European Journal of Internal Medicine 95 (2022) 24-31



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine





Review Article

Recent advances in pericarditis



Emanuele Bizzi a,*, Chiara Picchi a, Greta Mastrangelo b, Massimo Imazio c, Antonio Brucato d

^a Internal Medicine Department, Fatebenefratelli Hospital, Piazzale Principessa Clotilde 3, 20121, Milano, Italy

Department of Pediatrics, Fatebenefratelli Hospital, Piazzale Principessa Clotilde 3, 20121, Milano, Italy

^c Cardiology, Cardiothoracic Department, University Hospital Santa Maria della Misericordia, Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15, 33100, Udine, Italy

d University of Milano, Department of biomedical and clinical sciences "Luigi Sacco", Fatebenefratelli Hospital, Piazzale Principessa Clotilde 3, 20121, Milano, Italy

- Las enfermedades pericárdicas: pericarditis aguda -derrames pericárdicos asintomáticos.
- Diagnóstico de Pericarditis aguda: dos de los siguientes criterios:
 - Dolor torácico (85-90%), agudo y pleurítico, mejora al sentarse e inclinarse hacia adelante
 - Frote pericárdico (33%)
 - Cambios en ECG (60%): elevación generalizada del ST o depresión del PR en el fase aguda y derrame pericárdico (hasta el 60% de los casos, generalmente leve).
- Biomarcadores : altos niveles de **proteína C reactiva** (PCR)
- Puede ser autolimitada y resolución completa, pero eventualmente desarrollará una o más recurrencias

COMPOSICIÓN LÍQUIDO PERICÁRDICO

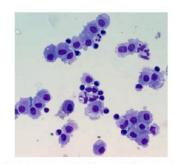


Figure 1. Aggregated mesothelial cells from pericardial fluid as observed by optic microscopy 400x magnification, cytospin stained with May-Grunwald-Glemsa reasent.

- Análisis químico y citológico: herramienta importante para evaluación clínica y etiológica.
- Estudio con 120 pacientes sometidos a cirugía cardíaca sin patología: evaluó componentes de líquido pericárdico normal según criterios estandarizados
- Rico en **células nucleadas, proteínas, albúmina y LDH**, compatible con los **exudados inflamatorios** de otros líquidos.
- Según los criterios de Lights, el líquido pleural se define inflamatorio cuando: rx proteínas líquido/séricas > 0,5, LDH líquido/sérica > 0,6 y LDH líquido > 2/3 del límite superior para los niveles séricos.
- C. de Light no validados para este tipo de líquido.
- Niveles elevados de LDH por la liberación por células mesoteliales, agrupadas en agregados extraños.

Table 1 Biochemical and cellular characteristics of normal pericardial fluid PF = Pericardial Fluid, LDH = lactic dehydrogenase. ND not determined *Ratio: Pericardial fluid value/serum value. Gradient: Serum albumin-pericardial fluid albumin.

Biochemistry				
A production above	Reference Intervals	Median		
Protein content	1.7-4.6 g/dl	2.8 g/dl		
Albumin	1.19-3.06 g/dl	1.92 g/dl		
LDH	141-2613 U/L	357 U/L		
Glucose	80-134 mg/dl	95 mg/dl		
Total cholesterol	12-69 mg/dl	27 mg/dl		
Total protein PF/serum ratio*	0.29-0.83	0.5		
Albumin gradient°	0.18-2.37 g/dl	1.4 g/dl		
Total LDH PF/serum ratio*	0.4-42.99	1.1		
Total cholesterol PF/serum ratio*	0.07-0.51	0.22		
PF cells, by optic microscopy				
Nucleated cells	278-5608 × 10 ⁶ /L	1977 × 106/L		
Mononucleated cells of which	199-5219 × 10 ⁶ /L	1919 × 10 ⁶ /L		
Mesothelial cells	40-3790 × 10 ⁶ /L	$1283 \times 10^6/L$		
Leukocytes	35-2210 × 106/L	503 × 10 ⁶ /L		
of which				
Lymphocytes	19-1634 × 106/L	ND		
Polymorphonucleated cells	0-118 × 106/L	ND		
Macrophages	0-214 × 106/L	ND		

NUEVOS DATOS SOBRE DERRAME PERICÁRDICO CRÓNICO SIN AUMENTO EN LOS ÍNDICES DE INFLAMACIÓN

- Pericarditis aguda: con o sin derrame que puede no estar relacionado con la pericarditis.
- La **pericarditis idiopática**: fenómenos autoinflamatorios
- Otras condiciones inflamatorias y no inflamatorias que pueden generar derrame pericárdico.
 - ICC e insuficiencia renal, tumores, HTP, serositis y enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, enfermedades infecciosas (COVID 19 y Tuberculosis
- Idiopático: no se puede correlacionar con otras patologías tras diagnósticos no invasivos, análisis, TAC y análisis del líquido.
- Derrame crónica severa idiopática en ausencia de pericarditis: entidad nosológica mal entendida.
 - Un antiguo estudio publicado en 1999 incluía solo 28 pacientes (46% asintomáticos al momento de la presentación).
 - Después de 7 años seguimiento, 8 de ellos (29% de los casos) desarrollaron taponamiento cardiaco, 24 pacientes se sometieron a pericardiocentesis (86%) y 20 pacientes pericardiotomía como terapia final (71%): pronóstico a largo pobre.
- Derrame presente en 50-60% de las pericarditis agudas.
- El derrame crónico **persistente>** 3 meses, **grave** > 20 mm (Ecocardiográfica : en el mayor espacio anecoico telediastólico de diversas ventanas)

3750 patients with PE In 1500 patients (40%) PE was NOT related to pericarditis PERICARDITIS In 2250 patients (60%) PE was related to pericarditis

Figure 2. In the study from Imazio et al. [9], only 60% of patients presenting with pericardial effusion were later diagnosed with pericarditis, while 40% of patients had a pericardial effusion related to other conditions or an idiopathic form. PE = pericardial effusion.

- 2018 publicamos el mayor estudio prospectivo realizado. Objetivo: mejorar el conocimiento y manejo del derrame pericárdico severo crónico en ausencia de pericarditis manifiesta, y también para evaluar el riesgo de desarrollar taponamiento cardíaco y pco
- 3750 pacientes. Desde 2000 hasta 2015 en 3 centros de referencia italianos y uno griego
- 2250 tuvieron un diagnóstico posterior de pericarditis.
- De **1500 pacientes** :
 - 740 derrame 2º a otras enf. en ausencia de pericarditis;
 - 650 pacientes no tenían derrame pericárdico crónico o severo
 - 100 restantes derrame crónico idiopático severo (>20 mm).
 - 44 asintomáticos en el momento de la inclusión
 - 56 sintomáticos
 - 28 disnea.
 - 33 DM (33%).

2 Fenotipos:

- Sintomáticos: más ancianos, DM, HTA, FA, EPOC
- > **Asintomático**, más joven y sano.

- Extensión promedio de derrame : 25 mm y PCR normales
- Después de 50 meses, se redujo a promedio 10 mm, regresión completa en 39 pacientes, y ninguna nueva patología.
- Eventos adversos en 38 pacientes:
 - 8 taponamientos cardíaco durante 50 meses, riesgo de 2,2%/año.
 - 30 pacientes pericardiocentesis
 - 12 pacientes ventana pericárdica
 - 3 pacientes pericardiotomía
- Riesgo de taponamiento cardíaco: mucho más bajo que en estudios previos (2,2%/año), con evolución benigno y disminución del tamaño.
- Procedimientos invasivos peores resultados con recaída o complicaciones que los pacientes no tratados.
- Seguimiento individualizados en fx de síntomas: ecocardiograma cada 3-6 meses sin el uso de técnicas invasivas para el drenaje del derrame pericárdico.

