicos realizados específicamente en estas poblaciones de pacientes<sup>3</sup> (Tabla 4).

## Tratamiento de la dislipemia en el paciente trasplantado

La dislipemia es una complicación frecuente en el postrasplante<sup>1</sup>, jugando el tratamiento inmunosupresor un papel fundamental en el desarrollo de la misma. De los fármacos habitualmente utilizados como terapia de mantenimiento, los que inducen una mayor alteración lipídica son, por orden decreciente: los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus), los esteroides y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus, especialmente la primera). Los antimetabolitos (azatioprina y micofenolato) carecen de efecto hiperlipemiente<sup>2</sup>. En trasplantados cardíacos, los estudios aleatorizados han mostrado resultados favorables de las estatinas sobre la supervivencia de los pacientes y sobre la aparición de vasculopatía del injerto<sup>3,4,5</sup>, por lo que se recomienda su introducción temprana tras el trasplante independientemente de las cifras de colesterol<sup>6</sup>. Las estatinas han mostrado además efectos inmunomoduladores y antitumorales<sup>7,8,9</sup>, recomendándose también su uso en otros trasplantes de órganos sólidos, en especial en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. En trasplantados renales el efecto de las estatinas sobre la reducción del riesgo cardiovascular y mortalidad global son

inciertos, así como sobre la función del injerto<sup>10,11,12</sup>, a pesar de lo cual las guías recomiendan su utilización<sup>13</sup>.

Un aspecto importante con respecto a la seguridad de las estatinas en pacientes trasplantados son sus interacciones, en especial con la ciclosporina y, en menor medida, con el tacrolimus, metabolizados ambos a través del citocromo P450-3A4<sup>14</sup>, provocando un aumento de los niveles séricos de estatinas y del riesgo de miopatía. En este sentido, la fluvastatina y la pravastatina son las que ofrecen un menor riesgo de interacciones por su eliminación a través de otras rutas metabólicas, siendo la fluvastatina la que muestra una mejor perfil de seguridad<sup>15,16</sup>. El empleo de otros fármacos con capacidad de interacción sobre el citocromo P450-3A4 deberán ser evitados o utilizados con sumo cuidado cuando se administren asociados a estatinas y anticalcineurínicos; éstos incluyen macrólidos (eritromicina, claritromicina), calcioantagonistas (verapamilo, diltiazem) y antifúngicos (flucanazol, itraconazol), entre otros. Aunque rosuvastatina y pitavastatina son metabolizadas por vías diferentes al citocromo P450 su uso concomitante con ciclosporina está contraindicado. Se recomienda evitar la administración de atorvastatina en pacientes tratados con sirolimus por la posible elevación de los niveles séricos de este último, al ser la atorvastatina un potente inhibidor de la glicoproteína transportadora intestinal (P-gp)<sup>17</sup>. La ciclosporina puede elevar considerablemente los niveles séricos de la ezetimiba, por lo que se recomienda utilizar inicialmente dosis no superiores a 5 mg/día<sup>18</sup>.

## Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente con Infección por el VIH/SIDA

Los pacientes con infección por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, no solo relacionado con la influencia de los factores de riesgo tradicionales<sup>1,2</sup>, sino con otros factores: inflamación crónica causada por el VIH, la inmunodeficiencia<sup>3</sup> y la posible acción directa de ciertos antirretrovirales<sup>4</sup>.

El inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) suele provocar una elevación de los lípidos plasmáticos. El incremento del colesterol total y del cLDL es mayor que el del cHDL, lo que

Tabla 4. Dosis recomendadas de estatinas en la ERC, estadios G3-G5 (incluidos pacientes en diálisis y trasplantados)

Estatina	Dosis (mg)	Notas
Lovastatina	SD	
Fluvastatina	80	Reducir dosis 50% con FGe <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Atorvastatina	20	
Rosuvastatina	10	Dosis inicial 5 mg/día con FGe <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Simvastatina/ezetimibe	20/10	
Pravastatina	40	Dosis inicial 10 mg con FGe <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Simvastatina	40	Dosis inicial 5 mg con FGe <10 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Pitavastatina	2	

Fuente: KOQI 2003<sup>3</sup> y KDIGO 2013<sup>5</sup> (modificado). SD = sin datos

Tabla 5. Uso de las estatinas en el paciente con infección por VIH

Fármaco	Dosis (mg)	Efectos secundarios	TAR con IP/r	TAR con ITINAN
Simvastatina	10-80	G-I, Cefalea, Insomnio, Rabdomiolisis, Hepatitis	Contraindicado	Considerar ↑ dosis
Pravastatina	20-80	G-I, Cefalea, Insomnio, Rabdomiolisis, Hepatitis	Considerar ↑ dosis	Considerar ↑ dosis
Atorvastatina	10-80	G-I, Cefalea, Insomnio, Rabdomiolisis, Hepatitis	Inicio dosis bajas	Considerar ↑ dosis
Fluvastatina	20-80	G-I, Cefalea, Insomnio, Rabdomiolisis, Hepatitis	Considerar ↑ dosis	Considerar ↑ dosis
Rosuvastatina	5-40	G-I, Cefalea, Insomnio, Rabdomiolisis, Hepatitis	Inicio dosis < 20 mg	
Pitavastatina	1-4	Mareos, somnolencia, Mialgias	No interacciones	

se traduce en una ratio mayor del índice aterogénico CT/HDL. Los inhibidores de proteasa (IP) son los que se han asociado a un mayor número de alteraciones metabólicas<sup>4</sup>, cuya patogénesis es compleja y no completamente conocida. La dislipemia es uno de los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con IP, especialmente cuando están potenciados con ritonavir. Desde el punto de vista analítico se aprecia una elevación del colesterol total, triglicéridos, noHDLc y aumento de la ratio CT/HDL.

Aunque se considera un efecto de clase, el perfil de alteraciones lipídicas varía con el IP utilizado. Es ligeramente mejor en los pacientes tratados con atazanavir, sobre todo cuando no se potencia con ritonavir, que con darunavir o lopinavir.

La evaluación de las ECV en pacientes infectados por el VIH debe ser esencialmente la misma que se practica en la población general teniendo siempre presente determinados aspectos relacionados con el tratamiento antirretroviral y la importancia del estado inflamatorio persistente asociado cuando la infección viral no está controlada.

Una vez identificados los principales FRCV se procederá a cuantificar el riesgo vascular y a clasificar a los pacientes, según la probabilidad de presentar un evento CV en los siguientes 10 años, como de bajo, medio o alto riesgo. Para la cuantificación del riesgo individual se emplean las mismas escalas que en la población general<sup>5</sup>.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>6</sup> recomiendan que los pacientes con infección por VIH se consideren al menos de alto riesgo CV y en ellos el objetivo de LDLc debe ser <100 mg/dl.

El tratamiento de la dislipemia en la infección por VIH no varía sustancialmente al utilizado en la población general. Los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia son las estatinas<sup>5</sup>, y de ellas, la atorvastatina, debido a su eficacia, seguridad, experiencia y precio, pero también pueden considerarse rosuvastatina y pravastatina. La pitavastatina posee como ventaja principal su escasa capacidad de producir interacciones con el TAR ya que se metaboliza mínimamente a través del citocromo P450 (CYP)<sup>7,8</sup>. La elección de un fármaco u otro estará basada en la presencia de potenciales interacciones medicamentosas y la

intensidad de los trastornos lipídicos (tabla 5). En general se recomienda iniciar tratamiento con dosis bajas e ir incrementando en función de la eficacia y/o toxicidad.

Cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos, más que aumentar las dosis habituales de estatina, que podrían alterar los niveles de los fármacos antirretrovirales o aumentar su toxicidad, se podría recurrir a dos estrategias: cambio en la medicación antirretroviral por fármacos que tengan un perfil lipídico menos desfavorable o añadir ezetimiba a dosis de 10 mg diarios.

Existen además determinadas combinaciones de TAR que se asocian a un cambio favorable en el perfil lipídico<sup>9,10,11,12</sup>. Añadir un fármaco hipolipemiente significa añadir complejidad al régimen terapéutico y posibilidad de aparición de nuevos efectos adversos e interacciones. La decisión en este caso debe individualizarse ya que no existen evidencias suficientes que avalen una alternativa.

### Tratamiento de la Hiperlipemia en el Paciente Oncológico

Los pacientes con cáncer que reciben un tratamiento antineoplásico presentan un incremento notable de desarrollar enfermedad cardiovascular. Esto no solo es debido al tratamiento recibido, sino a que el cáncer y la enfermedad cardiovascular comparten con frecuencia factores de riesgo comunes, más allá de la edad.

En el pasado, este riesgo era menos evidente porque la esperanza de vida acortada del paciente no permitía desarrollar complicaciones cardiovasculares, pero la actual eficacia de las terapias lo convierten en un asunto relevante. Además el uso de quimioterápicos, la radioterapia o las terapias moleculares pueden producir daños en el sistema cardiovascular<sup>1</sup>.

La relación entre tratamiento antineoplásico y cardiopatía isquémica, donde se obtiene mayor beneficio en el tratamiento de la dislipemia, es menos frecuente. No obstante, sí que se describe un incremento de incidencia de cardiopatía isquémica en los pacientes sometidos a radioterapia torácica y cervical, con especial atención a las mujeres que

TRATAMIENTO	NEOPLASIA	EFEECTO LIPÍDICO
Agonistas de GnRH	Próstata	↑ Colesterol total ↑ c-HDL ↑ c-LDL ↑ TG
Bexacarotene	Linfoma Cutáneo T	↑ TG
Aspariginasa + Corticoides	Leucemia linfoblástica aguda	Hipertrigliceridemia grave (puede precisar plasmaféresis)
Tamoxifeno	Mama	↓ Colesterol total ↓ c-LDL ↑ TG
Inhibidores de aromatasa (anastrozol)	Mama	↑ c-HDL

recibieron radioterapia para el cáncer de mama (tasas de eventos coronarios pueden incrementarse >7% por cada gray recibido, desde los primeros cinco años tras la radioterapia y hasta las tres décadas posteriores)<sup>2</sup>. Además de los factores de riesgo tradicionales que pueden presentar los pacientes con cáncer, existen peculiaridades de algunos tratamientos antineoplásicos que pueden asociarse a alteraciones del perfil lipídico (se resumen en la tabla posterior)<sup>3,4</sup>.

La incidencia de cardiopatía isquémica e ictus está aumentada muchos años después de la exposición a radioterapia para el tratamiento de linfomas y de cáncer de mama<sup>5</sup> y también del cáncer de cabeza y cuello<sup>6</sup>. Las lesiones vasculares de estos pacientes reúnen las características típicas de la aterosclerosis: acúmulo lipídico, inflamación y trombosis. La estratificación del riesgo no está bien definida para estos pacientes, pero una aproximación razonable sería considerarlos como sujetos de al menos alto riesgo y marcar objetivos lipídicos y estrategias terapéuticas acordes con su categoría.

No existen recomendaciones específicas sobre la elección de fármacos hipolipemiantes. Las estatinas, al igual que en la población general, son los fármacos de primera elección. La ezetimiba o los secuestradores de ácidos biliares pueden estar indicados cuando las estatinas no sean toleradas o sea preciso el tratamiento combinado.

La controversia inicial sobre un potencial riesgo de desarrollar ciertas neoplasias en el tratamiento prolongado con ezetimiba ha quedado descartada<sup>7</sup>.

Un capítulo específico a tener en cuenta es el de las interacciones farmacológicas de las estatinas con diferentes fármacos antineoplásicos, entre las cuales estarían sobre todo los inhibidores de tirosina-cinasas y, especialmente, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib y pazopanib: en el caso de estos fármacos se evitará el uso conjunto con fármacos substratos de P450-3A4, como la lovastatina, atorvastatina y simvastatina, para la cual están descritos elevaciones de los niveles plasmáticos en su uso conjunto. Rosuvastatina, pitavastatina, fluvastatina podrían tener menor riesgo por su mínimo o nulo paso por el P450-3A4<sup>8</sup>.

## Dislipemias Familiares e Hipolipemiantes

Las dislipemias familiares son un conjunto de trastornos hereditarios del metabolismo de las lipoproteínas caracterizadas por alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de los lípidos circulantes, y engloban trastornos como Hiperquilomicronemia Familiar, Disbetalipoproteinemia, Hipertrigliceridemia Familiar Endógena, Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) e Hipercolesterolemia Familiar (HF). Por razones de relevancia epidemiológica y clínica, nos centraremos en exponer los objetivos terapéuticos y uso de hipolipemiantes en las dos últimas.

Dependiendo de la definición y la población seleccionada, aproximadamente un 50% de la población española padece algún tipo de trastorno lipídico<sup>1</sup>. Sin embargo, no hay estudios que hayan analizado la prevalencia de dislipemias familiares -tampoco a nivel internacional-. Se estima un 0,2% para HF heterocigota<sup>2</sup> y 0,5-2% para HFC<sup>3</sup>. No deben por tanto considerarse *enfermedades raras* puesto que supondrían más de 50.000 casos en Galicia con datos del último padrón poblacional (2014).

Su historia natural está ligada al desarrollo de ECV, a menudo precoz, y por ello son considerados procesos de alto RCV<sup>4</sup> en los que no se deben utilizar las escalas de valoración habituales (SCORE, Framingham, etc.). Quedan habitualmente excluidos de las recomendaciones de guías de práctica clínica "generales"<sup>5,6</sup> y se han editado otras guías más específicas<sup>7-10</sup>.

### Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC)

Trastorno autosómico dominante de elevada penetrancia pero bases genéticas heterogéneas y poco aclaradas (polimorfismos *usf1s2*, gen LPL, *cluster* Apo AI-CIII-AIV-AV). La patogenia es compleja pero se sabe que subyace la insulinorresistencia, incluso en no obesos, con hiperflujo de ácidos grasos libres al hígado y aumento de la síntesis hepática de Apo B y partículas VLDL, cuyo metabolismo rinde LDL pequeñas y densas altamente aterogénicas (fenotipo B). El trastorno se asocia a hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico. La dislipemia aparece a partir de la pubertad, y es característica la variabilidad fenotípica inter e intraindividual



(aumento colesterol LDL y/o triglicéridos), como respuesta a factores exógenos (dieta, alcohol, fármacos) o cambios ponderales. Los niveles de cHDL son a menudo bajos y elevados los de Apo B (>125 mg/dL). El trastorno subyace con frecuencia en sujetos con ECV prematura<sup>11</sup>. Además hay riesgo de pancreatitis en quienes presentan hipertrigliceridemia severa (>1.000 mg/dL). Debido a su heterogeneidad no hay unanimidad con los criterios diagnósticos. Los más aceptados en nuestro medio son los propuestos por la Red Temática de Investigación Cardiovascular en Hiperlipidemias Genéticas en 2003 (ISC III), refrendados en un documento de consenso recientemente publicado<sup>10</sup>.

### Criterios diagnósticos de la hiperlipidemia familiar combinada

#### 1. Persona afectada

En adultos: colesterol total >240 mg/dl (o c-LDL >160 mg/dl) y/o triglicéridos >200 mg/dl

En menores de 20 años: colesterol total >200 mg/dl (o cLDL >130 mg/dl) y/o triglicéridos >120 mg/dl

Descartar causas secundarias: índice de masa corporal >35 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c >10%, hipotiroidismo no controlado y/o etilismo (> 40 g alcohol/día)

#### 2. Familia afectada

Dos o más miembros de primer grado (padres, hermanos, hijos) afectados de hiperlipidemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipidemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV)

Se excluyen familias con xantomas tendinosos y/o cifras de c-LDL > 300 mg/dl en 2 o más familiares de primer grado con fenotipo IIa

Historia familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (< 60 años)

La historia familiar de ECV prematura no es un criterio estricto de HFC.

El tratamiento de la dislipemia dependerá del fenotipo existente pero el objetivo terapéutico primario debe ser el control del cLDL, con recomendaciones basadas en evidencias indirectas:

- En general se aconseja un objetivo de c-LDL <100 mg/dL<sup>5,10</sup>.
- En jóvenes (<40 años) sin otros factores de riesgo cardiovascular puede considerarse un objetivo de cLDL <130 mg/dL<sup>10</sup>.
- En pacientes con ECV establecida, ERC moderada/grave o diabetes con lesión de órgano diana u otro factor de riesgo añadido, se aconseja un cLDL <70 mg/dl, o una reducción mayor al 50% de los niveles iniciales, cuando no se pueda alcanzar tal objetivo<sup>5,10</sup>.

Cuando hay hipertrigliceridemia >400 mg/dL el cálculo del cLDL mediante la fórmula de Friedewald no es válido, por lo que se cuantificará el cLDL de forma directa o se utilizará como objetivo el noHDLc, cuyos niveles objetivo estarán 30 mg/dL por encima del objetivo cLDL. Por ejemplo, donde el objetivo cLDL era <100 mg/dL, el noHDLc deberá ser <130 mg/dL, y así en los demás supuestos.

Para alcanzar el objetivo de cLDL (o noHDLc) el pilar fundamental del tratamiento son la estatinas. Se seleccionará una u otra, así como su dosis, en función de su eficacia, condi-

cionantes clínicos del paciente, tolerabilidad y precio. De no alcanzar el objetivo terapéutico con estatinas puede asociarse ezetimiba (10 mg/día) o incluso secuestradores de ácidos biliares (resincolestiramina, colestipol, colesevelam) aunque estos últimos deben de ser considerados como fármacos de tercera línea porque pueden aumentar la trigliceridemia. En intolerantes a estatinas se recomienda usar ezetimiba, asociada o no a otros hipolipemiantes.

Teniendo en cuenta los beneficios observados en pacientes con dislipemia aterogénica (cHDL <34 y triglicéridos >204 mg/dL)<sup>12</sup>, en sujetos con HFC que muestren este perfil lipídico y una vez alcanzado el objetivo de cLDL, puede ser útil la adición de fenofibrato al régimen hipolipemiante.

En hipertrigliceridemia severa (>1.000 mg/dL) hay riesgo de pancreatitis<sup>13</sup> por lo que, además de tener en cuenta el objetivo de noHDLc, se recomienda administrar fibratos u omega-3 (4 gr/día). En este sentido cabe recordar que no se debe asociar gemfibrocilo a estatinas, por el riesgo de rabiomilosis.

### Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Entendemos por HF "monogénica" un conjunto de trastornos del metabolismo lipídico de carácter hereditario, caracterizados por un aumento de 2-3 veces los valores normales de cLDL (190 y 400mg/dL). Aparecen desde edades tempranas de la vida -trigliceridemia generalmente normal- y tienen una elevada incidencia de ECV aterosclerótica, a menudo precoz, con la cardiopatía isquémica como principal causa de muerte. Son patognomónicos los xantomas (tendinosos y cutáneos) y pueden aparecer xantelasmas y arco corneal. Para todo ello deben utilizarse estatinas, en los mismos términos que los expuestos para HFC. Igualmente, cuando no se consigue alcanzar el objetivo de cLDL puede asociarse ezetimiba y/o secuestradores de ácidos biliares, recordando que el efecto de los tres fármacos es aditivo. En intolerantes a estatinas se recomienda el uso de ezetimiba asociada o no a secuestradores de ácidos biliares.

Aunque el diagnóstico definitivo es genético, los criterios de diagnóstico clínico más difundidos son los del Med-Ped holandés<sup>14</sup> que muestran para un puntuación de 8 puntos una sensibilidad del 41% y especificidad de 88%.

### Criterios Med-Ped para diagnóstico de hipercolesterolemia familiar (tomado de ref. 9).

Aunque consideramos la HF como de alto riesgo cardiovascular, la presencia de otros FRCV condiciona el riesgo (varones >30 años, mujeres >40 años; tabaquismo; familiares de primer grado con ECV prematura; cHDL <40 mg/dL o Lpa >50 mg/dL), así como la existencia de aterosclerosis subclínica o ECV, y por tanto también se condiciona el nivel de objetivo terapéutico primario recomendado para cLDL. No se han desarrollado ensayos clínicos específicos en población con HF que demuestren reducción de la ECV con el uso de hipolipemiantes, pero registros de cohortes europeas con HF sí han mostrado que el uso de estatinas se asocia con una mejora del pronóstico cardiovascular, sin modificar la

**Tabla 2** Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar

<b>Historia familiar</b>	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o	1
Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o	2
Familiar < 18 años con cLDL $\geq$ 150 mg/dl	
<b>Antecedentes personales</b>	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
<b>Examen físico</b>	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
<b>Análisis de laboratorio</b>	
cLDL $\geq$ 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
<b>Análisis genético</b>	
Mutación funcional en el gen del RLDL, APOB o PCSK9	8
<b>Diagnóstico de HF:</b>	
Certeza: $\geq$ 8 puntos; probable: 6-7 puntos; posible: 3-5 puntos	

De: WHO publication No. WHO7HGN/FH/CONS/99.2<sup>13</sup>.

mortalidad no cardiovascular<sup>15,16</sup>.

Los objetivos de control del cLDL, recomendados son los siguientes<sup>8,9</sup>:

- En pacientes con ECV establecida, diabetes o aterosclerosis subclínica se recomienda un c-LDL <70 mg/dl.
- En los que tienen  $\geq$ 1 FRCV adicional se aconseja un cLDL <100 mg/dL.
- En el resto parece razonable un cLDL <130 mg/dL.
- Cuando no se pueda alcanzar el objetivo se aconseja al menos una reducción del 50% respecto a los niveles iniciales de cLDL.

## Estatinas y otros Hipolipemiantes

Cuando perseguimos disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con dislipemias, las estatinas constituyen el pilar fundamental del tratamiento, aunque no la única herramienta útil para tal fin. La eficacia en este punto ha sido tan relevante con el uso de estatinas que hasta la fecha, salvo ezetimiba, ningún otro hipolipemiante ha demostrado un claro beneficio adicional.

### Estatinas

Las “estatinas” inducen una reducción de las concentraciones plasmáticas de c-LDL del 20% al 50-60% (ver tabla del capítulo “prevención primaria”)<sup>1</sup>, distinta para cada estatina aunque en todos los casos dosis-dependiente. El mayor efecto en términos relativos es el obtenido con la mínima

dosis de cada estatina e inducen reducciones adicionales de cLDL en aproximadamente un 6% al duplicar la dosis. Aumentan el c-HDL un 4-10% y disminuyen los triglicéridos un 10-30% aunque de forma inconstante y variable. Los grandes ensayos clínicos con estatinas tanto en prevención primaria (pravastatina, lovastatina, atorvastatina y rosuvastatina) como secundaria (fluvastatina pravastatina, simvastatina y atorvastatina) nos han mostrado que esa reducción del cLDL se relaciona de forma lineal y continua con la reducción de la incidencia de ECV, en una relación 2:1 en donde por cada 38 mg/dL de reducción del c-LDL se conseguía una reducción de ECV en un 21%<sup>1</sup>. Tal relación es independiente de la edad<sup>2</sup>, sexo<sup>3</sup> o nivel de riesgo cardiovascular<sup>4</sup> de los pacientes, haciéndose extensiva a población diabética<sup>5</sup> y enfermos renales crónicos<sup>6</sup>, salvo dializados o trasplantados renales. Las estatinas son fármacos seguros, con una frecuencia de efectos adversos globales en torno a un 0,5%<sup>7</sup>, la mayoría de los cuales son dependientes de dosis y en ocasiones relacionados con interacciones farmacocinéticas. Los efectos adversos serios (hipertransaminasemia  $\times$ 3- o elevación de CPK  $\times$ 10-) son raros y la rhabdmiolisis excepcional (1/10.000 tratados respecto a placebo). En los últimos años se ha alertado sobre el efecto diabético de las estatinas, sobre todo estatinas de alta eficacia a dosis elevadas<sup>8</sup>, riesgo que se ve superado en una relación 1:9 por el beneficio cardiovascular que aportan<sup>9</sup>.

### Ezetimiba

Actúa bloqueando el receptor intestinal del colesterol e inhibe la absorción de éste. Es un hipolipemiante eficaz, muy bien tolerado y seguro, con una tasa de efectos adversos similar a placebo, sin una mayor incidencia de cáncer<sup>10</sup>. A la dosis de 10 mg diarios consigue reducciones medias de colesterol total en un 13 % y de c-LDL en un 18% cuando se administra en monoterapia y, descensos medios adicionales de colesterol total en un 16% y cLDL en un 23% cuando se administra combinado con una estatina en curso. Puede coadministrarse con estatinas, fibratos o secuestradores de ácidos biliares, con un efecto hipolipemiante aditivo. En pacientes con enfermedad renal crónica la administración conjunta de ezetimiba (10 mg/día) y simvastatina (20 mg/día) redujo un 17% el riesgo relativo de evento aterosclerótico mayor<sup>12</sup>. Los resultados del ensayo IMPROVE-IT, en prevención secundaria, demuestran un beneficio adicional mediante ezetimiba al tratamiento con estatinas en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular<sup>13</sup>.

### Secuestradores de ácidos biliares (SAB)

Comercializados en España el colestipol (5-30 gr/día), colestiramina (4-24 gr/día) y colesevelam (2.5-3.75 gr/día). Secuestran los ácidos biliares de la luz intestinal impidiendo su absorción, lo que ocasiona la caída de su reserva corporal que estimula tanto su propia síntesis hepática como la de receptores LDL que hace disminuir los niveles plasmáticos de cLDL un 15-20%. Pueden elevar los triglicéridos sobre todo si ya hay hipertrigliceridemia. Pueden asociarse a esta-

tinias, ezetimiba o fibratos, con un efecto hipolipemiante aditivo. En varones sin ECV, resincolestiramina redujo frente a placebo un 19% la morbimortalidad coronaria (ensayo LRC-CPPT)<sup>14</sup>. En prevención secundaria la asociación de colestipol con niacina o lovastatina frente a “tratamiento habitual” redujo también la morbimortalidad coronaria<sup>15</sup>. Todos estos datos han sido refrendados por una revisión sistemática que mostró que los SAB disminuyen la mortalidad cardíaca sin modificar la mortalidad por causa no cardiovascular<sup>15</sup>. Se desconoce, sin embargo, su beneficio adicional en pacientes que reciben un tratamiento óptimo con estatinas, pues no se han realizado estudios al respecto. Son fármacos seguros, sin efecto tóxico sistémico, pero limitan la absorción de vitaminas liposolubles y pueden disminuir la biodisponibilidad de otros fármacos (digoxina, propranolol, warfarina, valpróico, tiazidas, estrógenos y progestágenos) si se administran de forma conjunta. Tienen problemas de palatabilidad y son constipantes por lo que tienen una frecuencia de abandono de un 40-60% en los ensayos clínicos.

### Fibratos

Gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato. Activan los receptores PPAR $\alpha$  y regulan la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico. Disminuyen la producción hepática de VLDL, potencian el efecto de la lipoproteinlipasa y lipasa hepática y disminuyen la expresión de APO CIII. Con ello, reducen la trigliceridemia entre un 20-50% (efecto principal), pero apenas bajan el cLDL (5-10%) o incluso lo pueden aumentar a la vez que aumentan ligeramente el cHDL (5-15%). En la era “pre-estatinas” gemfibrozilo en monoterapia, disminuyó la incidencia de ECV un 34% en prevención primaria<sup>16</sup> y un 22% en prevención secundaria<sup>17</sup>, beneficios que no se lograron de forma estadísticamente significativa con otros fibratos. Tampoco ha sido demostrado beneficio adicional al tratamiento con estatinas sobre la reducción de ECV. Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos (45.000 pacientes) mostraba que los fibratos reducen en un 10% la morbimortalidad cardiovascular sin modificar la mortalidad general<sup>18</sup>. Pueden provocar litiasis biliar, hipertransaminasemia ligera y transitoria e incluso deterioro de función renal. Mención aparte merece el riesgo de miotoxicidad, incluso rhabdomiolisis, especialmente en presencia de hipotiroidismo, insuficiencia renal o edad avanzada, y tras interacciones farmacológicas, particularmente en el tratamiento conjunto con estatinas. Por ello no se recomienda asociar gemfibrozilo con estatinas.

### Ácido nicotínico

Ha dejado de comercializarse en nuestro país.

### Ácidos grasos omega 3

Incluyen el ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA). A dosis no hipolipemante de 1,7 g/día demostraron reducir la morbimortalidad cardiovascular, sobre todo la muerte súbita<sup>19</sup>. A dosis mayores (4 g/día) reduciendo los triglicéridos aproximadamente un 30%, con un ligero efecto sobre cHDL (aumento 3%) y sin efecto o mínimo aumento

de c-LDL. Asociando 1.800 mg de EPA con estatinas en un ensayo abierto frente a placebo, se consiguió reducir la incidencia de ECV<sup>20</sup> pero los intentos por demostrar un beneficio cardiovascular adicional en pacientes ya tratados con estatinas han fracasado<sup>21,22</sup>.

## Bibliografía

### Introducción

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Ginebra: WHO; 2011
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: World Health Organization (CH); [consultado el 18 Julio 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
3. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom L, Fathima S, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. 2011. Ginebra: World Economic Forum
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:585-667
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:e1-e66
6. Cohen M, Diez J, Levine G, Ferguson J, Morrow D, Rao S, et al. Pharmacoinvasive management of acute coronary syndrome: incorporating the 2007 ACC/AHA guidelines: the CATH (cardiac catheterization and antithrombotic therapy in the hospital) Clinical Consensus Panel Report-III. *J Invasive Cardiol*. 2007;19:525-538
7. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el período 2000-2012. Madrid: MSSSI; 2014
8. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1878.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of The European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical Practice. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
10. Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, Coady S, D'Agostino R, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S74-S75
11. Ioannidis J. More than a billion people taking statins? Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA*. 2014;311:463-464
12. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular Risk assessment and the modification Of blood lipids for the primary and Secondary prevention of Cardiovascular disease Issued. London: NICE; 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/news/article/wider-use-of-statins-could-cut-deaths-from-heart-disease>. [consultado el 18 Julio 2014]
13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421
14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en Atención Primaria de Salud. Madrid: MSC; 2008

### Definición de objetivos de tratamiento

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:585-667
2. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1878
3. Goff D, Lloyd-Jones D, Bennett G, Coady S, D'Agostino R, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S74-S75
4. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular Risk assessment and the modification Of blood lipids for the primary and Secondary prevention of Cardiovascular disease Issued. London: NICE;2014
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421

- Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-1278
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681
- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1168.e1-e60

## Prevención Primaria

- Taylor F, Huffman M, Macedo A, Moore T, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD00481
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90
- Stone J, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey-Merz C, Blum C, Eckel R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;01.cir.0000437738.63853.7a
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356

## Prevención secundaria en cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78
- Bezafibrate Infarction Preventions. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-27
- Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Lancet*. 2012;376:1670-1681
- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1878
- Cannon C, Blazing M, Giugliano A, McCagg A, White J, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;375:2387-2397

## Prevención secundaria en ictus isquémico

- Crouse J, Byington R, Hoen H, Furberg C. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305.
- Piechowski-Jóźwiak B, Bogousslavsky J. Cholesterol as a risk factor for stroke: the fugitive? *Stroke* 2004; 35:1523.
- Barter P, Gotto A, LaRosa J, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. for the Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-1310
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128:89.
- The AIM-HIGH Investigators. Boden W, Probstfield J, Anderson T, Chaitman B, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-2267
- Crouse J, Byington R, Bond M, Espeland M, Sprinkle J, McGovern M, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries: design features of a clinical trial with carotid atherosclerosis outcome. *Control Clin Trials* 1992;13:495-506
- Pahan K, Sheikh F, Nambodiri A, Singh I. Lovastatin and ophenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia and macrophages. *J Clin Invest*. 1997;100:2671-9
- Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*. 2003;53:743-51
- Flint A, Kamel H, Navi B, Rao V, Faigelas B, Conell C, et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012;43:147-54
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-559
- Huisa B, Stermer A, Zivin J. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6 229-236
- Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M, Silesen H, Rudolph A, Callahan A, et al. Effects of

intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38:3198-3204

## Uso de hipolipemiantes en ancianos

- Strandberg T, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia. A clinical review. *JAMA* 2014;312:1136-1144
- Aronow W. Treatment of high-risk older patients with lipid-lowering therapy. *Am J Ther* 2008;15:102-107
- Thomas JE, Tereshakovec AM, Jones-Burton C, Sayeed RA, Foody JM. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:959-972
- Ali R, Alexander K. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:52-63
- Gomez-Huelgas R, Martínez-Sellés M, Formiga F, Alemán J, Camafort M, Galve E, et al. Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en el paciente mayor de 80 años. *Med Clin* 2014;143:134.e1-134.e11
- Savarese G, Gotto A, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statin in elderly subjects without established cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-2099
- Chokshi N, Messerli F, Sutin D, Supariwata A, Shah N. Appropriateness of Statins in patients  $\geq 80$  years and comparison to other age groups. *Am J Cardiol* 2012;110:1477-1481
- Hilmer S, Gnjidic D. Statins in older adults. *Aust Prescr* 2013;36:79-82
- Clement KM, Walker SW. Statins and their interactions with other lipid-modifying medications. *Ther Adv in Drug Safe* 2012;3:35-46
- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1878
- Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:420
- Stone NJ, Intwala S. Statins in very elderly adults (debate). *J Am Geriatr Soc* 2014;62:943-945
- Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey C, Blum C, Eckel R et al. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
- Cannon C, Blazing M, Giugliano A, McCagg A, White J, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;375:2387-2397

## Uso de hipolipemiantes en diabetes

- Pedro-Botet J, Benaiges D, Pedragosa A. Dislipemia diabética, macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl* 2012;24:299-305
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale C, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105-113
- Wu L, Parhofer K. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014;63:1469-1479
- Shah S, Casas J, Drenos F, Whittaker J, Dearfield J, Swerdlow D, et al. Causal relevance of blood lipid fractions in the development of carotid atherosclerosis: Mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:63-72
- Do R, Willer C, Schmidt E, Sengupta S, Gao C, Peloso G, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk of coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:1345-1352
- Howard B, Robbins D, Sievers M, Lee E, Rhoades D, Devereux R, et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL: the Strong Heart Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;20:830-835
- Rydén L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-3087
- Jiang R, Schulze M, Li T, Rifai N, Stampfer M, Rimm E, et al. Non-HDL and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1991-1997
- Cannon C, Blazing M, Giugliano A, McCagg A, White J, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;375:2387-2397
- Sattar N, Preiss D, Murray H, Welsh P, Buckley B, de Craen A, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
- Grumprech J, Gosho M, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidemia. *Diab Obes Metab* 2011; 13: 1047-1055

12. Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Terauchi Y, et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. 49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting. 2013. <http://easdvirtualmeeting.org/resources/3645>

## Tratamiento de la Dislipemia en la Enfermedad Renal Crónica

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-2047
2. Vaziri N. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262-F272
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;Suppl 3:259-305
4. Hayward R, Krumholz H. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5
5. Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Johnson D, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub2
6. Baigent C, Landray M, Reith C, Emberson J, Wheeler D, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192
7. Sarnak M, Bloom R, Muntner P, Rahman M, Saland J, Wilson P, et al. KDOQI US Commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014 Nov 18. pii: S0272-6386(14)01283-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.005
8. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD005425. DOI: 10.1002/14651858.CD005425.pub2
9. Stone J, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey-Merz C, Blum C, Eckel R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;01.cir.0000437738.63853.7a
10. Wanner C, Krane V, März V, Olschewski M, Mann J, Rufet G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238-248
11. Fellstrom B, Jardine A, Schmieder R, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407
12. Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Johnson D, Perkovic V, Nigwekar S, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD004289. DOI: 10.1002/14651858.CD004289.pub5
13. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine A, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-2031
14. Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Perkovic V, Johnson D, Nigwekar S, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD005019. DOI: 10.1002/14651858.CD005019.pub4
15. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375-2384
16. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1878

## Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente Trasplantado

1. Massy Z. Hyperlipidemia and cardiovascular disease after organ transplantation. *Transplantation* 2001;72(Suppl 6):S13-S15
2. Cofan F, Alonso-Melgar A, Canal C, Crespo M, Errasti P, Fijo J, et al. Inmunosupresores y alteraciones de los lípidos. *Nefrología Sup Ext* 2013;4:35-40
3. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J, Yeatman L, Wang X, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-627
4. Weenie K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398-1402
5. Kobashigawa J, Moriguchi J, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton M, et al. Ten-Year Follow-up of a Randomized Trial of Pravastatin in Heart Transplant Patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-1740
6. Costanzo M, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart and Lung Transplant* 2010;29:914-956

7. Kobashigawa J. Statins in solid organ transplantation: is there an immunosuppressive effect? *Am J Transplant* 2004;4:1013-1018
8. Wu A, Ballantyne C, Short B, Torre-Amione G, Young J, Ventura H, et al. Statin use and risks of death or fatal rejection in the Heart Transplant Lipid Registry. *Am J Cardiol* 2005; 95: 367-72
9. Fröhlich G, Rufibach K, Enseleit F, Wolfrum M, von Babo M, Frank M, et al. Statins and the risk of cancer after heart transplantation. *Circulation* 2012;126:440-447
10. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine A, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-2031
11. Palmer S, Navaneethan S, Craig J, Perkovic V, Johnson D, Nigwekar S, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD005019. DOI: 10.1002/14651858.CD005019.pub4
12. Younas N, Wu C, Shapiro R, McCauley J, Johnston J, Tan H, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in kidney transplant recipients receiving tacrolimus: statins not associated with improved patient or graft survival. *BMC Nephrology* 2010;11:5-14
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;Suppl 3:259-305
14. Amundsen R, Åsberg A, Ohm K, Christensen H. Cyclosporine A- and tacrolimus-mediated inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 in vitro. *Drug Metab Dispos* 2012;40:655-661
15. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428
16. Holdaas H, Julian D. The use of statins after solid organ transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1537
17. Wessler J, Grip L, Mendell J, Giugliano R. The P-Glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2495-2502
18. Koshman S, Lalonde L, Burton I, Tymchak W, Pearson G. Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1561-1565

## Tratamiento de la Dislipemia en el Paciente con Infección por el VIH/SIDA

1. Masia M, Gutierrez F. HIV-related cardiovascular risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Suppl 1:17-23.
2. Obel N, Thomsen H, Kronborg G, Larsen C, Hildebrandt P, Sorensen H, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625-1631.
3. Lichtenstein K, Armon C, Buchacz K, Chmiel J, Buckner K, Tedaldi E, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:435-447.
4. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS*. 2003;17:2479-86
5. Grupo de Expertos del grupo de estudio sobre Alteraciones metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan nacional sobre el SIDA (SPNS) y del Grupo de estudio de SIDA (GeSIDA). Documento de consenso sobre las alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:40.e1-40.e16
6. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1878
7. Morgan R, Campbell S, Suehira K, Sponseller C, Yu C, Medlock M. Effects of steady-state lopinavir-ritonavir on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy adult volunteers. *JAIDS* 2012;60:158-164
8. Yu C, Campbell S, Sponseller C, Knadler M, Small D, Medlock M, et al. Steady-state pharmacokinetics of Darunavir/Ritonavir with Pitavastatin in healthy adult volunteers. *AIDS Conference*. July 22-27, 2012, Washington, DC, USA. Abstract n°TUPE053
9. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-1046
10. Fisher M, Palella F, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, van Lunzen J, et al. SPIRIT: switching to emtricitabine/riplivirine/tenofovir DF single-tablet regimen from boosted protease inhibitor maintains HIV suppression at week 48. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 11-15, 2012; Glasgow, UK. Abstract n° P285
11. Martínez E, d'Albuquerque PM, Pérez I, Pich JM, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:235-241.
12. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1637-1645

## Tratamiento de la hiperlipemia en el paciente oncológico

- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan D. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25
- Darby S, Ewertz M, McGale P, Bennet A, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998
- Saylor P, Smith M. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1998-2006
- Bielecka-Dabrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-associated dyslipidemia. *Open Cardiovasc Med J* 2011;5:35-40
- Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003;326:256-7
- Smith G, Smith B, Buchholz T, Giordano S, Garden A, Woodward W, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5119-25
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66
- Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. *Farm Hosp.* 2014;38:338-363

## Dislipemias Familiares e Hipolipemiantes

- Gutiérrez Fuentes J, Gómez Gerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio M, García Hernández Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin* 2000;115:726-729
- Goldstein J, Hobbs H, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill 1995;p.1981-2030
- Hazzard W, Goldstein J, Schrott H, Motulsky A, Bierman E. Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease III. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1973 ;52: 1569-1577
- Austin M, McKnight B, Edwards K, Bradley C, McNeely M, Psaty B, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation.* 2000;101:2777-2782
- Reiner Z, Catapano A, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;271(Suppl 1):S1-S44
- Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Merz C, Blum C, Eckel R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
- Wierzbicki A, Humphries S, Minhas R. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;337:a1095
- Goldberg A, Hopkins P, Toth P, Ballantyne C, Rader D, Robinson J, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S1-S8
- Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Aten Primaria* 2015 Jan;47:56-65
- Mata P, Alonso R, Ruiz-García A, Díaz-Díaz JL, González N, Gijón-Conde T, et al. Familial combined hyperlipidemia: consensus document. *Aten Primaria.* 2014 Oct;46:440-446
- Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliash G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or = 40 years of age). *Eur Heart J.* 2009;30:1073-1079
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-1574
- Berglund L, Brunzell J, Goldberg A, Goldberg I, Sacks F, Murad M, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-2989
- Craig H. Make early diagnosis, prevent early death from familial hypercholesterolaemia. The MED-PED FH program. *Med J Aust.* 1995;162:454-455
- Versmissen J, Oosterveer D, Yazdanpanah M, Defesche J, Basart D, Liem A, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: A long term cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2423.
- Pijlman A, Huijgen R, Verhagen S, Imholz B, Liem A, Kastelein J, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis.* 2010;209:189-94

## Estatinas y otros Hipolipemiantes

- Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-1278
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681
- Byington R, Macfarlane P, Collins R, La Rosa J, Rossouw J, Probstfield J, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397-1405
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes E, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380: 581-590
- Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Baigent C, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125
- Palmer S, Craig J, Navaneethan S, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:263-275
- Silva M, Swanson A, Gandhi P, Tataronis G. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28:26-35
- Preiss D, Seshasai S, Welsh P, Murphy S, Ho J, Waters D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556-2564
- Sattar N, Preiss D, Murray H, Welsh P, Buckley B, de Craen A, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-742
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-1366
- Pandora A, Ara R, Turum I, Wilkinson A, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265:568-580
- SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160:785-794
- Cannon C, Blazing M, Giugliano A, McCagg A, White J, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;375:2387-2397
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251(3):351-64
- Studer M, Briel M, Leimerstoll B, Glass T, Bucher H. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality: A Systematic Review. *Arch Int Med* 2005;165:725-730
- Rick M, Elo O, Haapa K, Heinonen O, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245
- Rubins H, Robins S, Collins D, Fye C, Anderson J, Elam M, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:410-418
- Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls S, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-8
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354:447-455
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 Mar 31;369:1090-1098
- Kromhout D, Giltay E, Geleijnse J, Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26
- ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein H, Dagenais G, Diaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:309-318

# Edema Pulmonar de Re-expansão após pneumotórax espontâneo primário – um caso fulminante

*Reexpansion pulmonary edema after primary spontaneous pneumothorax – a fulminant case*

Guerreiro C, Chaves Ramos H, Brito U

Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar Algarve. Hospital de Faro (Faro, Portugal)

## Resumo

O edema pulmonar de re-expansão é uma complicação pouco frequente que pode surgir após tratamento de colapso pulmonar prolongado secundário a derrame pleural, pneumotórax e atelectasia. A sua apresentação clínica é variável podendo manifestar-se apenas por sintomas ligeiros, contudo, cursa com insuficiência respiratória nos casos de maior gravidade. Apesar de se tratar de uma entidade infrequente apresenta mortalidade elevada. O tratamento é sintomático e assenta essencialmente em medidas de suporte hemodinâmico e ventilatório. Os autores descrevem o caso de uma doente de 37 anos que desenvolve um quadro fulminante de edema pulmonar de re-expansão bilateral acompanhado por insuficiência respiratória e choque hipovolémico após colocação de drenagem torácica para descompressão de pneumotórax espontâneo à direita.

**Palavras-chave:** Edema pulmonar de re-expansão, pneumotórax, choque hipovolémico, insuficiência respiratória.

## Abstract

Reexpansion pulmonary edema is an uncommon complication that can arise after treatment of prolonged pulmonary collapse secondary to pleural effusion, pneumothorax and atelectasis. Clinical presentation is variable and can be manifested only by mild symptoms; however, it evolves to respiratory failure in cases of greater severity. Although it is a rare entity, it is associated with high mortality. Treatment is symptomatic and based essentially on hemodynamic and ventilatory support measures. The authors describe the case of a 37-year-old patient that develops a fulminant bilateral re-expansion pulmonary edema, associated with respiratory failure and hypovolemic shock after placement of thoracic drainage for decompression of spontaneous right pneumothorax.

**Key words:** Reexpansion pulmonary edema, pneumothorax, hypovolemic shock, respiratory failure.

## Introdução

O Edema Pulmonar de Re-expansão (EPR) é uma complicação pouco frequente que pode surgir após o tratamento do colapso pulmonar secundário a derrame pleural, pneumotórax e atelectasia. A sua prevalência varia consoante as séries oscilando entre <1%-14%, em doentes sintomáticos<sup>1,2</sup>, até 29% em doentes assintomáticos, mas com alterações imagiológicas sugestivas<sup>3</sup>. Cursa com uma mortalidade de 20%<sup>4</sup>. A fisiopatologia do EPR não se encontra totalmente esclarecida. Contudo, pensa-se que alterações na microvasculatura pulmonar bem como alterações mecânicas decorrentes da rápida re-expansão possam estar implicadas. A hipoxémia no pulmão colapsado induz espessamento do endotélio e da membrana basal dos capilares pulmonares contribuindo para a diminuição da sua distensibilidade, favorecendo a destruição destes aquando da re-expansão. A re-expansão do pulmão previamente colapsado conduz à produção local de radicais livres e de mediadores inflamatórios que contribuem para a lesão e aumento da permeabilidade vascular associada ainda à diminuição na actividade do surfactante<sup>5</sup>. Esta, associada à distensão alveolar abrupta e ao aumento da pressão hidrostática por aumento do fluxo sanguíneo do pulmão afectado, condiciona alterações significativas na barreira alvéolo-capilar que facilitam a passagem de líquido e proteínas para o interstício<sup>6</sup>. A compressão pulmonar contralateral em casos de pneumotórax hipertensivo pode justificar o aparecimento de EPR bilateral.

A cronicidade do colapso pulmonar, sobretudo se superior a 72 horas, constitui o principal factor de risco para a ocorrência de EPR<sup>2</sup>. Outros factores tais como a idade jovem (20-39 anos), o colapso pulmonar total<sup>2</sup>, o uso inicial de aspiração pleural e a própria técnica de drenagem aumentam o risco de EPR<sup>7</sup>.

O diagnóstico assenta na sintomatologia e na presença de alterações imagiológicas compatíveis. A apresentação clínica do EPR é variável podendo cursar apenas com achados imagiológicos sugestivos em doentes assintomáticos<sup>3</sup> até casos de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica<sup>8-10</sup> e morte<sup>11</sup>. Em TC, o EPR é frequentemente traduzido por áreas em vidro despolido, consolidação e/ou espessamento septal intra e interlobular com distribuição preferencialmente periférica e em zonas dependentes<sup>12</sup>. O tratamento é sintomático assentando na oxigenoterapia, suporte ventilatório, fluidoterapia e suporte vasopressor<sup>8-10</sup>. Têm sido descritas estratégias que visam a diminuição do edema e do shunt intrapulmonar tais como a adopção do decúbito lateral com o lado afectado para cima. O uso de diuréticos permanece controverso<sup>6</sup>. A aspiração pleural deve ser evitada na fase inicial.

Os autores descrevem um caso fulminante de edema pulmonar de re-expansão bilateral após colocação de drenagem torácica em doente com pneumotórax espontâneo unilateral.

## Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma doente com 37 anos que recorreu ao Serviço de Urgência por dispneia de esforço com 15 dias de evolução sem outra sintomatologia acompanhante. Negava história de traumatismo. Fumadora com carga tabágica de 4 UMA, sem outros antecedentes relevantes.

À admissão, apresentava-se hidratada, taquipneica e acianótica. Apresentava pressão arterial (PA) de 158/78 mmHg, frequência cardíaca (FC) de 98 batimentos/minuto, frequência respiratória (FR) de 20 ciclos/minuto e saturação periférica de oxigénio (SpO<sub>2</sub>) de 94% em ar ambiente. O exame objetivo do tórax revelava abolição do murmúrio vesicular no hemitórax direito acompanhado por diminuição na transmissão das vibrações vocais e por hiperressonância sugestivo de pneumotórax à direita.

A telerradiografia do tórax (Fig. 1) mostrava pneumotórax à direita com colapso pulmonar total associado a desvio contralateral do mediastino. Não apresentava alterações analíticas relevantes.

Procedeu-se à colocação de drenagem torácica com dreno 20 Fr no 5º espaço intercostal direito na linha axilar média mediante dissecação tecidual com pinça hemostática. O dreno foi conectado ao sistema subaquático em drenagem passiva. Imediatamente após o estabelecimento da conexão a doente iniciou tosse e toracalgia direita com borbulhar intenso visível no selo de água.

A drenagem foi clampada intermitentemente sem melhoria sintomática. Às queixas referidas associaram-se, posteriormente, dispneia e dessaturação periférica (SpO<sub>2</sub>:89%). À auscultação eram audíveis ferveiros crepitantes dispersos no hemitórax direito. Foi instituída oxigenoterapia por máscara facial (O<sub>2</sub> a 5L/min) bem como analgesia e corticóide endovenoso sem melhoria. A telerradiografia de tórax efectuada aos 20 minutos após a colocação de drenagem (Fig. 2) evidenciava hipotransparência de todo o campo pulmonar direito associada a expansão pulmonar compatível com Edema Pulmonar de Re-expansão (EPR). Verificou-se agravamento clínico progressivo com quadro de tosse incoercível com secreções espumosas rosadas, dificuldade respiratória (FR:35-40 ciclos /minuto) com necessidade de débitos crescentes de oxigénio acompanhado por taquicárdia e hipotensão. A gasometria arterial sob FiO<sub>2</sub> 50% revelava pH:7,29; pCO<sub>2</sub>:43 mmHg; pO<sub>2</sub>:67 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 19,9 mmol/L e lactato:0,9 mmol/L. Perante a deterioração clínica e gasométrica foi iniciado trial de ventilação não-invasiva assim como fluidoterapia. A drenagem torácica apresentava-se funcionante com saída de 700cc de líquido pleural rosado. Apesar das medidas instituídas não se verificou melhoria tendo a doente sido admitida na Unidade de Cuidados Intensivos onde iniciou suporte aminérgico e ventilação invasiva. O controlo analítico revelava hemoconcentração marcada (hemoglobina:18,5 g/dL e leucócitos:34,7x10<sup>9</sup>/L) e insuficiência renal aguda (creatinina:2,25 mg/dL). A TC de tórax realizada às 12 horas (Fig. 3) demonstrava persistência de pneumotórax à direita, bem como achados compatíveis com EPR bilateral. Devido à persistência de pneumotórax foi iniciada aspiração pleural ativa (-5 cmH<sub>2</sub>O). Às 24 horas de evolução, a doente demonstrava sinais de melhoria clínica e gasométrica permitindo a redução progressiva do suporte hemodinâmico e ventilatório com extubação ao final do segundo dia. A evolução radiológica encontra-se na Fig. 4. Verificou-se resolução do pneumotórax ao 6º dia tendo a drenagem torácica sido removida. Ao 8º dia de internamento, a doente encontrava-se assintomática, apresentando gasometria e radiografia de tórax normais pelo que teve alta.

Figura 1. Telerradiografia do tórax à admissão (incidência postero-anterior): Pneumotórax à direita com desvio contralateral do mediastino e descida da hemicúpula diafragmática direita.



Figura 2. Telerradiografia do tórax (incidência antero-posterior) aos 20 minutos após colocação de drenagem torácica: Extensa hipotransparência de todo o campo pulmonar direito com expansão pulmonar completa.

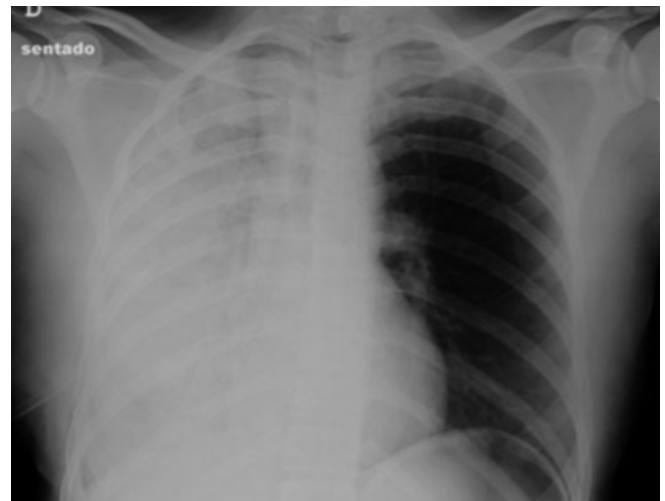


Figura 3. Tomografia computadorizada de Tórax às 12 horas (plano axial em janela de parênquima pulmonar a nível infra-carinal): Hidro-pneumotórax direito com colapso total do pulmão homolateral. Focos de consolidação periféricos nas zonas dependentes do pulmão esquerdo associados a áreas de densificação em vidro despolido.

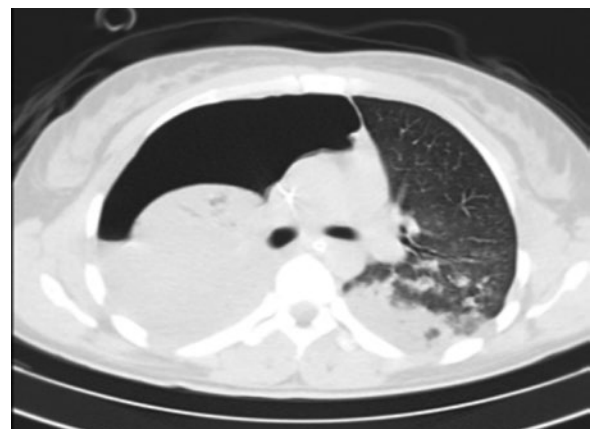




Figura 4. Evolução radiológica. Melhoria progressiva da hipotransparência do campo pulmonar direito acompanhada por resolução do pneumotórax homolateral.



a) 24 horas



b) 48 horas



c) 6º día



d) 7º día

## Discussão

O Edema Pulmonar de Re-expansão quando sintomático caracteriza-se pelo aparecimento de sintomas de intensidade variável, tais como tosse, secreções espumosas e rosadas, dispneia e toracalgia. Os casos graves cursam ainda com insuficiência respiratória e choque hipovolémico devido à enorme e rápida demanda de fluxo sanguíneo para o pulmão previamente colapsado<sup>13</sup>. No entanto, até à data não existe referência ao aparecimento de insuficiência renal aguda com acidose metabólica neste contexto. Habitualmente os sintomas surgem nas primeiras 2 horas após tratamento podendo, no entanto, ser expectáveis durante as primeiras 24 horas<sup>4</sup>. O início de sintomatologia minutos após a introdução do dreno torácico demonstram a rapidez de instalação de sintomas neste caso. Nos sobreviventes, o quadro tende a perdurar durante 24 a 48 horas, havendo resolução clínica e imagiológica após 5-7 dias tal como se verificou no caso relatado. Em termos radiológicos é frequente o envolvimento do pulmão previamente colapsado, ocorrendo este em 93% dos casos. O envolvimento parenquimatoso bilateral, semelhante ao verificado neste caso, é menos frequente estando presente em apenas 6,7% dos relatos<sup>4</sup>.

Apesar de ser uma entidade conhecida não existem medidas que possam evitar o seu desenvolvimento. A principal prevenção assenta no reconhecimento dos doentes que reúnem os factores de risco referidos anteriormente. A colocação de tubos de drenagem de menor calibre mediante dissecação progressiva dos tecidos, o uso de drenagem subaquática em modo passivo e o clampar intermitentemente do dreno são estratégias que visam lentificar a re-expansão pulmonar, e que devem ser aplicadas sobretudo nos doentes com factores de risco para o desenvolvimento de edema de re-expansão. Contudo, o EPR pode surgir mesmo que estas sejam empregues tal como se verificou neste caso.

Os autores destacam a singularidade deste relato em que a insuficiência respiratória se associou a choque hipovolémico com consequente hemoconcentração e insuficiência renal aguda com acidose metabólica tornando este caso num dos mais graves descritos na literatura. Apesar da sua gravidade a evolução foi favorável com a instituição de tratamento de suporte.

## Bibliografia

- 1 Rozenman J, Yellin A, Simansky DA and Shiner RJ. Re-expansion pulmonary oedema following spontaneous pneumothorax. *Respir Med* 1996; 90:235-238
- 2 Y. Matsuura, T. Nomimura, H. Murakami, T. Matsushima, M. Kakehashi, and H. Kajihara. Clinical analysis of reexpansion pulmonary edema. *Chest* 1991;100(6):1562-1566
- 3 Kim YK, Kim H, Lee CC, Choi HJ, Lee KH, Hwang SO, et al. New classification and clinical characteristics of reexpansion pulmonary edema after treatment of spontaneous pneumothorax. *Am J Emerg Med* 2009;27:961-7.
- 4 Mahfood S, Hix WR, Aaron BL, Blaes P, Watson DC. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 1988, 45:340-345
- 5 Buczko GB, Grossman RF, Goldberg M. Reexpansion pulmonary edema: evidence for increased capillary permeability. *Can Med Assoc J* 1981, 125:460-461
- 6 Sohara Y. Reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008, 14:205-209.
- 7 Cha KC, Kim H, Ji HJ, Kwon WC, Shin HJ, Cha YS et al. The frequency of reexpansion pulmonary edema after trocar and hemostat assisted thoracotomy in patients with spontaneous pneumothorax. *Yonsei Med J* 2013;54(1):166-171
- 8 Sakellariadis T, Panagiotou I, Arsenoglou A, Kaselouris K and Piyis A. Re-expansion pulmonary edema in a patient with total pneumothorax: a hazardous outcome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:614-617
- 9 Komatsu T, Shibata S, Seo R, Tomii K, Ishihara K, Hayashi T et al. Unilateral re-expansion pulmonary edema following treatment of pneumothorax with exceptionally massive sputum production, followed by circulatory collapse. *Canadian Respiratory Journal* 2010;17(2):53-55
- 10 Schmidt-Horlohé N, Azevedo CT, Rigid L, Habekost M. Fulminant unilateral pulmonary edema after insertion of a chest tube. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(50):878-881
- 11 Sautter RD, Dreher WH, MacIndoe JH, Myers WO, and Magnin GE. Fatal pulmonary edema and pneumonitis after reexpansion of chronic pneumothorax. *Chest* 1971; 60:399.
- 12 Baik JH, Ahn MI, Park YH and Park SH. High-resolution CT findings of re-expansion pulmonary edema. *Korean J Radiol* 2010;11:164-168
- 13 Tan HC, Mak KH, Johan A, Wang YT and Poh SC. Cardiac output increases prior to development of pulmonary edema after re-expansion of spontaneous pneumothorax. *Respir Med* 2002 Jun; 96(6):461-5

# Mala praxis y fin de vida: ¿podemos hacerlo mejor?

López Castro J

S. de Medicina interna. Hospital Comarcal de Monforte de Lemos (Lugo).

*La muerte es algo que no debemos temer porque, mientras somos, la muerte no es y cuando la muerte es, nosotros no somos.*

Antonio Machado

Aunque la Bioética sanitaria abarca todas las situaciones en la patobiografía del individuo, conviene destacar su especial valor en el afrontamiento de conflictos en etapas vitales concretas, una de las cuales es el final de la vida, que involucra el proceso de morir. Esta es la fundamental razón por la cual resulta imprescindible dedicar unas líneas a la reflexión acerca de (evocando palabras de la Dra. Kübler-Ross) la muerte y los moribundos y con ellas inauguramos una pequeña serie de artículos dedicados a los dilemas al final de la vida.

Todos establecemos lo que llamamos nuestro proyecto de vida y todos sabemos que esa vida se acabará un día u otro. Somos seres mortales, determinados a nuestro final biológico irremediable, aunque la interpretación de ese final es variable ya que depende de nuestras creencias y valores. Unos creen en la reencarnación, otros en la vida eterna en un paraíso, otros no creen en nada más que en el final biológico sin consecuencias confesionales ni proyecciones más allá de las que la memoria deje de nuestros actos en vida.

Sin embargo, en el mundo occidental la cultura de la muerte ha sido voluntariamente apartada de nuestro pensamiento y acciones. No tenemos costumbre de compartir con los demás esas preocupaciones. Hemos revestido el hecho de morir de un traje opaco que nos impide hablar de ello. La muerte hoy ha de ser “muerte clandestina” (que no se sepa, y si se sabe que no se vea), incluso hurtando al propio interesado que va a morir, la posibilidad de atravesar esa fase con pleno dominio de sus capacidades, si las conserva<sup>1</sup>.

La dignidad del individuo, como conjunto de valores reconocidos y reconocibles que debe ser siempre salvaguardada, no recae en su situación sino en si mismo en tanto que persona y es en base a esa dignidad que se deben hacer cuantos esfuerzos sean necesarios para no arrebatar al individuo que va a morir, ese patrimonio intransferible que le es propio y que proyecta a su alrededor. En la enfermedad progresiva y avanzada incurable no es la situación la que debe ser compuesta, sino la persona la que debe ser respetada y atendida<sup>2</sup>. Para ello es preciso llevar a cabo algunas acciones: La **necesidad urgente de incluir una “historia de valores” en la historia clínica**, una promoción adecuada y ampliamente divulgada de las IP, desmitificar la sedación

paliativa y en la agonía y admitirlas como buena práctica clínica inexcusable en nuestro quehacer cotidiano, plantear una oferta adecuada de limitación del esfuerzo terapéutico (LET), sin que ello represente confundir a la población con términos como “eutanasia pasiva, encubierta, voluntaria,...”. Reviste gran importancia en el final de la vida el principio ético de autonomía, mediante el cual es el paciente el centro de la toma de decisiones, tras un adecuado proceso de información que le permitirá elegir entre las alternativas posibles cuál es la que prefiere en base a sus valores. Para respetar las premisas de autonomía del paciente al final de la vida, el ponerle en las mejores condiciones objetivas, físicas, y anímicas, representa que éste participe, tan plenamente como pueda, en todas las decisiones que le competan, y ello no es posible sin garantizar la adecuada y comprensible información que es la condición fundamental para lograr una adecuada comunicación<sup>3,4</sup>.

## Suicidio asistido. Eutanasia

Haciendo uso de la autonomía, en una situación de peculiar vulnerabilidad como es el periodo de fin de vida u otro periodo de gran sufrimiento vinculado a una enfermedad avanzada e incurable, el paciente puede solicitarnos el suicidio asistido o bien que se le aplique la eutanasia, lo cual plantea un conflicto latente en nuestra sociedad que es necesario abordar. En el suicidio asistido, a diferencia de la eutanasia, aunque existe una solicitud explícita por parte del paciente, es el paciente el que se autoadministra el medio (fármaco habitualmente) que le facilita el médico. El agente directo es el enfermo y no existe suicidio asistido si no se produce su participación activa.

En un intento de clarificar posturas y acepciones, la declaración del Instituto Borja de Bioética, afirma: “eutanasia es toda conducta de un médico, u otro profesional sanitario bajo su dirección, que causa de forma directa la muerte de una persona que padece una enfermedad o lesión incurable con los conocimientos médicos actuales que, por su naturaleza, le provoca un padecimiento insoportable y le causará la muerte en poco tiempo. Esta conducta responde a una petición expresada de forma libre y reiterada, y se lleva a cabo con la intención de librarle de este padecimiento, pro-

curándole un bien y respetando su voluntad”<sup>5</sup>. Esta es una definición larga pero muy completa, de la que es interesante destacar determinados conceptos: solicitud por parte del paciente, intervención de médico u otro profesional sanitario (no es el enfermo quien actúa), provocación de la muerte de forma directa, y padecimiento insoportable o incurable.

Se ha acuñado una semántica confusa sobre el tema de la eutanasia, fruto de la cual son expresiones como: eutanasia activa, pasiva, indirecta, suicidio legal, muerte digna... que atañen más al campo del Derecho y que en Medicina deben evitarse a toda costa para clarificar la terminología<sup>6</sup>.

La situación legal de la eutanasia es variopinta aunque predominan los ordenamientos jurídicos, como el nuestro, que la condenan explícitamente. Sin embargo, en Europa y en el seno de la UE, existen códigos penales que “despenalizan” la eutanasia, esto es que no castigan su práctica si se cumplen determinados supuestos, fuera de los cuales, la práctica de la eutanasia es ilegal. Estos países son Holanda y Bélgica, y los supuestos bajo los que se considera despenalizable la práctica de la eutanasia son: que exista la petición voluntaria, reiterada y constante de un paciente competente cuyo sufrimiento sea “insoportable” y su muerte inevitable a causa de la enfermedad que lo provoca. Es mandatorio que exista una consulta a otro médico que debe confirmar diagnóstico y pronóstico y una comunicación a una Comisión Ética de Control, entre cuyos requisitos figura que el paciente haya sido tratado por una posible depresión reactiva (si ha aceptado el tratamiento) y que entre los informes médicos exista un informe psiquiátrico. Ambas posturas representan un curso extremo de acción dentro de la deliberación bioética por ello deben evitarse, dejando al margen consideraciones de tipo jurídico que corresponden al Legislador o al Ministerio Fiscal. Ambas figuras (suicidio asistido y eutanasia) tratan de eliminar el gran sufrimiento físico, psíquico y espiritual del enfermo incurable en situación avanzada, por ello como profesionales debemos mantener siempre asertividad, empatía y una escucha activa ante peticiones de este tipo, aunque fundamentándonos en la no maleficencia, evitaremos siempre colaborar en las mismas ante cualquier paciente que solicite la realización de estas acciones<sup>7</sup>.

Cuando un paciente dice: “Doctor, no quiero vivir”, habitualmente quiere decir: “Doctor, no quiero vivir... así”. Busquemos por tanto la raíz profunda de su desasosiego, las causas de su inquietud, la razón de sus esperanzas truncadas e intentemos acompañarle con la máxima calidez y respeto durante ese arduo trance que es el final de la vida.

### Obstinación y futilidad terapéuticas

Es el nombre que se da a la actitud médica de mantener y utilizar todos los medios a su alcance en un esfuerzo vano por mantener indefinidamente la vida del individuo. Se distingue de la futilidad porque la obstinación es “ciega”, no persigue ningún objetivo concreto más que “mantener la vida”, a pesar de que eso conlleve un deterioro progresivo

del paciente y una enorme pérdida de calidad de vida. Esta opción está condenada por la *lex artis*, la deontología, la ética y no considerada como obligación legal. La futilidad implica la realización de un acto médico clínicamente ineficaz ya que no mejora el pronóstico, ni la repercusión sistémica, ni los síntomas o las enfermedades intercurrentes, o porque produciría previsiblemente perjuicios personales, familiares, económicos o sociales desproporcionados al beneficio esperado. Las causas de percepciones distintas entre cuidadores y pacientes y su entorno, al considerar un determinado tratamiento como fútil o no pueden deberse a: a) problemas con referencia a la elección de interlocutores validos del paciente, b) malos entendidos sobre diagnóstico, pronóstico y tratamiento, c) factores personales (desconfianza, culpa, sufrimiento, “tejido” familiar, beneficios secundarios; d) diferente percepción de “objetivos” a alcanzar; e) creencias religiosas (milagros, fatalidad, “el valor de la vida”,...), etc.

Debe comentarse también la distinción entre tratamiento ordinario como sinónimo de habitual o común y extraordinario entendido como inusual o no común y, fundamentalmente, estos términos han sido relacionados con determinadas técnicas. Esta distinción es relevante ya que a la hora de finalizar un tratamiento que consideramos fútil, si este es extraordinario (p. ej.: nutrición artificial) no representa ningún conflicto axiológico pero si es ordinario (p. e.: hidratación), la prudencia y la beneficencia aconsejan mantenerlo<sup>8</sup>.

Se han propuesto otros criterios para establecer qué procedimientos pueden considerarse extraordinarios, como por ejemplo, que sea simple o complejo, natural o artificial, no invasivo o altamente invasivo, económico o costoso, rutinario o excepcional, etc.<sup>9</sup>. Pero, en realidad, ninguno de estos intentos supone un avance frente a los términos habitual o no habitual. Valga únicamente decir que cuando un tratamiento de soporte / sustitución no tiene más objetivo que prolongar la vida puramente biológica, está autorizado el plantear la razón de estos soportes, y la decisión suele ser independiente de los criterios médicos estrictos.

### Bibliografía

1. La Puma J.; Sciedermayer D. Ethics consultation. A practical guide. Jones and Bartlett Pubs. London, 1994.
2. Bayés R. Morir en paz. Med Clin (Barc) 2004, 122: 539 – 541.
3. Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: the last hours or days of life. BMJ 2003, 326: 30 – 34.
4. López Castro J, Cid Conde L, Iglesias Rey L, Palmeiro Anta C. Cuidados paliativos: de la teoría a la práctica. Monografías Instituto Auriensis de Bioética. Ourense, 2016.
5. Institut Borja de Bioética. Declaración: Hacia una posible despenalización de la eutanasia. Universitat Ramon Llull. Barcelona 2005.
6. Júdez J. Suicidio asistido y eutanasia: un debate clásico y trágico, con pronóstico reservado An. Sist. Sanit. Navar. 2007, 30 (supl 3): 137 – 161.
7. Sádaba J. Eutanasia y ética. Revista de Bioética y Derecho 2006, 8: 1-2.
8. Bayés R (moderador). Ética y sedación al final de la vida. Cuadernos de la Fundación Grifols, nº 9. Fundación Victor Grifols i Lucas. Barcelona, 2003.
9. Quill TE. Dying and decision making – evolution of end of life. NEJM 2004, 350: 2029 – 2032.

# Síndrome de DRESS asociado a Levetiracetam

## *A case of DRESS Syndrome associated to Levetiracetam*

Moreno Díaz J, Martínez Huguet C, Arazo Garcés P

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

### Resumen

El síndrome de DRESS es una toxicodermia asociada a eosinofilia con síntomas sistémicos. Presentamos un caso de dicho síndrome tras inicio de Levetiracetam con buena evolución tras inicio de corticoides y retirada del fármaco. Este síndrome, poco conocido y probablemente infradiagnosticado, puede ser potencialmente letal si no se trata de forma precoz.

**Palabras clave:** Fiebre. Rash. Eosinofilia. Levetiracetam.

### Abstract

DRESS syndrome is a toxicoderma associated to eosinophilia and systemic symptoms. We report a case of DRESS Syndrome after starting Levetiracetam with good evolution after drug withdrawal and corticosteroid therapy. This Syndrome, little know and underdiagnosed, can be lethal if not treated promptly.

**Keywords:** Fever. Rash. Eosinophilia. Levetiracetam.

### Introducción

El síndrome de DRESS, acrónimo de *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*<sup>1</sup>, es una entidad rara caracterizada por una toxicodermia grave asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos secundario a fármacos.

La patogenia es desconocida, proponiéndose desde reacciones inmunes mediadas por linfocitos T a reactivaciones de Virus Herpes Humano tipo 6<sup>2</sup>.

Presentamos un caso de este síndrome asociado a tratamiento con Levetiracetam.

### Caso clínico

Paciente varón de 56 años sin antecedentes personales de interés. En el mes de Junio de 2015 presentó cuadro de mal estar general e ictericia asociado a enolismo prolongado. Ingresó en el Servicio de Aparato Digestivo donde presentó crisis comicial, interpretada como crisis por privación, siéndole iniciado Levetiracetam durante el ingreso. Tras mejoría de síntomas y no presentar nuevas crisis comiciales así como haberse normalizado valores analíticos, es dado de alta con el diagnóstico de Hepatitis Aguda Enólica sin criterios de cirrosis hepática.