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

- Causada por inflamación, fibrosis y calcificación : insuficiencia cardíaca diastólica .
- Prevalencia desconocida
- 0,2-0,4% de los pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca, inflamación del pericardio debido a diversas etiologías y trauma pericárdico.
- Dgco:
 - IC derecha inexplicable, con fx izqda preservada.
 - Ecocardiografía
 - Cateterismo cardíaco
 - TAC y RMN cardiacas: anatomía y hemodinámica característica. DD: taponamiento cardíaco y al miocardiopatía restrictiva

TRATAMIENTO:

- Pericardiectomía quirúrgica tratamiento de elección de constricción severa y atrofia miocárdica.
- Mortalidad sin tto. 90%, con pericardiectomía las posibilidades de supervivencia variable, dependiendo de la etiología y la clase funcional preoperatoria

Nuevos conocimientos sobre los procesos autoinflamatorios en el patogenia de la pericarditis recurrente

- Síntomas sistémicos y elevación de PCR, seguida de pº asintomáticos
- Similitudes clínicas: Enf de Still, FMF, sdme asociados a criopirina (CAPS) y al receptor del FNT (TRAPS): vínculos en la patogenia?.
- Agregación familiar: 10% de los pacientes.
- Inflamosoma: componente del sistema inmunológico e inflamatorio. Alteraciones genéticas alt. su fx generando respuestas de la inmunidad innata en respuesta a diversos estímulos:
 - Los PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), pequeños patrones moleculares conservados filogenéticamente en clases de microbios.
 - Los DAMP, (Damage Associated Molecular Patterns), proteínas liberados por tejidos dañados en el medio extracelular, sufren modificaciones moleculares.
 - Reconocidos por receptores citosólicos y de mb y se integran en el inflamasoma.
- El inflamasoma, se escinde a través de Caspase 1, prolL-1 en IL-1 activa, una citocina "maestra". Ahí hay dos tipos de IL-1alfa y beta codificadas por dos genes diferentes.
 - La IL-1alfa: células mucosas, queratinocitos, células mesoteliales y endoteliales.
 - La IL-1beta: monocito-macrófagos en respuesta a quimiocinas y productos bacterianos.
- Patrones inflamatorios recurrentes, 2º a cambios genéticos o modificaciones de las proteínas del inflamasoma.
- Oportunidad de nuevas terapias .

PERICARDITIS AGUDA O UNA ENFERMEDAD SISTÉMICA CON COMPROMISO PLEUROPULMONAR?

- En la mayoría de los casos elevación periódica de los índices inflamatorios (VSG, PCR, neutrófilos), hay compromiso sistémico. :
 - 53% de los casos afectación pleuropulmonar
 - 5% de los casos afectación peritoneal
 - 9% de los casos afectación hepática.
 - Fenotipo inflamatorio típico (niños) :dolor torácico de inicio agudo, fiebre alta, PCR alta y leucocitosis neutrofílica

Dgco difícil:

- Dada la gravedad: **TC de tórax :** descartar Ao , TEP agudo, derrame pleural a menudo bilateral.
- Dgco frecuente de **neumonía**, con derrame asociado: sin respuesta a AB iv
- Derrame pericárdico puede estar casi ausente o inicialmente indetectable.
- Sospecha cuando responde a dosis habituales de AINEs y corticoides iv con con reagudización tras descenso de corticoides

NUEVAS PAUTAS TERAPÉUTICAS

- AINE y AAS a dosis máxima hasta la regresión completa de los síntomas
 - **Ibuprofeno** por vía oral hasta 800mg/8 h
 - AAS 500 mg-1 g/6-8 h
 - Indometacina 25 50 mg/ 8 horas.
 - Si el paciente está grave: vía intravenosa, p. 100 mg de indometacina por vía intravenosa durante 24 horas .
- Colchicina, también inhibe el inflamasoma y se agrega a los AINE o AAS porque disminuye las recaídas en un 25%-50%.
 - Dosis bajas se recomiendan durante al menos 6 meses: 0,5 mg 2 veces al día > 70 kg o 0,5 mg/día si < 70 kg.
 - Ancianos, ERC o intolerantes a las dosis estándar, 0,5 mg por día. Diarrea (7%), también causado por IBP y AB.
 - La colchicina puede interactuar con la Claritromicina, estatinas (excepto fluvastatina) y Diltiazem .
- Fracaso de la respuesta al tto de 1ª línea: Triple terapia Prednisona (5-10 mg/día).
- Vitamina D y bisfosfonatos .
- Disminución muy gradual del esteroide, meses o años, después de la resolución de los síntomas y la normalización de la PCR.
 - Gradual es gradual, lento y secuencial : 1º esteroide, luego el AINE y por último colchicina
 - En caso de recaída aumentar la dosis del AINE y nunca el corticoide

INHIBIDORES DE IL-1 Y NUEVOS DATOS SOBRE SU USO EN PERICARDITIS RECURRENTE

- Tres fármacos disponibles y datos recientes sobre los perfiles de eficacia y seguridad, Anakinra y Rilonacept.
- Anakinra: antagonista del receptor de IL-1 de acción corta
 - 100 mg/ día sc.
 - Aprobación FDA: AR y artritis idiopática juvenil. No afectado por IMC y el sexo.. No ajustes de dosis si FG > 50 ml/
 - Estudio AIRTRIP, 21 resistentes a la colchicina y dependientes de esteroides. Estudio doble ciego Anakinra o placebo.
 - Anakinra, el 90% de los pacientes no tuvieron recaída
 - Placebo solo el 18% permaneció libre de enfermedades.
- Anakinra eficaz en RP secundario al daño cardíaco por cirugía.
- IRAP (Registro Internacional de Anakinra para Pericarditis) estudio para evaluar la eficacia de Anakinra en un mundo real,
 permitió una disminución progresiva de la dosis de corticosteroides.
 - Del 80 % (180 pacientes de 224 incluido) al 27% (60 pacientes) ...
 - Seguro. Rx adversa: enrojecimiento local (1º meses), ligeros aumentos transaminasas, leve leucopenia.
- Contraindicaciones:
 - Reactivación de TBC latente.
 - Hipersensibilidad a pp derivadas de E. Coli .

Rilonacept

- Prorteína dimérica, unida a la porción FC de Ig G1 humana, que pueden bloquear ambas actividades de IL-alfa e IL-1beta
- No afectado por sexo , ni por fx renal y hepática
- Inyecciones sc. FDA: Artritis idiopática juvenil
- El estudio RHAPSODY: analizó su eficacia en PR con niveles elevados de PCR.
 - Ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, 86 pacientes (>12 años 2º recurrencia o más, signos y síntomas).
 - Independientemente de la terapia AINE, colchicina, esteroides o una combinación.
 - Dosis inicial **320 mg de Rilonacept** iny sc , y luego 160 mg semanal durante 12 semanas. Resto de ttos descontinuados en 10 semanas.
 - Mediana de tº hasta la resolución del dolor : 5días.
 - Mediana de tº hasta la normalización de la PCR :7 días.
 - Respuesta clínica a la terapia: aleatorizados a recibir Rilonacept o placebo.
 - Solo el 7% de los que recibieron Rilonacept . Recurrencia
 - 74% de los que recibieron placebo:
 - Resultados similares en pacientes RP 2º lesión cardíaca
 - Los efectos 2ª: rx locales e infecciones leves tracto respiratorio superior.
 - 4 interrupción de la terapia. Eventos adversos ocurrieron en 74 de 86 pacientes (leves a moderados)

- Canakinumab: Ac monoclonal humano dirigido contra IL 1β. Vida media 22 a 26 días.
 - Admon cada 4-8 semanas en una dosis única
 - Aprobado para: FMF, TRAPS, síndrome de hiperinmunoglobulina D/deficiencia de mevalonato quinasa, CAPS, artritis gotosa, enfermedad de Still del adulto y artritis idiopática juvenil sistémica
 - Pocos informes de casos o series. Pcos datos sobre eficacia.

POSICIONAMIENTO DE AGENTES ANTI IL-1

- Casos seleccionados
- Paciente con base autoinflamatoria, elevación de PCR sérica, fiebre alta, leucocitosis neutrofílica, afectación pleuropulmonar, con frecuentes exacerbaciones y resistentes a la terapia convencional.
- No indicados en dolor torácico atípica para pericarditis.
- Pacientes con contraindicación de AINE y colchicina , condiciones mórbidas coexistentes .
- Dosis completa y Pº prolongados antes de reducción progresiva. (> 6 meses). Solo en ausencia de síntomas y PCR normal.
- Se necesitan nuevos estudios de seguridad y eficacia . Ensayos y con un mayor nº de pacientes (20 pacientes en el ensayo AIRTRIP y 56 pacientes en el RHAPSODY)

Patients where Anakinra and Rilonacept are expected to produce relevant amelioration in RP



- high levels of serum CRP
- · high fever
- · neutrophil leukocytosis
- pleuropulmonary involvement
- with frequent exacerbations
- resistant to conventional therapy

Patients where Anakinra and Rilonacept could be indicated in RP for comorbidities that prevent the use of common drugs



- Gastrointestinal heamorrages
- Heart failure
- Renal failure
- · Ischemica heart disease
- Fluid overload
- Recent surgery, including cardiac surgery
- Anticoagulated patients
- Incessant pericarditis

Patients where Anakinra and Rilonacept are NOT INDICATED



- Idiopathic large pericardial effusions with normal CRP
- Aspecific chest pain with normal CRP, with or without pericardial effusion

Figure 3. Positioning of Anti-IL-1 drugs in recurrent pericarditis. The use of Anti-IL-1 drugs is suggested in patients with autoinflammatory phenotype with frequent exacerbations and resistant to conventional therapies. Their use can be considered in patients affected by recurrent pericarditis and comorbidities that prevent the use of commonly used drugs. On the contrary, their use is contraindicated in pericardial effusion with normal serum levels of CRP or in aspecific or atypical presentations of chest pain with normal serum levels of CRP. RP = Recurrent Pericarditis, CRP = C Reactive Protein.

PERICARDITIS RECURRENTE DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

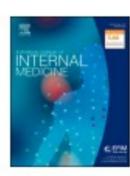
- Planificar por equipo multidisciplinario.
- La serie de casos más grande: 21 embarazos con pericarditis recurrente idiopática
- El embarazo debe planificarse para una fase de reposo de la enfermedad.
 - > AINE en dosis altas hasta la semana 20 de gestación, (excepto Aspirina 100 mg/día, que puede continuarse).
 - > Colchicina hasta una prueba de embarazo +.
 - ➤ La Prednisona también es segura en dosis bajas a medias (2.5-10 mg / día).
- No estudios con Rilonacept.
 - Un estudio de cohortes retrospectivo y un informe de caso: datos sobre el uso de Canakinumab.
 - 7 estudios informaron datos sobre el uso de Anakinra en mujeres embarazadas (datos 57 embarazos).
 - En un artículo reciente no riesgo de malformaciones con anti-IL1. Datos limitados .
- · Precaución (evaluar riesgo beneficios).
- El ant. del receptor de IL-1 humana: comp de la leche humana con papel antiinflamatorio. Anakinra durante la lactancia sin efectos adversos.



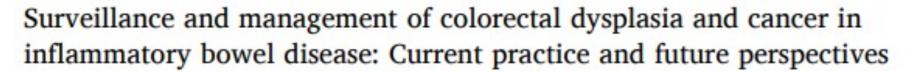
Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article



Anouk M. Wijnands a, Remi Mahmoud a, Maurice W.M.D. Lutgens b, Bas Oldenburg a,*



b Department of Gastroenterology and Hepatology, Elisabeth-TweeSteden Hospital, Tilburg, the Netherlands



- Hace casi un siglo, Crohn y Rosenberg describieron el primer caso de CU complicada con Ca. colorrectal.
- Ell tienen un mayor riesgo de CCR: programas de vigilancia.
- Objetivo detectar y eliminar lesiones precursoras o CCR y disminución de mortalidad
- El desarrollo de nuevas tecnologías endoscópicas ha tenido un enorme impacto en las prácticas de endoscopia.
- Endoscopios de alta definición permiten una visualización detallada de la mucosa colónica y nuevos técnicas de resección
- La incidencia de El CCR asociado a la colitis ha disminuido con el tiempo.
- Esta revisión tiene como objetivo: visión general actualizada sobre la fisiopatología, la epidemiología, estrategias de vigilancia y manejo de la displasia asociada a colitis y el cáncer.

FISIOPATOLOGÍA

- Varias etapas: lesiones precursoras ep. inflamado no displásico- displasia bajo grado (LGD), displasia alto grado (HGD) y CRC.
- Factores de riesgo independientes: **Inflamación** y **extensió**n.
- La inflamación crónica: "defecto de campo" de ADN dañado en cel epiteliales en mucosas de todo el colon, en lugar de clones aberrantes unifocales. Displasia multifocal.
- **Genética**: inestabilidad cromosómica (ca. esporádico)en lugar de a la inestabilidad de microsatélites (mal fx del genes de reparación de ADN, implicados en sdme de Lynch).
 - Inestabilidad cromosómica: alt. del nº copias de cromosomas (aneuploidía) e incluye cambios en los genes APC, TP53 y K-RAS.
 - Mutaciones : CCR esporádico (APC) , en colitis (TP53). Displasia asociada a colitis morfológicamente distinta de adenomas esporádicos, y a menudo no es polipoide.
- Microbiota intestinal difiere entre los pacientes con EII e individuos sanos:
 - Una cepa específica de E. coli (pks-positiva) prevalencia 2 veces mayor en EII . Toxina (colibactina) daña el ADN e induce mutaciones
- También pueden desarrollar adenomas esporádicos. Impte identificar las características endoscópicas .

EPIDEMIOLOGÍA

- Riesgo de CCR: 1,4 a 2,2 veces mayor .. Mayor mortalidad
- Supervivencia es menor, después ajuste para el estadío del tumor al dgco
- Los estudios de cohortes de pacientes sometidos a vigilancia incidencias de EII-CRC (3,1-4,7 / 1.000 /pacientes-año).
- Estudio histórico de Beaugerie :
 - EII duración > 10 años y participación > 50% mucosa colónica riesgo 5,2 veces mayor (CU) y 9,0 veces mayor (EC) de CCR...
- Colitis no tan prolongada y extensa: Riesgo similar a controles.
- El exceso de riesgo de CCR disminuye por los avances en las técnicas de vigilancia y la mejora en la gestión de inflamación.
- Los resultados de la cohorte de vigilancia más larga en pacientes con CU indicaron inicialmente una disminución del CCR incidencia, pero posteriormente un aumento de CCR temprano (cambio del manejo terapeútico (resección endoscópica).

FACTORES DE RIESGO

- L. Enfermedad colónica extensa
- 2. Pólipos posinflamatorios
- 3. Estenosis colónicas
- 4. Severidad de las lesiones histológicas.
- 5. Inflamación

- Papel central de **inflamación e**n la patogenia del CCR asociado a colitis.
 - **Desafío:** crear una puntuación pragmática para inflamación (basada en histología o endoscopia), que puede ser fácilmente implementada en la práctica rutinaria.
- Colangitis esclerosante primaria: FR muy fuerte para DAG y CRC. Enfermedad rara (inflamación y fibrosis), 3-5% de EII (CU).
- Edad avanzada, AF y el sexo masculino (Similar al CCR esporádico)
- DBG también mayor riesgo de HGD y CRC.
 - Explicación: inadecuada resecciones, lesiones sincrónicas, o "defecto de campo" (aneuploidía en biopsias de mucosa normal) (riesgo 5 veces mayor).

VIGILANCIA

- Primera colonoscopia de vigilancia en todos los pacientes con Ell colónica entre 8 y 10 años después del inicio de la síntomas
- Vigilancia continua si afectación supera a la proctitis (UC) o es superior al 30% (CD).
- Guías europeas y las guías británicas estratifican a los pacientes en una de tres categorías de riesgo con intervalos de vigilancia que van desde anualmente a cada cinco años
- Guías estadounidense recomiendan realizar la vigilancia cada 1 a 3 años y determinar la siguiente intervalo de vigilancia en fx de factores de riesgo.

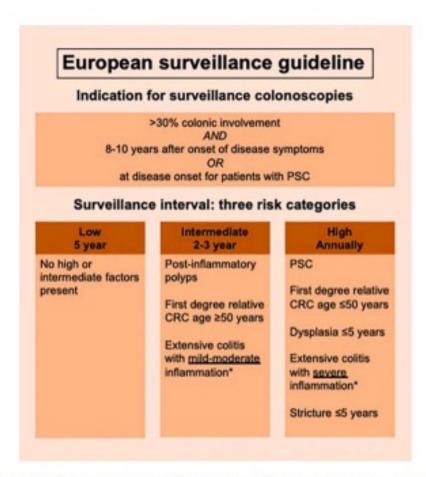


Fig. 1. Surveillance strategy of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [4]

^{*} Presence of inflammation is based on endoscopic or histologic inflammation. CRC=colorectal cancer, PSC=primary sclerosing cholangitis.

- La (costo)- efectividad de los algoritmos de directrices actuales: nunca investigado prospectivamente y la evidencia insuficiente para definir evaluación
- Regímenes de vigilancia actuales : sobreutilización de los recursos .
- Enfoque de estratificación de riesgo: más rentable que la vigilancia anual o bianual.
- 30 % de los casos de CRC en la EII se pasan por alto durante vigilancia
- 50% de CCR diagnosticados por colonoscopia en los últimos 5 años, pueden atribuirse a una lesión pasada por alto
- Necesidad de un análisis sistemático basado en la evidencia.