En Agosto de 2015 el paciente presenta cuadro de fiebre de 38°C y exantema generalizado eritematoso, no pruriginoso, que predomina en extremidades superiores con afectación palmoplantar y periorcular, así como con lesiones a nivel peribucal; en la imagen se aprecia lesiones en antebrazo y palma de mano derecha (Imagen 1), así como peribucales (Imagen2). Queda ingresado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas para estudio de fiebre con reacción exantemática.

En la analítica realizada al paciente se objetivó eosinofilia (1400/dL) así como aumento global de transaminasas, en especial de GGT y Fosfatasa Alcalina (775 UI/L y 620 UI/L respectivamente), bilirrubina total 4,2 mgr/dL y Actividad de Protrombina de 46%.

Tas comprobar estos resultados y presentar el paciente criterios tanto clínicos como analíticos de Síndrome de DRESS<sup>3</sup>, se retiró el tratamiento anticonvulsivante y se inició tratamiento con corticoides intravenosos.

A las 48 horas el paciente queda asintomático, habiendo desaparecido fiebre y exantema, quedando únicamente lesiones cutáneas

descamativas en resolución. secuenciación a corticoides orales, el paciente es dado de alta con normalización de todas las alteraciones analíticas que presentaba al ingreso.

### Discusión

Es un síndrome potencialmente letal que incluye una reacción cutánea grave que puede involucrar órganos internos. Suele asociarse a la toma de fármacos anticonvulsivantes (fundamentalmente compuestos por anillos aromáticos como fenitoína), sulfamidas o alopurinol.

La incidencia estimada oscila entre 1/1000 a 1/10000 exposiciones farmacológicas<sup>4</sup>; el inicio promedio de síntomas es de 2 a 6 semanas después de haber administrado el fármaco responsable.

La fisiopatología de este síndrome es desconocida, habiéndose propuesto varias teorías tales como tales como la predisposición genética, defectos de eliminación del fármaco empleado, alteraciones inmunológicas e infecciones o reactivaciones virales. A continuación se exponen las teorías más aceptadas<sup>5</sup>:

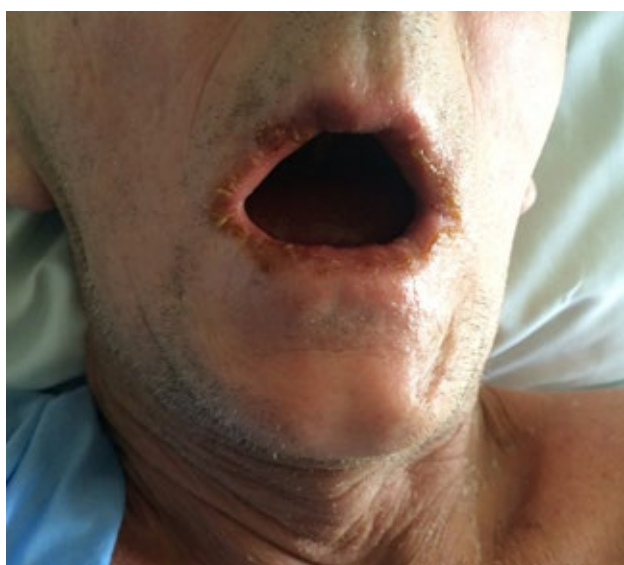
1. Deficiencia genética de enzimas detoxificantes hepáticas, produciéndose un acúmulo de metabolitos. Forman macromoléculas que producen la activación de eosinófilos y de Linfocitos T con aumento de expresión de Interleucina<sup>5</sup>.
2. Asociación genética entre hipersensibilidad a fármacos y HLA. Éste es el caso del HLA-B\*1502, relacionado con Síndrome de Stevens-Johnson en pacientes tratados con carbamacepina.
3. Hipersensibilidad a fármacos asociada a reactivación viral. Se han descrito reactivaciones de Citomegalovirus, VHH-6, VHH-7 y Virus Epstein-Barr coincidiendo con síntomas de hipersensibilidad a fármacos como Lamotrigina o Carbamacepina.

Si bien se establecen unos criterios diagnósticos estrictos (sospecha de reacción medicamentosa, eosinofilia >1500/dL y/o linfocitos atípicos en sangre periférica, y afectación

FIG 1: Afectación palmar y en muslo



Fig 2: Descamación peribucal



de dos o más órganos incluyendo la piel), siendo necesaria la presencia de los tres, se utiliza el score RegiSCAR<sup>6</sup> el cual establece grados de probabilidad según la clínica y alteraciones analíticas del paciente (presencia de fiebre, linfadenomegalia, grado de eosinofilia, porcentaje de rash, afectación de órganos y ausencia de otras causas) (Tabla 1). Las manifestaciones sistémicas pueden afectar varios órganos; el hígado es el más frecuentemente afectado pudiéndose encontrar desde alteraciones de las transaminasas hasta hepatitis fulminante. El rash cutáneo va a estar presente en el 97% de los casos y afecta principalmente a tronco, cara y extremidades superiores con el involucro en más del 50% del área de superficie corporal total en el 100% de los pacientes; puede además afectar a mucosas. La evolución suele ser hacia la eritrodermia con descamación.

De manera general, los pacientes con DRESS tienen una evolución benigna tras discontinuar el fármaco responsable y comenzar a usar esteroides sistémicos puesto que reducen los síntomas de la reacción de hipersensibilidad. No obstante, la mortalidad oscila entre el 3,7 y el 10% de los casos según las series publicadas<sup>7</sup>, fundamentalmente por complicaciones secundarias a la afectación renal, pancreática o respiratoria.

Uno de los principales problemas que plantea el síndrome es su diagnóstico precoz, ya que es la retirada inmediata del fármaco la principal medida terapéutica para evitar la progresión del daño orgánico. También se ha propuesto que altas dosis de N-acetilcisteína son eficaces en toxicodermias secundarias a anticonvulsivantes. Otros tratamientos empleados de forma anecdótica son las inmunoglobulinas humanas, la ciclosporina, la ciclofosfamida y la talidomida.

Tabla 1

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre >38,5°C	No	Si		
Linfadenomegalia		No	Si	
Eosinofilia			0,7-1,499 x10 <sup>9</sup>	>1,5 x10 <sup>9</sup>
Eosinofilia con leucocitos menores de 4000			10-19,9%	>20%
Linfocitos atípicos		No	Si	
% rash cutáneo		No	>50%	
Rash cutáneo compatible de DRESS	No		Si	
Biopsia compatible	No	Si		
Afectación hepática		No	Si	
Afectación renal		No	Si	
Afectación pancreática		No	Si	
Afecta otros órganos		No	Si	
Resolución >15 días	No	Si		
Evaluación de otras causas: ANA, Hemocultivos, serología positiva VHA, VHB, VHC, Clamidia, Micoplasma. Ninguna positiva o >3 negativas			Si	
Negativo: <2. Posible: 2-3; Probable: 4-5; definitivo: >5				

Por tanto, creemos que ante todo paciente con reacción exantemática y fiebre, se debe establecer el diagnóstico de presunción de síndrome de DRESS. Es importante realizar una historia clínica adecuada incluyendo los fármacos y el momento del inicio de los mismos para poder determinar la causalidad del cuadro y así retirar el agente causal.

Será importante conocer la afectación sistémica así como su gravedad, iniciando de forma precoz tratamiento con corticosteroides dado que se trata de una entidad potencialmente letal.

## Bibliografía

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15 (4): 250-7.
2. Piñana E, Lei SH, Merino R, Melgosa M, De la Vega R, Gonzales-Obeso E, et al. "DRESS-Syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in a 11-year old Caucasian boy.
3. Cacoub P, Mussette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. "The DRESS Syndrome: A Literature Review". *The Am J Med* 2011; 124: 588-597.
4. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22 (9): 1044-9.
5. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013;6(6):31-37.
6. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156:609-611.
7. Y.-C. Chen, Y.-T. Cho, C.-Y. Chang, C.-Y. Chu. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica* 31 (2013) 196 e 204.

# Episodic facial edema as a presentation of pleomorphic adenoma – case report

Martins F<sup>1,2</sup>, Pereira E<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Department, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

## Abstract

Peripheral edema is a common complaint in the emergency department. Isolated facial edema is usually associated with angioedema or venous obstruction but the actual cause of obstruction might not be straightforward.

The authors present a case of a 56 year old woman who presented to the emergency department with a 2 year history of episodic facial and right upper limb edema, with no palpable masses or any physical examination alterations. Further study revealed a right parapharyngeal mass suggestive of a pleomorphic adenoma. The patient underwent surgery with no complications. Follow-up at one year with no evidence of recurrence.

The approach to the patient with isolated facial edema is always challenging. The immediate differential diagnosis usually relies on angioedema or venous thrombosis. Parapharyngeal space tumors are rare and usually present as an intraoral or cervical mass which did not happen in our case. The facial edema as the major complaint can be explained by the tumor growth compressing adjacent structures along with the internal jugular vein thrombosis.

Parapharyngeal space tumors are rare and can be quite challenging especially when the patient presents with peculiar symptoms. This case highlights a peculiar and rare presentation of a tumor and the importance of clinical thinking in a patient with exquisite complaints.

**Keywords:** Facial edema, parotid gland tumor, pleomorphic adenoma.

## Introduction

One of the most common complaints at the emergency department is peripheral edema. The etiologies vary from inflammatory as in angioedema, obstructive (venous or lymphatic) or secondary to systemic disease (for example infection, heart failure or nephrotic syndrome). The approach to the patient with isolated facial edema mainly covers the differential diagnosis between angioedema and venous obstruction<sup>1</sup>. Tumors of the parapharyngeal space can cause localized edema secondary to venous obstruction and local inflammatory changes. They are rare accounting for 0.5% of all head and neck masses. The most common types are the salivary gland tumors, usually benign, that present as a palpable lump or mass or with compressive symptoms such as cranial nerve neuropathy<sup>2-3</sup>. The use of MRI (magnetic resonance imaging) in the initial evaluation might be a good cost-effective approach<sup>4</sup>.

## Case presentation

The authors report a case of a 56 year old woman who presented to the emergency department with a two year history of recurrent episodic facial edema. The episodes usually lasted two to three weeks, resolved spontaneously and were sometimes associated with right upper limb edema and non pruriginous erythema. She denied any fever, loss of appetite or weight, sudoresis nor had noticed any cervical mass, hoarseness, difficulty breathing or dysphagia.

Past medical history included an idiopathic pulmonary embolism 10 years before medicated with vitamine k antagonist for 1 year, dyslipidemia and depression. Usual medication included sinvastatin 40 mg *qd*, trazodone 150 mg *qd*.

Initial physical examination was unremarkable. Studies revealed no anemia, normal white blood count, isolated creatinine kinase elevation with normal myoglobin, normal renal function tests, slight elevation of

the hepatic liver enzymes with normal albumin and prothrombine time. Cervical and axillar doppler ultrasonography without any vascular stenosis or obstruction; normal thoracic X-ray. The patient was admitted in an Internal Medicine ward. After a thorough physical examination there was a subtle facial edema evident in the right side of the face with unremarkable oral and neurological examinations. Further studies revealed a hypothyroidism and elevated ESR. A cervicothoracic CT scan was performed and revealed a right parapharyngeal space lesion and right internal jugular vein thrombosis. A cervical MRI was then performed which revealed a mass measuring 36x42x34mm of the right parapharyngeal space with intense T2 signal and central contrast enhancement, suggestive of a pleomorphic adenoma (figure 1A and B). The patient started levothyroxine and anticoagulation and underwent surgery with total removal of the mass. Histological evaluation confirmed the pleomorphic adenoma. One year follow up with no evidence of recurrence or new complaints.

## Discussion

The approach to the patient with isolated facial edema is always challenging. It is of the utmost importance to undergo a thorough clinical history and physical examination especially when the complaints are subtle and not obvious in physical examination as happened in our patient. The clinical brainstorming can be quite demanding when evaluating a patient with isolated facial edema. The immediate differential diagnosis usually relies on angioedema or venous edema (from an obstruction as in superior vena cava syndrome)<sup>1</sup>. Both are almost always obvious during clinical examination which did not happen with our patient.

Parapharyngeal space tumors are rare and most clinicians will only see a small number during their career<sup>2</sup>. Most of

the case series published report first symptoms to be an intraoral or cervical mass and cranial nerve neuropathy as the lesions may compress cranial nerves IX to XII<sup>2,3,5</sup>. Unusual presentations have been reported such as sleep obstructive apnoea<sup>6</sup>.

What makes this case unique is the absence of any of the usual clinical signs. Remarkably the only symptoms presented were episodic facial and upper arm edema which lasted for two years before a diagnosis was established. Even the physical examination did not contribute with any clue as the patient's physical examination was unremarkable.

Although, at first, the location of the tumor seemed too high to explain the relationship with the facial edema, the fact that it compresses adjacent structures as the pterygoid plexus together with the internal jugular vein thrombosis (which is responsible for most of the venous drainage of the face) might justify the patient's complaints. Due to the indolent growing of the tumor we supposed that the venous system was able to progressively use other venous collaterals ultimately draining to the external jugular vein. As for the episodic upper limb edema, we suppose that the internal jugular vein thrombosis could have, at some point, extended to the junction point with the subclavian vein resulting in a partial occlusion of the upper limb drainage and therefore originating the edema described by the patient. To our understanding this is the rationale for her fluctuating symptoms.

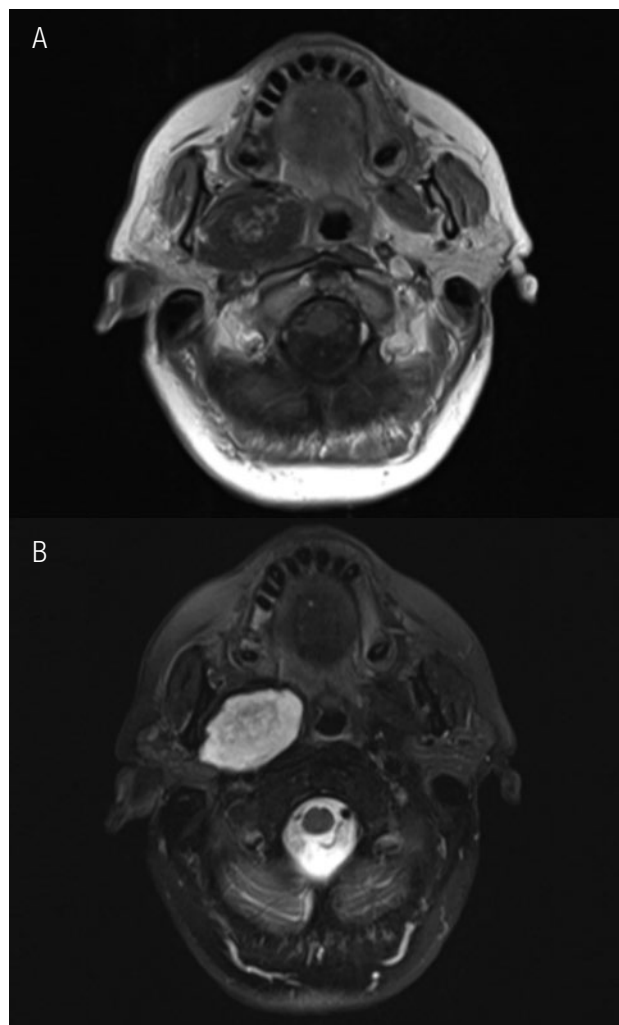
Since the patient did not have any visible masses able to be accessed by ultrasound evaluation, our approach involved an initial CT scan. In our center, the general protocol dictates an initial head and/or neck CT scan and then, if justified, a MRI examination is performed. Growing knowledge shows that MRI offers a convenient and effective method when evaluating a patient with facial edema. It offers superior tissue discrimination and allows for a correct diagnosis of head and/or neck neoplasm and most inflammatory diseases<sup>4</sup>. Although overall it might appear cost-effective, we think that, in our reality, the major problem in using MRI as the first exam relies on availability and timely access.

Finally, as most of these tumors are diagnosed at a late stage we would like to raise awareness for subtle symptoms that can be the initial presentation of these tumors.

## Conclusion

Parapharyngeal space tumors are rare and are usually diagnosed when a visible or palpable mass is obvious<sup>2,6</sup>. In patients presenting with peculiar symptoms such as episodic facial edema, the process of differential diagnosis can be quite challenging. This case highlights a rare presentation of a tumor and the importance of clinical thinking in a patient with exquisite complaints.

Figure 1. MRI image showing the right parapharyngeal mass (A) with hypersignal in T2 and central contrast enhancement (B).



## References

1. Siegenthaler W. Differential Diagnosis in Internal Medicine: From Symptom to Diagnosis. Edema. Stuttgart, Thieme. 2007, p 380-391.
2. Riffat F, Dwivedi RC, Palme C, Fish B, Jani P. A systematic review of 1143 parapharyngeal space tumors reported over 20 years. *Oral Oncol.* 2014; 50(5):421-30.
3. Lingam RK, Dagher AA, Nigar E, Abbas SA, Kumar M. Pleomorphic adenoma (benign mixed tumour) of the salivary glands: its diverse clinical, radiological, and histopathological presentation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 49(1):14-20.
4. Browne RF, Golding SJ, Watt-Smith SR. The role of MRI in facial swelling due to presumed salivary gland disease. *Br J Radiol.* 2001 Feb;74(878):127-33
5. Infante-Cossio P, Gonzalez-Cardero E, Gonzalez-Perez LM, Leopoldo-Rodado M, Garcia-Perla A, Esteban F. Management of parapharyngeal giant pleomorphic adenoma. *Oral Maxillofac Surg.* 2011; 15(4):211-6.
6. Wang AY, Wang JT, Levin B, Alam M, Palme CE, Riffat F. Parapharyngeal pleomorphic adenoma as a cause of severe obstructive sleep apnoea. *ANZ J Surg.* 2014;84(11):883-4.