TÉCNICA DE VIGILANCIA

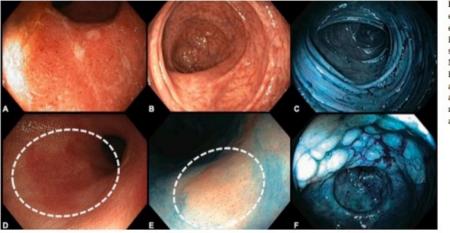


Fig. 2. Examples of endoscopy images. A: Moderate disease (the colonic mucosa shows marked erythema, absent vascular pattern, and erosions); B: Normal colonic mucosa (the colonic mucosa shows a normal vascular pattern, no erythema); C: Normal colonic mucosa (chromoendoscopy); D: Flat colitis-associated neoplasia; E: Colitis-associated neoplasia (methylene blue is rapidly absorbed by normal mucosa, but the absorption in neoplastic mucosa is impaired); F: Large colitis-associated neoplastic lesion (chromoendoscopy).

La colonoscopia: técnica goldstandar

Directrices actuales:

- Cromoendoscopia; pulverización directa sobre mucosa
 - Desventajas: prolonga el tº, entrenamiento, poco práctico
- Edoscopia de alta definición (HD) .
 - Metanálisis previos (ECA) :
 - Detección de displasia similar con y sin cromoendoscopia
 - Superioridad de supervivencia: ECA realizado en Suecia
- Biopsias aleatorias: 4 biopsias cada 10 cm
 - Prolonga el tº y aumenta costos
 - Rendimiento bajo, 1.2-3.0% por colonoscopia y 0,09-0,2% por biopsia.
 - No inferioridad en detección de neoplasias frente a biopsias dirigidas.

Table 1
Advantages and disadvantages of EMR and ESD.

	Endoscopic mucosal resection (EMR)	Endoscopic submucosal dissection (ESD)
Resection plane	+ Submucosa	+ Submucosa
Suitable lesions	 Smaller polypoid and non-polypoid lesions 	+ Large (>20mm), high- risk lesions and non-polypoid lesions
Procedure time	+ Relatively short	- Long
Learning curve	+ Relatively short	- Relatively long
Adverse events	+ Low	+/- Low, but higher than EMR
Histopathological examination	 Difficult, due to frequent piecemeal resections¹ 	+ Good, due to high rate of en bloc resections
Radical (R0) resections rate	- Relatively low	+ High

EMR=Endoscopic mucosal resection, ESD=Endoscopic submucosal dissection.

5

¹⁾ i.e. fragmented resections, especially when treating larger lesions with EMR.

NECESIDADES NO SATISFECHAS

- Necesidad de nuevo modelo de predicción.
- Fácil de implementar teniendo en cuenta múltiples factores de riesgo y sus tamaños de efecto.
- Lugar potencial de los **biomarcadore**s (p. ej., aneuploidía) como factores pronósticos.
- Se deben explorar estrategias de vigilancia.
 - Una estudio indicó que después de dos colonoscopias de vigilancia consecutivas sin anomalías (ausencia de pólipos posinflamatorios, estenosis, displasia o CCR), el riesgo de HGD o CRC es insignificante. (Suspensión de la vigilancia en pacientes con el riesgo más bajo de CCR- guía holandesa), reducirá la carga asistencial.
- **SOH práctico**, pero menor precisión por la inflamación

MANEJO DE LA DISPLASIA

- Proctocolectomía en caso de displasia colorrectal por alto riesgo (Tto preferido endoscópico)
- Dgco de displasia o cáncer confirmado por un 2º patólogo. Alto nivel de variabilidad inter-observador.
- **Si displasia invisible** en biopsias aleatorias: vigilancia estricta, o tto quirúrgico. (grado de displasia, unifocal versus multifocal, displasia visible sincrónica).
- **Lesión visible**: Resecado endoscópicamente, y técnica en fx del tamaño, forma, superficie y área circundante, riesgo de invasión y accesibilidad endoscópica.
- I. Pequeño polipoide y no polipoide: resección endoscópica usando trampas.
- II. Lesiones más grandes, resección endoscópica de la mucosa (EMR) : levantamiento de la lesión de la muscularis propia y eliminación con un lazo.
- III. Lesiones > 20 mm :Disección submucosa endoscópica (DES), no polipoides o de alto riesgo. Se levanta la lesión de la muscularis propia, + disección de capas más profundas con un endocuchillo.
 - Baja riesgo de eventos adversos
- Resección endoscópica estricta necesita seguimiento.

- La cirugía es el tto de elección para los pacientes con lesiones no resecables endoscópicamente (displasia invisible (especialmente en caso de HGD), y/o 'alto riesgo' dos puntos .
- I. Proctocolectomía total en caso de DAG o CRC. Reconstrucción con una bolsa (reservorio) desde el íleon terminal con una anastomosis al canal anal, como alternativa a una ileostomía permanente.
- II. No involucran el recto: colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal. Riesgo de displasia y cáncer.
- III. Colectomía: 1% de riesgo de mortalidad perioperatoria, complicaciones a largo plazo y reducción de la calidad de vida.
- Estudios futuros debe examinar la seguridad y eficacia a largo plazo de técnicas avanzadas de resección endoscópica y resecciones quirúrgicas limitadas

QUIMIOPREVENCIÓN

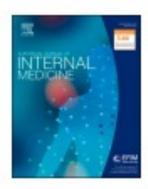
- Todo agente terapéutico que induce y mantiene la remisión disminuirá el riesgo de CCR. No está claro el papel de la tto de mantenimiento.
- Quimioprevención se basan en estudios retrospectivos. Metanálisis anteriores: asociación negativa entre el uso de ácido 5aminosalicílico (5-ASA) y displasia y CCR (CU).
 - Efectos **antiinflamatorio**s, a nivel molecular.
 - El efecto protector rx con la dosis.
- Tiopurina previene el desarrollo de displasia y CCR.
- Un metanálisis **no** mostró efecto protector de **inhibidores de TNF-alfa** en HGD y CRC. (Pacientes más graves). Podrían disminuir el riesgo de CCR, pero aumentar el riesgo a través de sus efectos inmunosupresores.)
- En pacientes con Ell y CEP concomitante
 - Metanálisis no demostró reducción del riesgo con Ursodesoxicólico (UDCA). El riesgo < con dosis bajas (8-15 mg/kg), pero dosis altas (15-30 mg/kg) mayor riesgo, mortalidad y trasplante hepático.
 - Directrices británicas actuales: en contra del uso de Ac. Ursodesoxicólico.



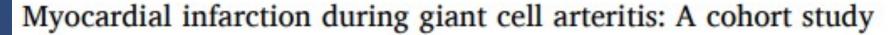
Contents lists available at ScienceDirect

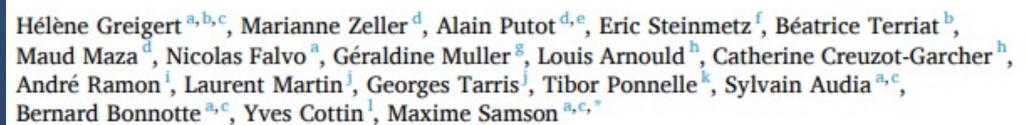
European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Original article





^a Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Dijon University Hospital, Dijon, France



Department of Vascular Medicine, Dijon University Hospital, Dijon, France

^c Université Bourgogne Franche-Comté, INSERM, EFS BFC, UMR1098, RIGHT Interactions Greffon-Hôte-Tumeur/Ingénierie Cellulaire et Génique, F-21000 Dijon, France

d PEC2, EA 7460 Dijon, France

Department of Geriatric Internal Medicine, Dijon University Hospital, Dijon, France

Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Dijon University Hospital, Dijon, France

⁸ Department of Internal Medicine and Systemic Diseases, Dijon University Hospital, Dijon, France

h Department of Ophthalmology, Dijon University Hospital, Dijon, France

- ACG: vasculitis más frecuente en adultos > 50 años.
- Vasculitis granulomatosa de grandes vasos. Ao y las arterias craneales
- Clínica: inflamación sistémica, astenia y fiebre, y síntomas isquémicos, (neuropatía óptica o ictus).
- Biopsia de la arteria temporal : vasculitis granulomatosa / infiltración transmural por células mononucleares es la técnica dgca gold estándar..
- Tratamiento: Glucocorticoides .
 - Recaídas frecuentes cuando se reducen las dosis.
 - Efectos 2º imptes, morbilidad y, requiere ahorradores de GC como Metotrexato o Tocilizumab
- IAM.: aumento de troponina cardíaca y evidencia clínica de isquemia miocárdica (dolor torácico o ECG).
 - El IM tipo 1. IM clásico, enf. aterotrombótica ruptura o complicación de placa, trombosis intraluminal o embolización coronaria
 - El IM tipo 2 : isquemia resultante de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de O2 en el miocardio Situaciones anemia, arritmia y sepsis .