# Envolvimento Pulmonar no Síndrome de Sjögren

## *Pulmonary involvement in Sjögren's Syndrome*

Moura S, Pereira C

Serviço de Medicina Interna Unidade Local de Saúde do Nordeste

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente do sexo feminino, 54 anos, com história de dispneia e tosse seca com 4 anos de evolução e síndrome sicca. Ao exame objetivo observou-se hipocratismo digital. Do estudo realizado: análises com velocidade de sedimentação aumentada; gasometria arterial com insuficiência respiratória hipoxémica, provas de função respiratória com alteração obstrutiva moderada e déficit grave de DLCO (capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono). A TAC (tomografia axial computadorizada) torácica mostrou padrão de mosaico bilateral (figuras 1 e 2). No decurso do estudo efetuou broncofibroscopia com lavado broncoalveolar sugestivo de alveolite linfocítica com predomínio de linfócitos T CD4. O estudo imunológico revelou anticorpos ANA (antinucleares), SSA/SSB (Ro/La) positivos em alto título. O restante estudo permitiu o diagnóstico definitivo de Síndrome de Sjögren primário. Iniciou tratamento com prednisolona 1mg/Kg/dia.

As manifestações pulmonares no Síndrome de Sjögren são comuns, podem ocorrer isoladamente ou concomitantemente. No caso apresentado verificou-se atingimento das pequenas vias aéreas traduzido pelo padrão em mosaico e pneumonia intersticial<sup>1,2</sup>.

### Bibliografia

1. Stojan, G., Baer, A. N., & Danoff, S. K. (2013). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 13(4), 354-360.
2. Egashira, R., Kondo, T., Hirai, T., Kamochi, N., Yakushiji, M., Yamasaki, F., & Irie, H. (2013). CT findings of thoracic manifestations of primary Sjögren syndrome: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 33 (7), 1933-1949.

Figura 1. TAC torácico com alta resolução com visualização difusa de áreas hiperlucentes ao lado de outras de normal densidade, conferindo a ambos os pulmões um padrão em mosaico, decorrente de compromisso das pequenas vias aéreas.

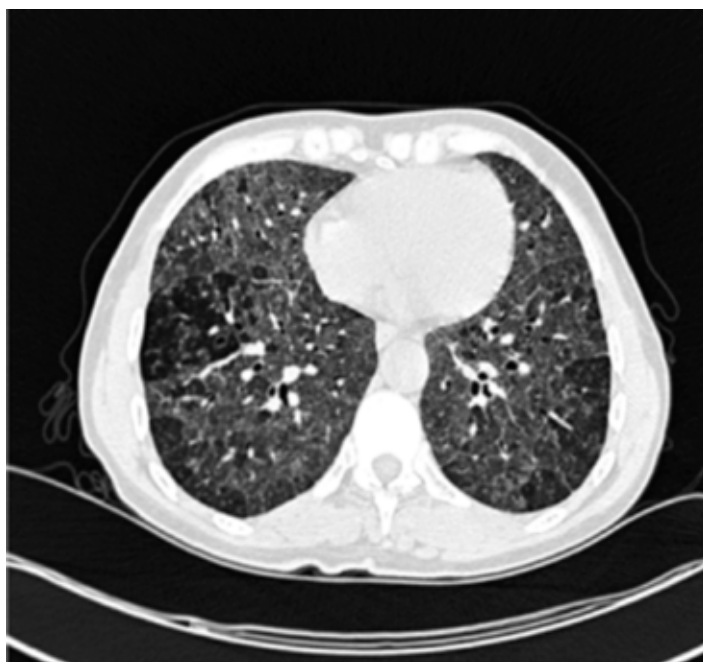
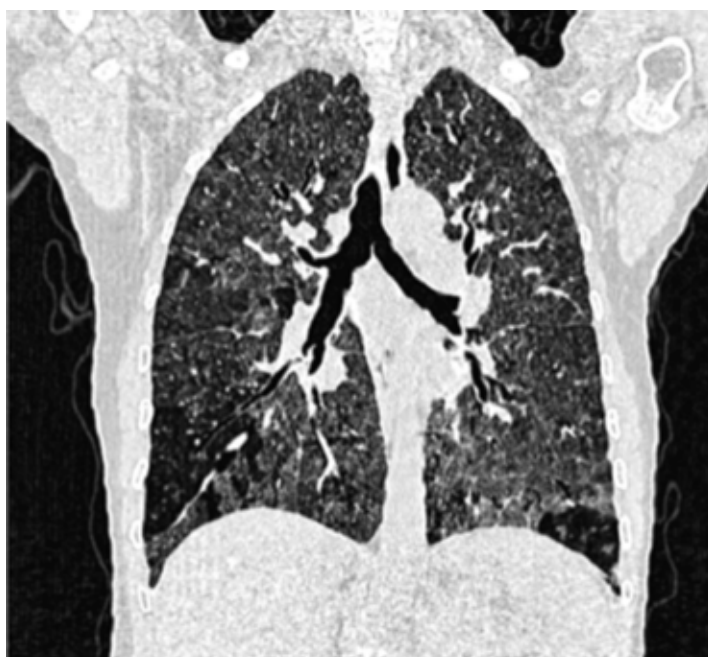


Figura 2. Imagem coronal de TAC torácico com alta resolução mostrando padrão em mosaico mais notório nas pirâmides basais.



# Carcinoma adenóide cístico da traqueia, a propósito de um caso com sobrevida longa

## *Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma: Long Survival Case Report*

Reis M<sup>1</sup>, Martelo F<sup>2</sup>, Bravio I<sup>2</sup>, Reis J<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pneumologia, Hospital Sousa Martins, Guarda, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

### Resumo

O carcinoma adenóide cístico da traqueia apresenta um crescimento lento. O aparecimento de metástases à distância é mais frequente a nível do pulmão. Descrevemos o caso de um doente do sexo feminino, de 57 anos de idade, com diagnóstico de carcinoma adenóide cístico do terço superior da traqueia. O doente foi submetido a ressecção segmentar da traqueia. Respetivamente, seis e doze meses mais tarde, identificou-se uma lesão nodular no lobo inferior de ambos os pulmões, posteriormente ressecada. O doente é seguido há 4 anos e não apresenta sinais de recidiva.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Tráquea. Procedimientos quirúrgicos pulmonares. Estudio de seguimiento

### Abstract

Tracheal adenoid cystic carcinoma has a slow growth and remote metastasis occurs more frequently to the lung. A case of a 57-year-old female patient, with the diagnosis of adenoid cystic carcinoma on the upper part of the trachea is reported. The patient was submitted to segmental tracheal resection. Six and twelve months later, respectively, a nodular lesion was found in the lower lobe of both lungs and later were resected. The patient has been followed up for 4 years and has no sign of relapse.

**Keywords:** Tracheal neoplasms. Pulmonary surgical procedures. Follow-up studies.

### Introdução

Os tumores primários da traqueia são raros<sup>1,2,3,4</sup>. O carcinoma adenóide cístico (CAC) da traqueia é o segundo tipo histológico mais frequente, apresenta igual distribuição por ambos os géneros<sup>2,3</sup> e não se relaciona com a existência de hábitos tabágicos.<sup>2</sup> Tem origem nas glândulas seromucosas localizadas na camada submucosa da traqueia.<sup>3</sup> Devido à sintomatologia inespecífica, o diagnóstico habitualmente é tardio<sup>1,4,5</sup>. O tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica<sup>1,3,4</sup>. Apresenta crescimento lento, e tem um elevado potencial de invasão local<sup>2,3</sup>. A metastização à distância é mais frequentemente a nível pulmonar<sup>2,3,4</sup> e a recorrência pode ocorrer, mesmo após um período de tempo prolongado<sup>2,3</sup>. Os tumores ressecáveis apresentam uma boa taxa de sobrevida aos 5 e 10 anos de 75 a 91% e 76 a 55% respectivamente<sup>1,4</sup>.

### Caso clínico

Doente do género feminino com 57 anos de idade, não fumadora e sem antecedentes pessoais relevantes.

Apresentava queixas de dispneia, pieira e cansaço com 5 anos de evolução, nunca valorizadas pela doente.

Por agravamento das queixas e aparecimento de estridor, recorreu então ao serviço de urgência. Na laringoscopia foi identificada uma lesão tumoral sésil, de base larga, inserida na parede posterior da traqueia e localizada a cerca de 2,5 cm das cordas vocais, condicionando redução de 80% do lúmen da traqueia (Figura 1 A e 1 B). Realizou broncoscopia rígida que possibilitou a execução de biópsias e colocação de prótese traqueal de silicone, garantindo a permeabilização do lúmen.

O resultado anátomo-patológico concluiu tratar-se de um carcinoma adenóide cístico. Em Janeiro de 2011 foi operada, sendo o acesso à traqueia obtido por cervicotomia transversal. A traqueia foi isolada com preservação dos nervos recorrentes. Procedeu-se à abertura do seu lúmen extraíndo-se a prótese traqueal. Foi colocado através do campo operatório, um tubo traqueal estéril, que se introduziu na porção distal da traqueia, para permitir a ventilação durante o procedimento. Excisou-se um segmento de traqueia com 6 cm de extensão, onde se localizava a base de implantação do tumor, com margens de segurança. Esta porção da traqueia estava localizada entre a cartilagem cricóide e a porção média da traqueia (Figure 2). O exame extemporâneo dos dois topos traqueais foi negativo. Realizaram-se de manobras de alívio de tensão dos dois topos da traqueia, tais como o abaixamento da laringe e a dissecação roma da face anterior da traqueia distal e dos brônquios principais. Efectuou-se então a anastomose entre a cartilagem cricóide e o topo distal da traqueia, com pontos separados de fio monofilamento reabsorvível, passando de novo a ventilação a realizar-se pelo tubo oro-traqueal.

A doente mantém seguimento em consulta de Cirurgia Torácica com controlo imagiológico e endoscópico regular.

Em tomografia computadorizada do tórax realizada 6 meses após a cirurgia foi detectado um micronódulo de 7 mm a nível do segmento apical do lobo inferior esquerdo.

No controlo imagiológico constatou-se um crescimento lento desta lesão. Dezassete meses após a cirurgia do tumor primário, foi submetida a ressecção atípica do nódulo, por

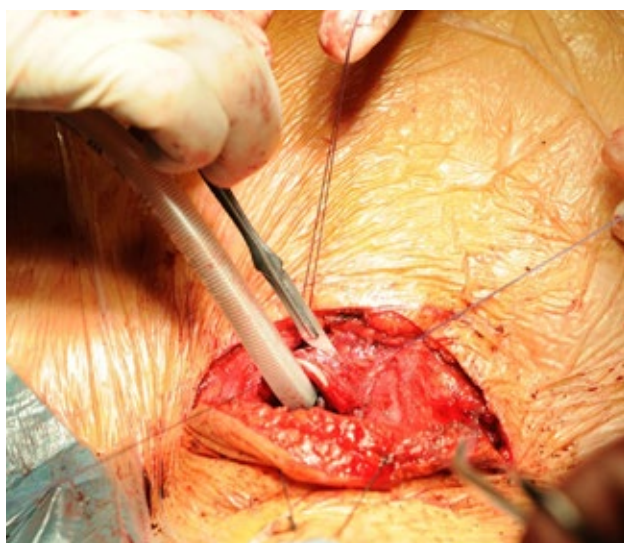
Figura 1 A. TC do tórax: Lesão tumoral da parede posterior da traqueia.



Figura 1 B. Broncoscopia: Lesão tumoral condicionando redução de 80 % do lúmen da traqueia.



Figura 2. Procedimento cirúrgico: Ressecção segmentar da traqueia.



cirurgia minimamente invasiva, Vídeo Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS). O exame histológico revelou tratar-se de lesão metastática do tumor primitivo.

Do mesmo modo, por crescimento progressivo do nódulo localizado no lobo inferior do pulmão direito, detectado 12 meses após a cirurgia do tumor primitivo, foi submetida em Fevereiro de 2014 a ressecção atípica por VATS, quando este já se apresentava com 12 mm, correspondendo também a lesão metastática do mesmo tumor.

Durante o período de acompanhamento a doente não foi submetida a outro tratamento.

## Discussão

A sintomatologia insidiosa e inespecífica torna o diagnóstico do CAC da traqueia desafiante.

A cirurgia é a terapêutica de eleição, e a indicação para esta terapêutica depende da localização e da extensão da lesão<sup>1,3,4,6</sup>. Cerca de 25% dos CAC da traqueia são irresssecáveis na altura do diagnóstico<sup>1,2,3</sup>. O CAC da traqueia apresenta radiosensibilidade, estando a radioterapia indicada como terapêutica adjuvante, particularmente se houver envolvimento tumoral das margens cirúrgicas<sup>3,6</sup>, assim como nas lesões irresssecáveis, podendo ser associada à terapêutica endobronquial<sup>1,2,6</sup>. Não existem até ao momento esquemas de quimioterapia aprovados no tratamento primário do CAC da traqueia ou perante a evidência de metastização do mesmo<sup>2</sup>. O CAC da traqueia apresenta um crescimento lento<sup>4</sup>. Perante ressecção completa pode haver uma recidiva da lesão tumoral a nível local ou metastização loco-regional ou à distância<sup>2</sup>. Se surgir metastização pulmonar está indicada a ressecção cirúrgica da lesão, que permite um aumento da sobrevida<sup>3</sup>, embora nestes casos o prognóstico seja geralmente reservado<sup>2,3</sup>.

Em conclusão dado o crescimento tumoral lento, o potencial de metastização e o aumento da sobrevida associado à ressecção das lesões, aconselha-se um acompanhamento superior a 5 anos.

## Bibliografia

1. Sato K, Takeyama Y, Kato T, Kato T, Hashimoto H, Fukui Y, Gonda H, Suzuki R. Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma Treated by Repeated Bronchoscopic Argon Plasma Coagulation as a Palliative Therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20: 602-5.
2. Suemitsu R, Okamoto T, Maruyama R, Wataya H, Seto T, Ichinose Y. Long-Term Survivor after Aggressive Treatment for Tracheal Adenoid Cystic Carcinoma: A Case Report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13 (5): 335-7.
3. Kukwa W, Korzén P, Wojtowicz P, Sobczyk G, Kiprian D, Kawecki A, Kukwa A, Krzeski A, Szczylik C, Czarnecka A. Tracheal adenoid cystic carcinoma mimicking a thyroid tumor: A case report. *Oncology Letters* 8, 2014; 1312-16.
4. Caiado A, Moura e Sá J. Revisão dos tumores da traqueia – A propósito de um caso clínico de tumor adenóide cístico. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 2008; XIV (4): 527-534.
5. Bhattacharyya N. Contemporary staging and prognosis for primary tracheal malignancies: A population-based analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:639-42.
6. Suzuki T. What Is the Best Management Strategy for Adenoid Cystic Carcinoma of the Trachea? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 15:537-538.

# Hemangioendotelioma epitelial: um tumor raro com apresentação atípica

*Epithelioid Hemangioendothelioma: a rare tumor with atypical presentation*

Reis M, Tavares A, Ferreira L, de Carvalho L

Serviço de Pneumologia do Hospital Sousa Martins. Guarda. Portugal

## Resumen

El hemangioendotelioma epitelial es una neoplasia poco frecuente, y tiene su origen en el endotelio vascular. Puede crecer en varios órganos y tejidos. No hay ningún esquema terapéutico aprobado y el pronóstico es impredecible. Se presenta el caso de un paciente masculino de 54 años de edad, con el diagnóstico de hemangioendotelioma epitelioide pulmonar, con imagen atípica y la presentación clínica y la participación de múltiples órganos en el momento del diagnóstico. El paciente no comenzó la quimioterapia y murió dos meses después del diagnóstico histológico. Debido a la rareza de esta neoplasia y la inexistencia de régimen terapéutico aprobado, al reportar este caso, tenemos la intención de contribuir a los estudios clínicos futuros.

**Palabras clave:** Pulmón. Hemangioendotelioma epitelioide. Inhibidores de la angiogénesis

## Abstract

Epithelioid Hemangioendothelioma is a rare neoplasia, and has its origin in the vascular endothelium. It may grow in several organs and tissues. There is not any approved therapeutic scheme and the prognosis is unpredictable. It is reported the case of a 54-year-old male patient, with the diagnosis of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma, with atypical imaging and clinical presentation and multiple organ involvement at the time of the diagnosis. The patient did not start chemotherapy and died two months after the histological diagnosis. Due to the rarity of this neoplasia and the inexistence of approved therapeutic scheme, by reporting this case we intend to contribute to future clinical studies.

**Keywords:** Lung. Epithelioid Hemangioendothelioma. Angiogenesis inhibitors.

## Introdução

O hemangioendotelioma epitelial (HE) é uma neoplasia rara com origem no endotélio vascular<sup>2-4,7,8</sup>.

A apresentação pulmonar foi descrita pela primeira vez em 1975 por *Dail e Liebow*, que consideraram tratar-se de uma forma intravascular de carcinoma bronquioloalveolar<sup>1-5,7</sup>. O desenvolvimento do conhecimento na área da microscopia electrónica e imunohistoquímica permitiu determinar a sua origem endotelial<sup>2-4,7</sup>.

O HE pode desenvolver-se em vários órgãos e tecidos tais como: pulmões, fígado, osso, cérebro, gânglios linfáticos e tecidos moles.

O Hemangioendotelioma epitelial é mais frequente no sexo feminino<sup>4-6</sup>, 40% dos doentes têm idade inferior a 30 anos e aproximadamente 50% dos doentes são assintomáticos na altura do diagnóstico<sup>4,5</sup>.

Descrevemos o caso de um doente com Hemangioendotelioma epitelial, com apresentação e evolução clínica distinta do reduzido número de casos publicados.

## Caso clínico

Doente do sexo masculino de 54 anos de idade. Mecânico de automóveis.

O doente apresenta antecedentes pessoais de síndrome depressivo e hipertrigliceridemia, encontrando-se medicado e com acompanhamento médico regular. Trata-se de um ex-fumador com carga tabágica de 40 UMA (Unidades Maço Ano).