- **Fenotipo craneal clásico** de GCA: 29% 83% afectación extracraneal de grandes vasos, como aneurisma, Ao aorta torácica, oclusión o estenosis.
- Riesgo de eventos cardiovasculares es mayor en los 1º meses después del inicio, papel potencial de la vasculitis.
- El 16%: ACVA en el año posterior al diagnóstico.
- 2.8 a 7% de ACVA: entre el inicio de los síntomas y 4 semanas después.
- Rx con vasculitis involucrando las arterias vertebrales.
- Estudios de cohorte: mayor riesgo de IAM durante el 1 año, con (HR) ajustado entre 1,57
- Informes de casos: vasculitis granulomatosa en coronarias después de autopsia No datos disponibles para características del IAM.

Aprovechando la base de datos del registro regional francés de IAM Observatoire des Infarctus de Cote d'Or (RICO),
diseñamos este estudio para caracterizar IAM en una cohorte de ACG y compararlos con un población de control sin ACG
que padece IM.

MÉTODOS

Determinación de casos de ACG comprobados por biopsia

- Casos de IM con ACG en un área (Costa de Oro, Francia, 533.819 habitantes en 2017).
- Biopsias en pacientes con PMR aislada, incluso sin clínica ni síntomas graves ni VSG >50mm/h.
- Protocolo para examen microscópico de TAB: varios seg.de 2 mm, y cortes transversales 3–5 mm teñidos de H-E.
- Biopsia TAB +: infiltración de células mononucleares de las 3 capas de la pared arterial, con o sin granulomas y/o células gigantes multinucleadas
- Dgco de ACG si: ≥3/5 American College of Rheumatology junto con un TAB positivo

Determinación de casos de IM

- Base de datos RICO. : hospitalizados por IAM en la Coronaria de hospitales públicos o privados en Cote d'Or, (Este de Francia).
- Ingresos consecutivas.
- Aumento en troponina sérica y síntomas clínicos de isquemia y/o ECG compatible.
- IM con ACG entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre 2016.
- Población de control: Base de datos RICO y emparejado con casos de ACG (proporción 5: 1) por edad, sexo, FRCV y enfermedad cardiovascular previa,

RECOPILACIÓN DE DATOS Y DEFINICIONES

- Datos clínicos, biológicos y terapéuticos .
- Datos demográficos,
- FRCV y AP de ECV (IM previo, ACVA, cirugía carotídea y arteriopatía periférica9
- ECG al ingreso.
- El IAM con elevación del segmento ST (STEMI) : elevación del segmento ST ≥ 1 mm o bloqueo de rama en el ECG.
- El pico de **troponina cardíaca** I (cTnI) durante la estancia hospitalaria.
- **FEVI <48 h** después del ingreso por ecocardiografía.
- Puntuación GRACE, : riesgo de mortalidad hospitalaria.
- Angiografía coronaria, procedimientos de reperfusión y tratamiento médico.
- Para los pacientes incluidos en 2012 o posterior, se calculó la puntuación SYNTAX para cada angiografía coronaria.

• El IM tipo 1 o tipo 2.

- **1 CAD obstructiva** si la angiografía mostró una estenosis ≥ 50 %
- No obstructiva si hubo al menos una estenosis ≥20 % pero ≤ 50 %,
- ☐ Sin EAC si la angiografía no mostró estenosis
- Cuando las estenosis (≥ 20%) en varias arterias coronarias, la EAC se definió como extensa.

Table 1 MI characteristics of the 13 cases.

	Age at GCA diagnosis	Sex	GCA characteristics at diagnosis	Vascular complication(s) at GCA diagnosis (apart from MI)	Time between GCA and MI (months)	Age at MI diagnosis	GCA characteristics at MI diagnosis	Type of MI	Triggering factor(s) of T2MI	Type of CAD	Extension of CAD	Culprit coronary artery	CRP at MI diagnosis (mg/L)	GCA- related MI
Patient 1	67	F	fever, headache, temporal pulse abolition	-	0.1	67	Diagnosis	2	Vasculitis	no CAD	-	-	165	yes
Patient 2	79	F	headache, scalp tenderness	Stroke	0.2	79	Diagnosis	1	-	ob- CAD	Not extensive	Left anterior descending artery	130	yes
Patient 3	72	F	ND	-	0.3	72	Diagnosis	NA	NA	ob- CAD	Not extensive	Left main coronary artery	4	yes
Patient 4	80	F	weight loss	Inflammatory parietal thickening of subclavian and axillary arteries (US and scan), aortitis (PET-CT)	1	80	Diagnosis	2	Vasculitis	ob- CAD	Not extensive	Left anterior descending artery	12	yes
Patient 5	83	F	fever, asthenia	-	21	85	Relapse	2	Vasculitis	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	107	yes
Patient 6	71	M	asthenia	-	127	81	Relapse	2	Sepsis and vasculitis	ob- CAD	Extensive	Left anterior descending artery	113	yes
Patient 7	82	F	jaw claudication	-	8	82	MI > 3 months of a GCA flare	NA	NA	ob- CAD	Extensive	Circumflex coronary artery	25	no
Patient 8	82	M	asthenia, weight loss, scalp tenderness, jaw claudication	Dilatation of the ascending thoracic aorta (45 mm)	48	86	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	Left main coronary artery	49	no
Patient 9	82	F	headache	-	52	86	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	10	no
Patient 10	74	F	headache	Bilateral carotid stenoses, right PION	78	81	Remission	2	Sepsis	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	182	no
Patient 11	77	F	asthenia, scalp tenderness	Stroke, stenosis of the left subclavian artery	117	87	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	NA	3	no
Patient 12	75	F	asthenia, weight loss, scalp tenderness, jaw claudication, temporal pulse abolition	_	138	87	MI > 3 months of a GCA flare	1	-	ob- CAD	Extensive	Circumflex coronary artery	8	no
Patient 13	76	F	fever, asthenia, weight loss, temporal pulse abolition	-	154	89	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	NA	no

 $CAD = coronary \ artery \ disease; F = female; GC = glucocorticoids; GCA = giant \ cell \ arteritis; M = male; MI = myocardial infarction; NA = not available; ob-CAD = obstructive-CAD; PION = posterior ischemic optic neuropathy; T2MI = type 2 myocardial infarction; US = ultrasonography$

- GCA desencadenante. si IM tipo 2 ocurrió en un brote GCA.
- **Brote de GCA**: clínica con o sin elevación de PCR ,o aumento persistente > 10 mg/L durante 2 semanas consecutivas, sin otra causa, que requieren aumento de GC y/o adición de inmunosupresores.
- El diagnóstico de IAM rx con la ACG: 3 meses antes o después de un brote de GCA.

Análisis estadístico

- Variables continuas, expresadas como medianas (rango intercuartílico), se compararon con las pruebas de Mann-Whitney.
- Variables cualitativas, expresadas como números (%), se compararon con χ2 o exacta de Fisher pruebas, según corresponda.
- Método de Kaplan-Meier para estimar supervivencia.
- Los factores asociados con la supervivencia se analizaron utilizando log-rank pruebas Luego, se utilizó un modelo de regresión de Cox multivariante con selección hacia atrás (umbral de salida: p < 0,2) para identificar variables asociadas de forma independiente con la muerte.
- Las variables candidatas fueron todas variables no redundantes con p ≤ 0,2 en el análisis univariado.
- Los umbrales para las variables continuas se establecieron utilizando medianas, percentiles 25 o 75.
- La significación estadística se fijó en p < 0,05 (dos colas).

RESULTADOS

- Entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2016, se realizó biopsia con diagnóstico de ACG en 251 pacientes
- 16 fueron identificados con IAM en el base de datos RICO, y 3 de los 16 fueron excluidos del análisis porque MI ocurrió más de 3 meses antes del diagnóstico de ACG.
- **13 pacientes** se incluyeron en el estudio y se emparejaron con 65 controles sin ACG.