Recorreu ao serviço de urgência por um quadro com 4 dias de evolução caracterizado por toracalgia anterior tipo pleurítica, loca-

lizada no terço médio do hemotórax direito, de intensidade moderada e expectoração hemoptóica com um dia de evolução.

Não apresentava alterações ao exame físico. Na radiografia do tórax observava-se hipotransparência heterogênea, de contornos irregulares, volumosa e com localização para-hilar direita, não se individualizando o hilo homolateral (Figura 1A).

Realizou tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR) e broncofibroscopia. Na TCAR identificou-se massa hilar direita com 5.3x4.8 mm, que englobava a emergência do brônquio principal direito e do brônquio do lobo superior direito, sem plano de clivagem com a artéria pulmonar direita. Identificavam-se ainda nódulos centimétricos sub-pleurais no lobo superior do pulmão direito, adenopatias pré-carinais e pré-traqueais e nódulo de 10 mm na glândula supra-renal esquerda. (Figura 1B e Figura 1C). A broncofibroscopia apresentava sinais indirectos de neoplasia. Realizaram-se biópsias proximais e escovado distal, cujo exame histológico foi inconclusivo. Na ecografia abdominal identificou-se lesão ecogénica de 11 mm no lobo direito do fígado.

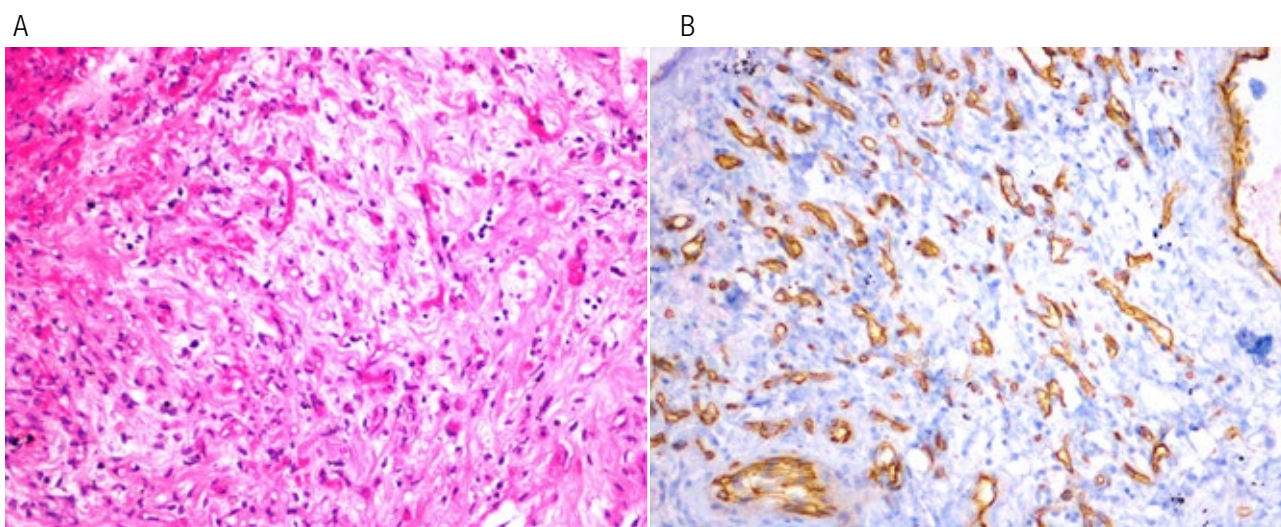
Para caracterização histológica da lesão pulmonar o doente foi submetido a toracotomia para-esternal direita, com identificação de massa de consistência dura, ocupando o lobo superior do pulmão e com extensão ao mediastino. Foram realizadas biópsias. O doente apresentou como complicação 36 h após a cirurgia, hemotórax de moderado volume à direita.

O exame histológico da biópsia mostrava extensas áreas de necrose, fragmento com trajecto vascular da parede, proliferação de células poligonais, vacúolos citoplasmáticos e estudo imunohistoquímico positivo para os factores VIII, CD31 e CD34, compatível com o diagnóstico de Hemangioendotelioma epitelial (Figura 2 A e Figura 2 B).

Figura 1. Radiografia do tórax: Hipotransparência heterogênea com localização para-hilar direita (A). Tomografia Computorizada do Tórax de Alta Resolução: massa hilar direita que engloba a emergência do brônquio principal direito (1B), sem plano de clivagem com a artéria pulmonar direita (1C).



Figura 2. Proliferação de células poligonais, observação de vacúolos citoplasmáticos. Coloração hematoxilina e eosina, 200 x de ampliação (A). Estudo imunohistoquímico positivo para o factor CD31 (B).



Para estadiamento realizou ressonância magnética (RM) torácica e tomografia com emissão de pósitrons (PET). Na RM torácica observa-se que a lesão tumoral circunscribe a artéria pulmonar direita, condiciona redução do lúmen da veia cava superior, contacta com a parede posterior da aorta ascendente e com a aurícula esquerda. Observa-se lesão nodular no lobo direito do fígado, hiperintensa em T2 e hipointensa em T1. A PET demonstrou hiperfixação do rádiofarmaco na massa para-hilar direita, gânglios cervicais esquerdos, supra-claviculares, pré-vasculares, pré-traqueais direitos, hilares direitos e peri-pancreático, lobo direito do fígado, glândula supra-renal esquerda, osso íliaco direito e região glútea esquerda (Figura 3A, Figura 3B e Figura 3C).

Três meses após o início do quadro clínico, o doente apresentou alterações do comportamento e crises epiléticas focais a nível do membro superior esquerdo. Realizou tomografia computadorizada crânio-encefálica que demonstrou múltiplas lesões localizadas em ambos hemisférios cerebrais, na protuberância e no pedúnculo cerebral esquerdo. A lesão de maiores dimensões com 15 mm e extensa área de necrose localizava-se na região fronto-parietal direita.

O doente efectuou 10 sessões de radioterapia holocraniana, na dose total de 80 Gy. Não iniciou quimioterapia ou outra terapêutica para além da referida. Faleceu no domicílio 4 meses após o início da sintomatologia e 2 meses após o diagnóstico histológico.

## Discussão

O HE é uma neoplasia rara<sup>3-5,7</sup>. Apresenta um grau de malignidade baixo a intermédio<sup>3-5,7,8</sup>.

Nos doentes com envolvimento de predomínio a nível pulmonar, o achado imagiológico característico é a existência de múltiplas lesões nodulares bilaterais, de tamanho inferior a 1 cm e com distribuição perivascular<sup>2,4,7</sup>.

O envolvimento multiorgânico documentado nomeadamente pulmonar, hepático, ósseo, cerebral, supra-renal, ganglionar e dos tecidos moles pode dever-se a origem multiorgânica ou metastização à distância. A rápida progressão da doença não nos permitiu esclarecer a origem das lesões.

Os exames de imagem realizados não nos permitem concluir se a lesão nodular hepática se trata de um hemangioma, de uma lesão metastática ou de origem multicêntrica.

O hemangioma geralmente apresenta-se hiperecogénico e bem delimitado no estudo ecográfico e na RM apresenta acentuado hipersinal em T2<sup>6</sup>. As metástases hepáticas geralmente apresentam-se no estudo ecográfico como ecogénicas ou hipocogénicas e rodeadas por um halo hiperecogénico<sup>6</sup>. A maioria das lesões secundárias são hiperintensas em T2<sup>6</sup>. Para melhor caracterização da lesão hepática é

importante realizar estudo hepático dirigido, não efectuado devido ao estado clínico do doente<sup>6</sup>.

No nosso caso o estudo imunohistoquímico permitiu estabelecer o diagnóstico de HE, através da identificação de marcadores de origem vascular CD31, CD34 e factor VIII na peça cirúrgica.

Dado a raridade da neoplasia, não existe nenhum esquema terapêutico aprovado<sup>4,7</sup>. A ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição e está indicada perante a existência de lesão única ou múltiplas lesões ressecáveis<sup>2,3,8</sup>. Estão descritos alguns casos de remissão espontânea anos após o diagnóstico<sup>2,4,7</sup> e resposta completa após 6 ciclos de quimioterapia com Carboplatina e Etoposido<sup>4,7</sup>. Tendo em conta a sua origem vascular, uma terapêutica promissora é imunoterapia através da utilização de inibidores da angiogénese<sup>4</sup>. Estudos demonstram casos com resposta ao tratamento com interferão- $\alpha$ <sup>2,3,7</sup>.

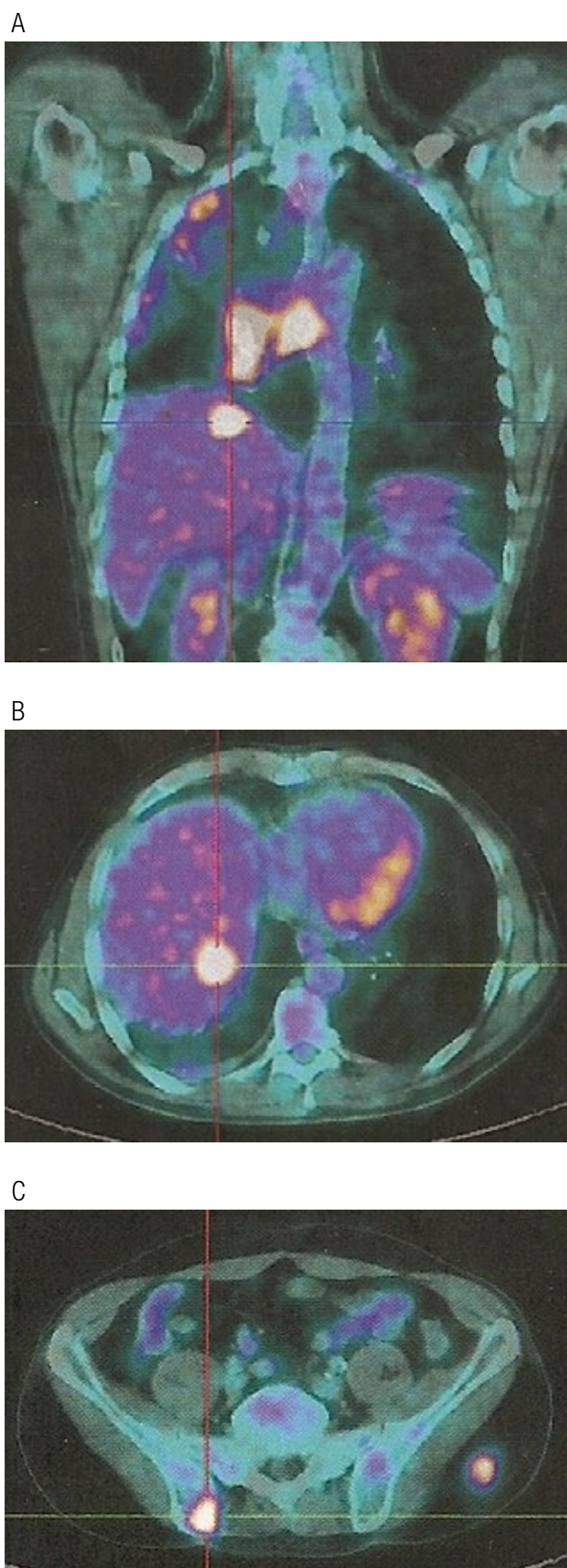
O curso clínico e o prognóstico são imprevisíveis<sup>4,7,8</sup>. São factores de mau prognóstico sintomatologia respiratória na altura do diagnóstico<sup>2,4</sup>, presença de doença multicêntrica, metastização hepática ou ganglionar<sup>2,7</sup>, anemia, hemorragia alveolar e derrame pleural hemático<sup>8</sup>. A sobrevivência dos casos descritos na literatura varia entre 2 e 24 anos<sup>4</sup>.

Em conclusão, o nosso caso retracts um doente com o diagnóstico de HE, com apresentação imagiológica atípica, envolvimento multiorgânico na altura do diagnóstico e curso clínico rapidamente progressivo e fatal.

## Bibliografia

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor. *Am J Pathol* 1975; 78: 6a-7a.
2. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K *et al*. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89-96.
3. Okamura K, Ohshima T. A Case of Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma Surviving 10 Years without Treatment. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16: 432-435.
4. Ledson M, Convery R, Carty A, Evans C. Epithelioid haemangioendothelioma. *Thorax* 1999; 54:560-561.
5. Saleiro S, Barbosa M, Moura C, Almeida J, Ferreira S. Hemangiendotelioma epitelioide – Um tumor pulmonar raro. *Rev Port Pneumol* 2008; XIV (3): 421-425.
6. Tiferes D, D'Ippolito G. Liver neoplasms: imaging characterization. *Radiol Bras*. 2008; 41 (2):119-127.
7. Cronin P, Arenberg D. Pulmonary Epithelioid Hemangioendothelioma– an unusual case and a review of the literature. *CHEST* 2004; 125:789-792.
8. Bagan P, Hassan M. Prognostic factors and surgical indications of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:2010-2013.

Figura 3. Tomografia com emissão de positrões: hiperfixação do rádiofarmaco em massa pulmonar para-hilar direita (A), lobo direito do fígado (B), osso íliaco direito e região glútea esquerda (C).



# Doença de Von Hippel-Lindau

## *Von Hippel-Lindau disease*

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome de neoplasias multisistémicas, de herança autossómica dominante (AD), com origem numa mutação no gene supressor tumoral VHL<sup>1</sup>. Aproximadamente 20% dos doentes com VHL apresentam mutações de *novo* não existindo uma história familiar positiva. A doença caracteriza-se predominantemente por hemangioblastomas cerebrais (HC), retina e medula espinhal, feocromocitomas e paragangliomas, carcinoma de células renais e quistos viscerais (ex: renais e pancreáticos)<sup>1-4</sup>.

Na presença de história familiar positiva basta a identificação de uma lesão tumoral típica de VHL num familiar directo para estabelecer o diagnóstico de doença de VHL. No entanto, na ausência de história familiar, é necessária a presença de pelo menos 2 lesões tumorais típicas da doença (ex: 2 hemangioblastomas (HB) ou um HB e um tumor visceral)<sup>1,4</sup>.

Descreve-se o caso de um doente de 38 anos, oligofrénico, com história de cefaleias e tonturas com vários anos de evolução, que recorreu ao serviço de urgência por apresentar agravamento desses sintomas nos 15 dias precedentes. Trazia consigo uma tomografia computadorizada cerebral (TC-CE) realizada a pedido do seu médico assistente que evidenciava múltiplas lesões ocupantes de espaço no pavimento e parede lateral do IV ventrículo condicionando hidrocefalia muito marcada com edema associado colocando a hipótese de metástases ou HC.

Foi internado para estudo tendo realizado ressonância magnética cerebral (RM) e Angiografia cerebral que mostraram lesões no IV ventrículo, a condicionar alargamento deste e efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, ponte e região bulbo-medular e nos hemisférios cerebelosos, compatíveis com múltiplos HC. A RM do neuroeixo evidenciou ainda mais duas lesões (corpo de C6 e C7-D1) sem efeito de massa de relevo. Pela hipótese de VHL foi submetido a TC toraco-abdominal que revelou a presença de cistadenomas pancreáticos e hemangiomas hepáticos. Solicitou-se então o estudo genético para detecção do gene VHL que confirmou o diagnóstico.

Tendo em conta a transmissão genética AD da doença, solicitou-se a história clínica familiar do doente, no entanto, tratava-se de um jovem institucionalizado desde o nascimento e sem registos dos antecedentes médicos dos progenitores. O doente também não possuía descendentes conhecidos.

Após discussão do caso com Neurocirurgia, o doente foi submetido a ventriculostomia do III ventrículo por se ter considerado a remoção cirúrgica ou radioterapia do hemangioblastoma de maior dimensão como procedimentos de risco demasiado elevado.

Os HB são uma manifestação cardinal da doença de VHL surgindo como forma de apresentação em 40% dos casos e em 60-80% dos doentes no decurso da evolução da doença. Estas lesões são mais comuns no cerebelo, medula espinhal e tronco cerebral<sup>1,4</sup>. Os HC apresentam-se tipicamente com sintomas sugestivos de hipertensão intracraniana ou ataxia do tronco ou membros e quando associados a lesões quísticas tornam-se sintomáticos mais precocemente<sup>4</sup>.

O padrão imagiológico das lesões cerebrais e, sobretudo, o estudo genético para VHL mostraram-se de especial importância no estabelecimento do diagnóstico de VHL num doente sem história familiar positiva conhecida e sem outras manifestações típicas da doença.

Em doentes com VHL e HC assintomáticos, a literatura sugere apenas vigilância imagiológica. A intervenção terapêutica está indicada em doentes com sintomas progressivos sugerindo-se a ressecção cirúrgica nas lesões acessíveis ou radioterapia quando as lesões são inacessíveis ou com elevado risco de défices neurológicos<sup>4</sup>.

## Bibliografia

1. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(6):617-23. doi:10.1038/ejhg.2010.175.
2. Neumann HP, Wiesler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet.* 1991;338(8761):258.
3. Chittiboia P, Lonsler RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:139-56. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X.
4. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-67. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.

## Diagnóstico:

### Múltiplos hemangioblastomas cerebrais na doença de Von Hippel-Lindau

Margarida Carvalho<sup>1</sup>, Vítor Braz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, <sup>2</sup> Hospital São João - Porto-Portugal

Figura 1. Hemangioblastoma no IV ventrículo - corte coronal.

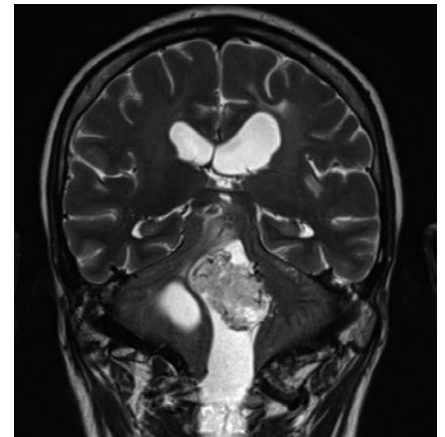


Figura 2. Hemangioblastomas no cerebelo.