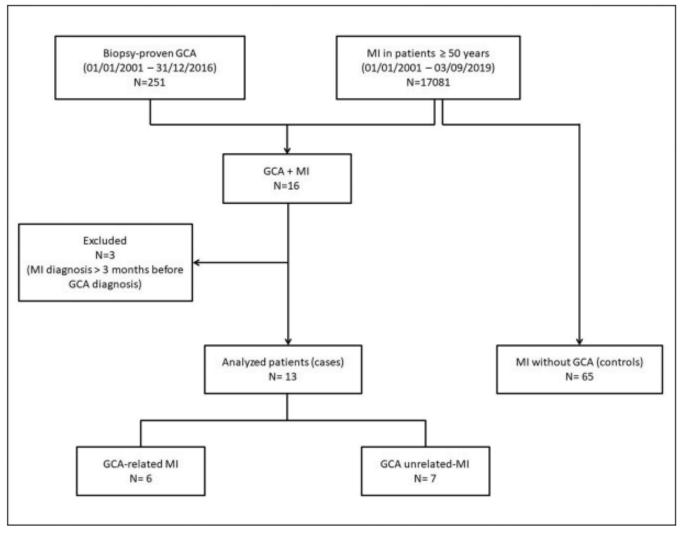


Fig. 1. Flow Chart of the study.

CARACTERÍSTICAS DEL IM EN PACIENTES CON ACG

Table 1 MI characteristics of the 13 cases.

	Age at GCA diagnosis	Sex	GCA characteristics at diagnosis	Vascular complication(s) at GCA diagnosis (apart from MI)	Time between GCA and MI (months)	Age at MI diagnosis	GCA characteristics at MI diagnosis	Type of MI	Triggering factor(s) of T2MI	Type of CAD	Extension of CAD	Culprit coronary artery	CRP at MI diagnosis (mg/L)	GCA- related MI
Patient 1	67	F	fever, headache, temporal pulse abolition	-	0.1	67	Diagnosis	2	Vasculitis	no CAD	-	-	165	yes
Patient 2	79	F	headache, scalp tenderness	Stroke	0.2	79	Diagnosis	1	-	ob- CAD	Not extensive	Left anterior descending artery	130	yes
Patient 3	72	F	ND	-	0.3	72	Diagnosis	NA	NA	ob- CAD	Not extensive	Left main coronary artery	4	yes
Patient 4	80	F	weight loss	Inflammatory parietal thickening of subclavian and axillary arteries (US and scan), aortitis (PET-CT)	1	80	Diagnosis	2	Vasculitis	ob- CAD	Not extensive	Left anterior descending artery	12	yes
Patient 5	83	F	fever, asthenia	-	21	85	Relapse	2	Vasculitis	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	107	yes
Patient 6	71	M	asthenia	-	127	81	Relapse	2	Sepsis and vasculitis	ob- CAD	Extensive	Left anterior descending artery	113	yes
Patient 7	82	F	jaw claudication	-	8	82	MI > 3 months of a GCA flare	NA	NA	ob- CAD	Extensive	Circumflex coronary artery	25	no
Patient 8	82	M	asthenia, weight loss, scalp tenderness, jaw claudication	Dilatation of the ascending thoracic aorta (45 mm)	48	86	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	Left main coronary artery	49	no
Patient 9	82	F	headache	-	52	86	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	10	no
Patient 10	74	F	headache	Bilateral carotid stenoses, right PION	78	81	Remission	2	Sepsis	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	182	no
Patient 11	77	F	asthenia, scalp tenderness	Stroke, stenosis of the left subclavian artery	117	87	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	NA	3	no
Patient 12	75	F	asthenia, weight loss, scalp tenderness, jaw claudication, temporal pulse abolition		138	87	MI > 3 months of a GCA flare	1	-	ob- CAD	Extensive	Circumflex coronary artery	8	no
Patient 13	76	F	fever, asthenia, weight loss, temporal pulse abolition	-	154	89	Remission	1	-	ob- CAD	Extensive	Right coronary artery	NA	no

 $CAD = coronary \ artery \ disease; F = female; GC = glucocorticoids; GCA = giant \ cell \ arteritis; M = male; MI = myocardial \ infarction; NA = not \ available; ob-CAD = obstructive-CAD; PION = posterior \ ischemic \ optic neuropathy; T2MI = type 2 \ myocardial \ infarction; US = ultrasonography$

CARACTERÍSTICAS DEL IM EN PACIENTES CON ACG

- 13 casos (GCA + MI).
- El IM rx con brote : 6 pacientes (46 %) . Mediana de 25 días entre el dgco de ACG y aparición de IM
- Frecuencia de IAM rx con la ACG : 2,4 % (6/251).
- Más frecuente en el momento del diagnóstico (4/6, 67 %) que recaída (2/6, 33%).
- La mayoría fueron de tipo 2 (4/5, 80 %), y el brote único factor desencadenante en 3/4 pacientes.

Table 2 Characteristics of patients with GCA-related or GCA-unrelated MI.

	GCA-related MI (n = 6)	GCA-unrelated MI (n = 7)	p
MI characteristics			
Cardiovascular risk factors at MI			
onset			
Age (years), median (IQR)	79 (70 - 82)	86 (82 - 87)	0.005
Sex (M/F)	1/5	1/6	1.000
BMI (kg/m ²), median (IDR)	24 (21 - 32)	24 (22 - 27)	1.000
Hypertension, n (%)	3 (50)	6 (85.7)	0.266
Hypercholesterolemia, n (%)	2 (33.3)	1 (14.3)	0.559
Diabetes, n (%)	1 (16.7)	2 (28.6)	1.000
Current smoker, n (%)	1 (16.7)	0 (0)	0.462
Family history of coronary disease, n (%)	0 (0)	3 (42.9)	0.192
History of cardiovascular event at M	fl onset, n (%)		
≥ 1 prior cardiovascular event	0 (0)	4 (57.1)	0.070
MI	0 (0)	1 (14.3)	1.000
Stroke	0 (0)	2 (28.6)	0.462
Carotid surgery	0 (0)	1 (14.3)	1.000
Peripheral artery disease	0 (0)	1 (14.3)	1.000
Biology, median (IQR)			
CRP (mg/L)	110 (10 - 139)	17 (7 - 82)	0.394
Creatinine clearance (ml/min/ 1,73m ² (CKDEPI))	71 (39 - 86)	39 (30 - 61)	0.234
Peak of cTnI (µg/L)	29.6 (15.8 -	8.6 (1.4 - 19.0)	0.035
reak of criti (µg/L)	55.8)	8.0 (1.4 - 19.0)	0.033
LVEF, %, median (IQR)	55 (33 - 60)	45 (40 - 63)	0.755
GRACE score at admission, median	150 (135 -	174 (151 - 205)	0.429
(IQR)	197)		
STEMI, n (%)	2 (33.3)	3 (42.9)	1.000
Type of MI, n (%)			0.080
Type 1	1/5 (20)	5/6 (83.3)	
Type 2	4/5 (80)	1/6 (16.7)	
Coronary angiography characteristics			
Coronary artery disease, n (%)			0.462
No CAD	1 (16.7)	0 (0)	
nonobstructive-CAD	0 (0)	0 (0)	
obstructive-CAD	5 (83.3)	7 (100)	
CAD extension, n (%)			0.034
Not extensive	3 (50)	0 (0)	
Extensive	2 (33.3)	7 (100)	

Treatment, n (%)			
Reperfusion strategy			
Percutaneous coronary intervention	3 (50)	5 (71.4)	0.592
Coronary bypass surgery	0 (0)	1 (14.3)	1.000
Medical treatment alone	2 (33.3)	1 (14.3)	0.559
Antiplatelet medication (aspirin or clopidogrel) before MI	0 (0)	4 (57.1)	0.070
Statin before MI	3 (50)	2 (28.6)	0.592
Follow-up			
Duration of follow-up (months),	54.7 (27.7 -	1.1 (0.3 - 29.6)	0.138
median (IQR)	111.8)		
MI relapse in the following year, n (%)	2 (33.3)	1 (14.3)	0.559
GCA characteristics			
Age at GCA diagnosis (years), median (IQR)	75 (69 - 80)	77 (75 - 81)	0.445
Biology at GCA diagnosis, median (IQR)			
Hemoglobin (g/dL)	11.2 (9.8 -	11.4 (9.9 - 12.3)	1.000
	13.3)		
CRP (mg/L)	130 (54 - 150)	81 (36 - 113)	0.222
Clinical signs at GCA diagnosis, n (%)			
Fever	2/5 (40)	1 (14.3)	0.523
Asthenia	2/5 (40)	4 (57.1)	1.000
Weight loss	1/5 (20)	3 (42.9)	0.576
Headache	3/5 (60)	4 (57.1)	1.000
Stroke	1/5 (20)	1 (14.3)	1.000
Polymyalgia rheumatica	2/5 (40)	2 (28.6)	1.000
Glucocorticoids, median (IQR)			
Starting dose, mg/kg/day	0.7 (0.6 - 1.0)	0.9 (0.7 - 1.1)	0.429
Cumulative dose 3 months after diagnosis, mg	2900 (1600 - 3300)	3800 (2800 - 4000)	0.106

Table 2 (continued)

	GCA-related MI (n = 6)	GCA-unrelated MI (n = 7)	p
Cumulative dose 6 months after	4200 (3100 -	5100 (4500 -	0.048
diagnosis, mg	4500)	6100)	
Cumulative dose 12 months after	5700 (4450 -	7400 (6400 -	0.032
diagnosis, mg	6200)	8325)	
Cumulative dose 18 months after	7000 (5000 -	9800 (7900 -	0.063
diagnosis, mg	8150)	11175)	
Immunosuppressants, n (%)	1/5 (20)	2/6 (33.3)	1.000
GCA relapse, n (%)	4/5 (80)	5/6 (83.3)	1.000

COMPARACIÓN ENTRE INFARTO DE MIOCARDIO RELACIONADO CON GCA Y NO RELACIONADO CON GCA

IAM relacionado con la ACG

- Más jóvenes (79 vs 86 años).
- FRCV no fue diferentes (ningún pacientes con IAM rx con ACG tuvo un evento cardiovascular previo, y en el 57,1% de IAM no rx con ACG tuvo al menos 1 evento previo.
- Ninguno tdo con antiagregantes, pero en el otro grupo el 57,1 %.
- El nivel de cTnl fue mayor (29,6 frente a 8,6 μ g/L, p = 0,035).
- El IM tipo 2 más frecuente. (80 vs. 16,7 %,).

IAM no rx con ACG

- Enfermedad coronario extensa (33,3 % en IAM rx con ACG).
- Dosis acumuladas significativamente más altas de prednisona a los 6 y 12 meses .

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL IM ENTRE PACIENTES CON ACG Y CONTROLES

- Parámetros biológicos de inflamación sistémicos fueron más elevados en ACG: < Hb (11,0 frente a 14,3 g/dl)y > PCR (36,9 5,0 mg/dl).
- La arteria coronaria principal izquierda más frecuente en ACG (16,7%) que controles (0%).
- FEVI, puntuación GRACE, la puntuación SYN TAX y el tratamiento similares.

DISCUSIÓN

- IAM rx con ACG es raro. 2,4% de nuestra cohorte GCA
- 2-3 veces menor que el lctus rx con GCA (7%).
- La **arteria coronaria principal izquierda + f** que controles. Surge directamente de Ao, contigüidad con vasculitis de la Ao torácica ascendente.
- ACVA rx con vasculitis de arterias vertebrales, pero no vasculitis de art. coronarias en IM.
 - Sólo 1 paciente anomalías morfológicas en coronarias sugestivas de vasculitis.
- IM tipo 2, desencadenada por un brote y sobretodo al dgco (inflamación mayor).
- La **inflamación sistémica**, desencadena IM tipo 2 en GCA similar a la sepsis, es decir, el aumento de la demanda de O2 por Fc alta, y la reducción de la presión de perfusión por vd, con disminución de precarga

Table 3 Characteristics of MI in GCA patients and controls

	Controls (MI without GCA) (n = 65)	Cases (MI + GCA) (n = 13)
Cardiovascular risk factors at MI		
onset		
Age (years), median (IQR)	82 (80 - 86)	82 (79 - 86)
Sex (M/F)	10/55	2/11
BMI (kg/m ²), median (IDR)	25 (22 - 28)	24 (21 - 27)
Hypertension, n (%)	45 (69.2)	9 (69.2)
Hypercholesterolemia, n (%)	15 (23.1)	3 (23.1)
Diabetes, n (%)	15 (23.1)	3 (23.1)
Current smoker, n (%)	5 (7.7)	1 (7.7)
Family history of coronary disease, n (%)	15 (23.1)	3 (23.1)
History of cardiovascular event at MI onset, n (%)		
≥ 1 prior cardiovascular event	21 (32.3)	4 (30.8)
MI	6/64 (14.1)	1/12 (8.3)
Stroke	11/64 (17.2)	2 (15.4)
Carotid surgery	2(3.1)	1 (7.7)
Peripheral artery disease	4 (6.2)	1 (7.7)
Biology, median (IQR)		
Hemoglobin (g/dL)	14.3 (13.0 - 14.5)	11.0 (9.4 -
		13.2)
CRP (mg/L)	5.0 (2.9 - 24.4)	36.9 (8.3 -
		125.8)
Creatinine clearance (ml/min/ 1,73m ² (CKDEPI))	46.5 (35.2 - 61.5)	37.9 (24.3 - 69.5)
NT-pro-BNP (µg/mL)	2688 (1002 - 6161)	6868 (322 - 10231)
Peak of cTnI peak (µg/L)	9.0 (2.8 - 30.3)	19.0 (3.0 - 30.3)

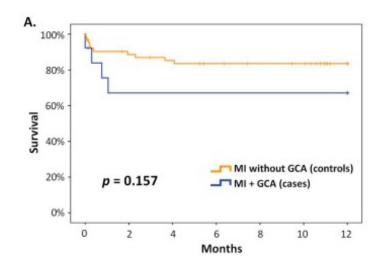
		30.3)	
LVEF, %, median (IQR)	50 (40 - 60)	48 (36 - 60)	0.933
GRACE score at admission, median (IQR)	174 (150 - 191)	169 (136 - 199)	0.538
STEMI, n (%)	30 (46.2)	5 (38.5)	0.763
Type of MI, n (%)			0.511
Type 1	34/52 (65.4)	6/11 (54.5)	
Type 2	18/52 (34.6)	5/11 (45.5)	
Coronary angiography characteristics			
Coronary artery disease, n (%)			0.615
No CAD	6/62 (9.7)	1 (7.7)	
nonobstructive-CAD	4/62 (6.5)	0 (0)	
obstructive-CAD	52/62 (83.9)	12 (92.3)	
CAD extension, n (%)			0.800
Not extensive	10/62 (16.1)	3 (23.1)	
Extensive	45/62 (72.6)	9 (69.2)	
Culprit coronary artery, n (%)			
Left main coronary artery	0/57(0)	2/12 (16.7)	0.028
Left anterior descending artery	24/57 (42.1)	3/12 (25)	0.342
Left circumflex coronary artery	8/57 (14)	2/12 (16.7)	1.000
Right coronary artery	17/57 (29.8)	4/12 (33.3)	1.000
SYNTAX score, median (IQR)	5 (0 - 19)	7 (2 - 19)	0.950
Treatment, n (%)			
Reperfusion strategy			
Percutaneous coronary	44 (67.7)	8 (61.5)	0.751
intervention			
Coronary bypass surgery	0 (0)	1 (7.7)	0.167
Medical treatment alone	18 (27.7)	3 (23.1)	1.000
Antiplatelet medication (aspirin or clopidogrel) before MI	23/64 (35.9)	4 (30.8)	1.000
Statin before MI	6 (9.2)	5 (38.5)	0.016
Follow-up			
Duration of follow-up (months), median (IQR)	11 (5 - 30)	30 (1 - 78)	0.546
MI relapse in the following year, n (%)	0 (0)	2/54 (3.7)	0.431

CAD = coronary artery disease; BMI = body mass index; CRP = C-reactive protein; cTnI = cardiac troponin I; GCA = giant cell arteritis; IQR = interquartile range; LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; n = number; STEMI = ST elevation myocardial infarction.

RESULTADOS

- La supervivencia al año después de un IAM : menor en casos que controles (67 vs. 84%)
- La supervivencia al año mucho menor en IAM no rx con la ACG. que en controles sin GCA (50 vs. 91%;)

- IAM no rx con la GCA
 - ☐ Varios años después (enf. remisión.)
 - ☐ Pacientes mayores con CAD extensa y al menos 1 evento previo.
 - □ Tipo 1.
 - ☐ Dosis acumulada más alta de prednisona
 - ☐ **Peor pronóstico**, relacionado con la gravedad del infarto GRACE.