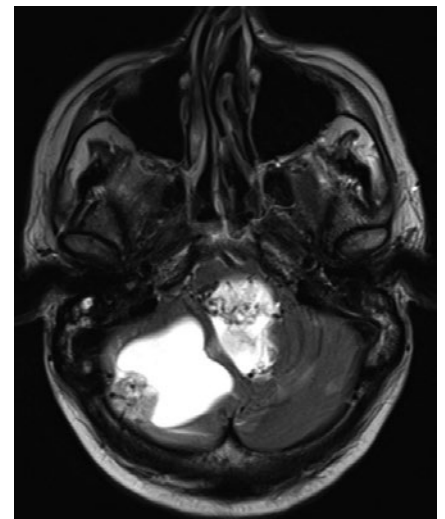
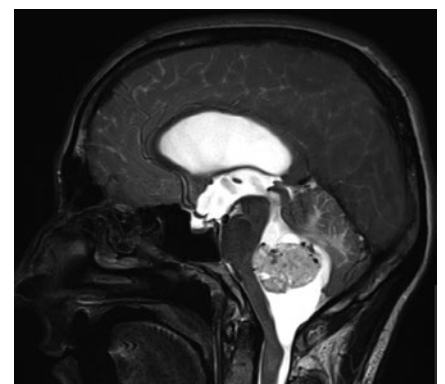


Figura 3. Hemangioblastoma IV ventrículo.



Correspondencia: amccocs@gmail.com

Como citar este artigo: Carvalho M, Braz V. Doença de Von Hippel-Lindau. *Galicia Clin* 2016; 77 (3): 145

Recibido: 29/01/16; Aceptado: 05/03/16

# Tumefação cervical direita

## Right neck swelling

Os autores apresentam o caso de um homem de 54 anos de idade, com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 e cáries dentárias múltiplas em tratamento. Tratava-se de um doente com história de abscessos cervicais recorrentes com 6 anos de evolução, sem etiologia identificada, com necessidade de antibioterapia e intervenções cirúrgicas múltiplas.

Recorreu ao serviço de urgência por tumefação cervical direita, dolorosa, com 2 semanas de evolução. Negava outra sintomatologia. Ao exame objetivo a destacar: tumefação cervical direita com sinais inflamatórios exuberantes, áreas de flutuação à palpação e celulite dos tecidos circundantes (Figura 1). Analiticamente apresentava leucocitose ligeira e elevação da proteína C reactiva.

Realizou ecografia cervical que revelou colecção heterogénea compatível com abscesso e celulite adjacente, confirmada por tomografia computadorizada (TC) cervical (Figura 2). O exame histológico do material purulento revelou lamelas de queratina e colónias bacterianas. O estudo microbiológico isolou *Actinomyces spp.* Admitiu-se o diagnóstico de actinomicose cervicofacial, tendo iniciado penicilina endovenosa em dose elevada. Apresentou evolução clínica favorável, com reavaliação imagiológica a evidenciar involução da lesão.

A actinomicose é uma infecção bacteriana crónica rara, causada por um grupo de bactérias Gram-positivo, anaeróbias, que colonizam a cavidade oral e tractos gastrointestinal e genital. A forma cervicofacial é a mais frequente, constituindo 50 a 65% dos casos<sup>1,2</sup>.

A explanação deste caso clínico, pretende enfatizar a importância da suspeição diagnóstica desta entidade perante o doente com história de abscessos cutâneos recidivantes associados a insucesso terapêutico. Salienta-se ainda a importância da antibioterapia dirigida e prolongada.

### Bibliografia

1. Russo TA. Agents of actinomycosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 3209-3219.
2. Wong VK, Turmezei TD, Weston VC. Actinomycosis. BMJ. 2011; 343:d6099.

### Diagnóstico: Actinomicose

Paula Paiva, Alexandre Louro

Serviço de Medicina Interna. Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano. Portalegre. Portugal

Correspondência: pmdpaiva@hotmail.com

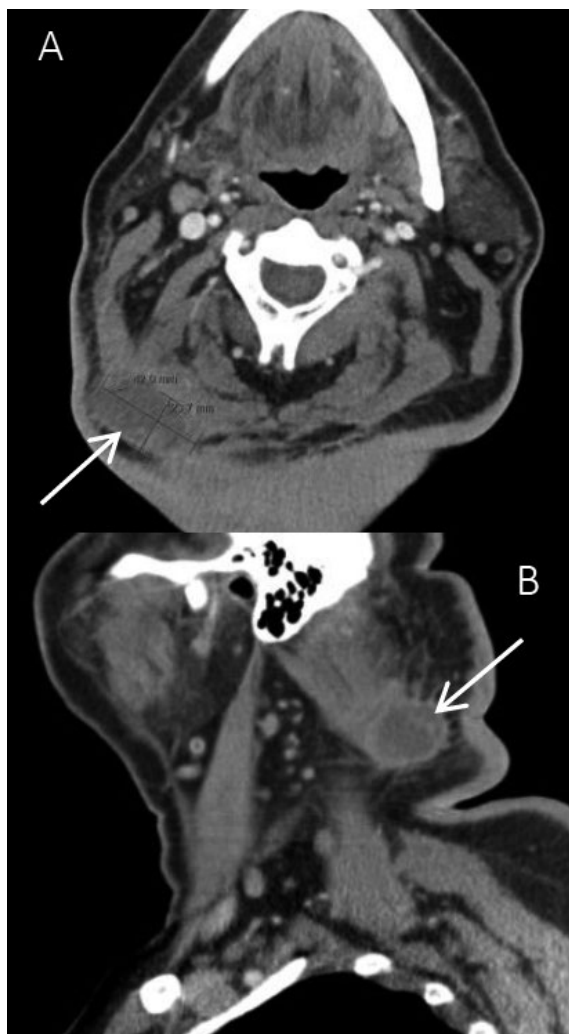
Como citar este artigo: Paiva P, Louro A. Tumefação cervical direita. *Galicía Clin* 2016; 77 (3): 146

Recibido: 17/02/16; Aceptado: 03/03/16

Figura 1. Abscesso cervical de actinomicose.



Figura 2. TC cervical: A – corte axial; B – corte sagital; abscesso localizado aos planos profundos da gordura subcutânea na vertente posterior direita do pescoço (42x24x34mm). Alterações inflamatórias da gordura adjacente com espessamento cutâneo difuso.





# Claudicação e acrocianose dos membros superiores em mulher de 56 anos

## *Claudication and acrocyanosis of the upper limbs in women 56 years*

A arterite de Takayasu (AT) é uma vasculite de grandes vasos crónica, rara e de etiopatogenia indeterminada, que afeta predominantemente a aorta, seus ramos principais e as artérias pulmonares, verificando-se a existência de estenoses segmentares, oclusões, dilatações ou formações aneurismáticas, sendo mais frequente nas mulheres em idade fértil. O diagnóstico precoce requer um elevado índice de suspeição clínica, pois os sintomas iniciais são inespecíficos: astenia, perda ponderal, artralgias ou febre. Numa fase mais avançada, em relação com a fibrose e oclusão, surgem outras manifestações tais como: diminuição da amplitude ou ausência dos pulsos, sopros diferenças de pressão arterial (PA) nos membros superiores, parestesias ou claudicação<sup>1,2</sup>.

Apresentamos o caso de uma mulher de 56 anos, caucasiana, referenciada à consulta por quadro de astenia, artralgias generalizadas, claudicação e acrocianose dos membros superiores com cerca de 1 ano de evolução. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Ao exame objetivo salientava-se: PA imensurável em ambos os membros superiores, 159/80mmHg no membro inferior direito e 157/81mmHg no membro inferior esquerdo; pulsos radiais e braquiais não palpáveis, pulsos dos membros inferiores palpáveis, simétricos e com amplitude normal; acrocianose em ambas as mãos. Do estudo analítico constatou-se anemia normocítica normocrómica (Hb 10,2g/dL), velocidade de sedimentação de 64 mm na 1ª hora e proteína C reativa de 45mg/L. Realizou angiografia por tomografia computadorizada dos troncos supra aórticos e membros superiores, que evidenciou espessamento da parede da artéria aorta, estenoses múltiplas das carótidas externas e oclusão em ambas as subclávias, aspetos compatíveis com arterite de Takayasu (Figuras 1 e 2).

Estabelecido o diagnóstico, foi instituída corticoterapia (prednisona 1mg/Kg/dia) e metotrexato 15mg, com melhoria clínica.

### Bibliografia

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, Hoffman GS. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(11): 919-29.
2. Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(3):238-47.

### Diagnóstico: Arterite de Takayasu

Paula Paiva, Alexandre Louro

*Serviço de Medicina Interna.*

*Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano. Portalegre. Portugal.*

Correspondência: pmdpaiva@hotmail.com

Como citar este artigo: Paiva P, Louro A

*Claudicação e acrocianose dos membros superiores em mulher de 56 anos. Galícia Clin 2016; 77 (3): 147*

Recibido: 17/02/16; Aceptado: 05/03/16

Figura 1. Angio TC dos troncos supra aórticos e membros superiores: oclusão da artéria subclávia direita no plano da fossa supraclavicular, reabitando focalmente a nível umeral no plano da diáfise proximal.

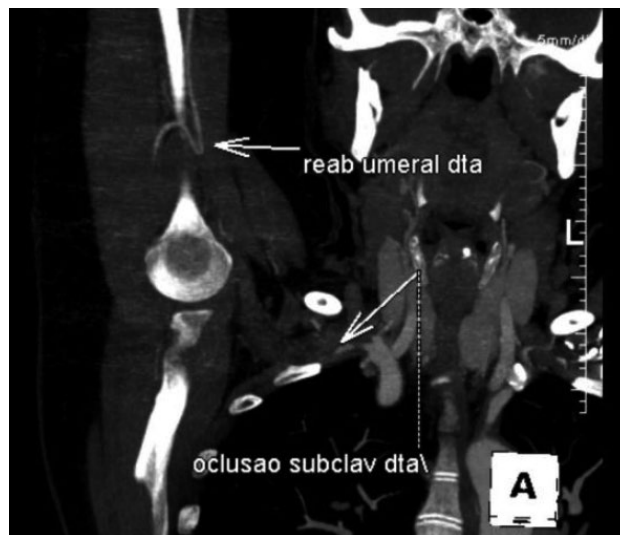


Figura 2. Angio TC dos troncos supra aórticos e membros superiores: oclusão da artéria subclávia esquerda, logo após a emergência da artéria vertebral, com reabitação umeral, num plano semelhante ao evidente à direita.



# Pioderma gangrenoso como primeira manifestação de doença sistémica

*Gangrenous pyoderma as a first expression of systemic disease*

Doente de 24 anos, assintomática do ponto de vista gastrointestinal, em que o diagnóstico de Doença de Chron (DC) ocorreu na sequência da investigação das doenças associadas ao Pioderma Gangrenoso (PG). O tratamento dirigido à DC melhora, habitualmente, o PG. Neste caso, optou-se pela corticoterapia sistémica, com resolução completa da dermatose. Verificou-se melhoria parcial das lesões intestinais, pelo que se optou por iniciar azatioprina 150 mg/dia, para melhor controlo da DC.

## Bibliografia

1. Pioderma gangrenosum, www.uptodate.com [Jun 2013].
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Pyoderma gangrenosum. *Dermatology*. 2003;1:415-418.
3. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):191-211.
4. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1998;351:581-5.

Diagnóstico:

**Pioderma gangrenos  
associado a Doença de Chron**

Sara Estrela<sup>1</sup>, Patrícia Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Hospitalar do Médio Tejo

<sup>2</sup>Hospital Divino Espírito Santo)

Correspondência: saraestrela2@gmail.com

Como citar este artigo: Estrela S, Santos P. Pioderma gangrenos associado a Doença de Chron. *Galicin Clin* 2016; 77 (3): 148

Recibido: 29/12/15; Aceptado: 03/02/16

Figura 1



Figura 2



# Linfoma angioinmunoblástico de células T

## Angioimmunoblastic T cell lymphoma

Sr. Director:

Recientemente Pereira C y Tavares N han publicado en su revista un caso muy interesante titulado "Linfoma angioinmunoblástico de células T" en un varón de 93 años. Nos gustaría realizar algunos comentarios al respecto. Este tipo de neoplasia representa 1-2% de todos los linfomas no-Hodgkin y el 15-20% de los linfomas de células T periféricas<sup>2</sup>. En el estudio inmunohistoquímico la población linfoide es positiva para CD2, CD3, CD4, CD10, CXCL-13, PD1 y, con frecuencia, para BCL-6<sup>2</sup>. El linfoma angioinmunoblástico de células T es una enfermedad sistémica que afecta a ganglios linfáticos, bazo y médula ósea<sup>3</sup>, y que con frecuencia se asocia a fenómenos autoinmunes, entre los que se encuentran inmunocomplejos circulantes, aglutininas frías, anemia hemolítica, factor reumatoide y anticuerpos antimúsculo liso<sup>2</sup>. Se estima que la mitad de los pacientes hay hipergammaglobulinemia policlonal.

Se trata de un linfoma muy agresivo, con una mediana de supervivencia en torno a los 3 años. En cuanto al tratamiento, se han ensayado varias modalidades terapéuticas entre las cuales se encuentran los corticoides, los fármacos citotóxicos (vorinostat, romidepsin, panbinostat y belinostat) y los inmunomoduladores (rituximab, lenalidomide)<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. Pereira C, Tavares N. Linfoma angioinmunoblástico de células T. *Gaceta Médica de Galicia* 2015;76(4):182-183.
2. Massimo F, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Ciuffrier B et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *JCO* January 10, 2013 vol. 31 no. 2 240-246.
3. 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.

Gargantilla P<sup>1,2</sup>, Martín BM<sup>1</sup>, Pintor E<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital de El Escorial de Madrid

<sup>2</sup> Universidad Europea de Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón

Correspondencia: pgargantilla@yahoo.es

Como citar este artículo: Gargantilla P, Martín BM, Pintor E

Linfoma angioinmunoblástico de células T. *Gaceta Médica de Galicia* 2016; 77 (3): 149

Recibido: 25/12/15; Aceptado: 26/12/15

## Normas de publicación Galicia Clínica

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

GALICIA CLÍNICA evaluará para su publicación trabajos médicos relacionados preferentemente con la Medicina Interna y sus 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](http://www.galiciaclinica.info). El sistema confirmará la entrega y permitirá consultar el estado del manuscrito. No se aceptarán originales enviados por otros métodos.

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

Los trabajos reunirán los requisitos de uniformidad habituales en revistas biomédicas. Dichos requisitos se pueden consultar en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, Updated April 2010", disponible en <http://www.icmje.org>. Se recomienda encarecidamente leer en especial la sección "Preparing a Manuscript for Submission to a Biomedical Journal" ([http://www.icmje.org/manuscript\\_1\\_prepare.html](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.

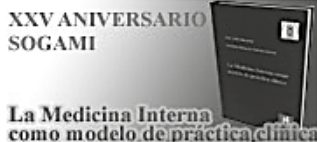
Los trabajos publicados serán propiedad de GALICIA CLÍNICA, cediendo los autores todos los derechos a la misma.

Área restringida a socios

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

## ■ NOTICIAS Y GESTIÓN DE LA SOCIEDAD

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



## ■ NOTICIAS MÁS LEIDAS

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

Nuevo

## ■ ESTUDIOS MÚLTICÉNTRICOS GALLEGOS

### › Proyecto ETVGA

Contacto: beatriz.pombo.vide@sergas.es  
+info

### › Estudio TUSGAFAS

Contacto: jose.manuel.cerqueiro.gonzalez@sergas.es  
+info

[acceso contenidos](#)

## ■ PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN RÁPIDA

### › Protocolo de Sedación

### › Protocolo HDA no varicosas.

### › Manejo de la hiperglucemia en los pacientes Ingresados

## ■ BANCO DE PREGUNTAS TEST EN MEDICINA INTERNA

[acceso contenidos](#)

## ■ AFORISMOS EN EPOC-IC

Grupo de trabajo EPOC-IC de la SOGAMI

[acceso contenidos](#)

## ■ PREGUNTAS CLÍNICAS EN M. INTERNA

[acceso contenidos](#)

## GUÍAS DE LA SOGAMI

### › Tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, 2ª edición.

### › Guías previas

## ■ CASO DEL MES

### Nuevos casos clínicos a partir de octubre

[Casos anteriores](#)

## ■ REUNIONES CIENTÍFICAS

### › Nuevas estrategias en el abordaje de la insuficiencia cardiaca en Galicia

Inscripción gratuita  
Programa

### › IX CURSO DE INFECCIÓN RELACIONADA CON LA ASISTENCIA SANITARIA

Cartel  
Programa  
Talleres  
+ info

[acceso contenidos](#)



**GALICIA CLÍNICA**  
la revista

## ■ BOLETIN

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

## ■ EDITORIALES

## ■ REVISIONES CLÍNICAS

## ■ A PROPÓSITO DE UN CASO

## ■ ESCALAS EN M. INTERNA

## ■ MEDICINA E HISTORIA



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







# Visitas Guiadas Guided Tours

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

Visitas tematizadas / caracterizadas  
Themed and landmark tours



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

## Reservas

Oficinas de Información Turística  
Plaza de María Pita  
Torre de Hércules

☎ 981 923 093

## Reservas

Oficinas de Información Turística  
Praza de María Pita  
Torre de Hércules

☎ 981 923 093

## Bookings

Tourist Information Offices  
María Pita Square  
Tower of Hércules

☎ +34 981 923 093

Ilustración Catuxa: Santy Gutiérrez



Ayuntamiento de A Coruña  
Concello da Coruña





## En pacientes con DM2

Más allá del  
**descenso de HbA<sub>1c</sub>**,  
efectos positivos  
sobre otros FRCV<sup>1</sup>



/ HbA<sub>1c</sub> /



/ Baja incidencia  
de hipoglucemias<sup>2,3\*</sup> /



/ Peso<sup>\*\*</sup> /



/ Presión arterial<sup>#</sup> /

/ Resta glucosa, **Suma beneficios** /

\* Baja incidencia de hipoglucemias excepto en combinación con sulfonilureas e insulina; \*\*Dapagliflozina no está indicado para el tratamiento de la obesidad, y la pérdida de peso fue un criterio de valoración secundario en los ensayos clínicos; #Dapagliflozina no está indicado en el tratamiento de la presión arterial. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

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