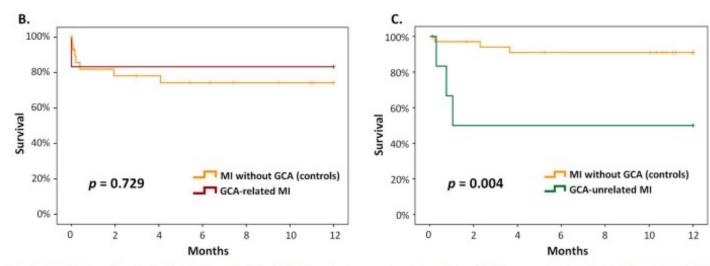


Fig. 2. A, B, C: Overall survival, calculated from the date of MI diagnosis. A: comparison of overall survival between non-GCA patients and cases (MI + GCA) patients; B: comparison of overall survival between non-GCA patients and GCA-related MI patients; C: comparison of overall survival between non-GCA patients and GCA-unrelated MI. P is the result of log-rank tests.

LIMIT & CIONES

- Diseño retrospectivo
- Pequeño número de pacientes GCA + MI identificados. Evento raro
- RICO solo identifica IM en pacientes hospitalizados en UCIs cardíacos. Tasa de IAM rxdo con GCA subestimado. Algunos pacientes frágiles podrían no haber sido hospitalizados en UCI.
- El nº de pacientes con ACG podría estar subestimados.
 - ☐ Pacientes rechazaron la biopsia .
 - ☐ S de TAB varía de ~60% a 80%.
 - ☐ Fenotipo extracefálico pero con evidencia de vasculitis en grandes vasos como Ao, las arterias subclavia y/o carótida.
 - Muratore y al. demostró que en este población, 36% de los pacientes con ACG, TAB fue positivo en sólo el 52% de los casos.

CONCLUSIÓN

- ☐ IAM rx con la GCA es un evento raro .
- ☐ IAM principalmente tipo 2 IM. Mecanismo no claro pero desencadenado por una inflamación sistémica.
- ☐ GCA podría considerarse como una causa del IM tipo 2.
- ☐ En pacientes cuya GCA está bajo control, tto con GC se asocia con IM tipo 1.





European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Beyond the Guidelines





ARTICLEINFO

Keywords
Pulmonary embolism
Clinical practice guideline
Internal medicine
Adapt
Guidelines
Consensus

ABSTRACT

Background: Several trials have been conducted in the last decades that challenged the management of patients with acute pulmonary embolism (PE) in terms of diagnosis and treatment. Updated international clinical practice guidelines (CPGs) endorsed the evidence from these trials. The aim of this document was to adapt recommendations from existing CPGs to assist physicians in decision making concerning specific and complex scenarios related to acute PE.

Methods: The flow for the adaptation procedure was first the identification of unsolved clinical issues in patients with acute PE (PICOs), then critically appraise the existing CPGs and choose the recommendations, which are the most applicable to these specific and complex scenarios.

Results: Five PICOs were identified and CPGs appraisal was performed. Concerning diagnosis of PE when computed tomographic pulmonary angiography is not available/contraindicated and p-dimer is less specific, perfusion lung scan is the preferred option in the majority of clinical scenarios. For the treatment of PE when relevant clinical conditions like pregnancy or severe renal failure are present heparin is to be used. Poor evidence and low-level recommendations exist on the best bleeding prediction rule in patients treated for PE. The duration of anticoagulation needs to be tailored concerning the presence of predisposing factors for index PE and the consequent risk for recurrence. Finally, recommendations on the opportunity to screen for cancer and thrombophilia patients without recognized thrombosis risk factors for PE are reported. Overall, 35 recommendations were endorsed and the rationale for the selection is reported in the main text.

Conclusion: By the use of proper methodology for the adaptation process, this document offers a simple and updated guide for practicing clinicians dealing with complex patients.

EMBOLIA DE PULMON

- 3ª enfermedad cardiovascular más común.
- Incidencia: 100 a 200 casos/ 100.000 habitantes /año. 1% 2% de los hospitalizados .Duplica el riesgo cada década >40 años
- Morbilidad. HTP. En Europa, 370 000 personas mueren cada año 2º EP aguda.
 - 90% a las 2 horas del inicio de los síntomas
- Registro de la OMS del Este, Oeste, Norte y Sur de Europa y Asia Central (2000 a 2015): una de las principales causas de muerte según la CIE-10

• El **objetivo** de este documento: adaptar las recomendaciones de GPC existentes en escenarios específicos y complejos relacionados.

Table 2

List of PICOs.

- How to rule out PE if CT pulmonary angiography is not available or rises risks due to contrast medium administration and radiation exposure in a population where pdimer is unreliable (CKD, pregnancy)?
- 2. How to treat patients with PE and relevant clinical conditions?
- 3. Which is the most accurate bleeding prediction rule in a comorbid patient treated for PE?
- 4. What should be the duration of anticoagulation after PE (including special populations)?
- 5. Do we need the screening for cancer and thrombophilia in PE patients without recognized thrombosis risk factors?

CKD – chronic kidney disease, CT – computer tomography, PE – pulmonary embolism, VTE – venous thromboembolism.

- 1. Definir las preguntas clínicas Para seleccionar el PICO clínico (población, intervención, comparación y resultados):
 - Encuesta distribuida por correo electrónico entre internistas europeos preguntando sobre los problemas y desafíos más difíciles
- 2. Busque, filtre y seleccione las pautas utilizadas para la adaptación:
 Documentos relevantes (últimos 5 años), bases de datos MEDLINE, Embase y Scopus.
- 3. Selección y evaluación de GPC basadas en evidencia de buena calidad y actualizadas para incluir en la adaptación.
- 4. Selección de recomendaciones de las GPC originales existentes Proceso de triple ronda, siguiendo el formato GRADE para el calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación.

Table 1
Interpretation of the recommendation strength and quality of evidence.

Interpretation of the quality of evidence			
Quality level	Definition		
High		onfident that the true effect lies	
		f the estimate of the effect.	
Moderate		ately confident in the effect	
		rue effect is likely to be close to	
		f the effect, but there is a t it is substantially different.	
Low		e in the effect estimate is limited:	
	our comment	may be substantially different	
		nate of the effect.	
Very low	We have very	little confidence in the effect	
		rue effect is likely to be	
	_	lifferent from the estimate of	
	effect.		
Interpretation of the strength of		Weak/conditional	
	Strong recommendation	recommendation	
	recommendation	recommendation	
wording used in various	is	is suggested to/ is suggested	
documents to indicate the	recommended/is	not to	
strength of	not	should be considered/ may be	
recommendations	recommended	considered	
	should be used/ should not be		
	used/ must not		
	be used		
implication for patients	Most individuals	The majority of individuals in	
	in this situation	this situation would want the	
	would want the	suggested course of action, but	
	recommended	many would not.	
	course of action, and only a small		
	proportion		
	would not.		
implication for clinicians	Most individuals	Different choices will be	
-	should follow	appropriate for individual	
	the	patients; clinicians must help	
	recommended	each patient arrive at a	
	course of action.	management decision consistent with his or her	
		values and preferences.	
		randes and preferences.	

- Objetivos: obtener una guía dedicada a la toma de decisiones adecuada en TEP aguda en escenarios complejos
- Metodología elaborada por grupo de trabajo de la EFIM (Federación Europea de Medicina Interna) para elaborar la GPC

Tres escenarios fueron discutidos por las GPC:

- 1) Alergia al contraste
- 2) ERC
- 3) Embarazo.

Alergia inducida por contraste e insuficiencia renal

- Se recomienda **gammagrafía pulmonar V/Q** caso de alergia , ERC severa, o si CTPA no disponible. Débil, calidad de la evidencia (QoE): bajo/moderado.
- Si **Probabilidad previa a la prueba baja o intermedia**, se sugiere V/Q. No se hacen más exámenes si gammagrafía V/Q negativa/normal., Weak, QoE: low
- Alta prevalencia/PTP (≥50%) la gammagrafía V/Q seguido en caso de no ser diagnóstica, de CTPA y/o ecografía proximal de EEII. Si no pruebas adicionales, anticoagulación terapéutica. Weak, QoE: low

- En **urgencias**, se justifican las pruebas de diagnóstico con dímero D en pacientes con probabilidad baja de EP Débil, QoE: bajo/moderado . Weak, QoE: low/moderate
- PERC herramienta validada para descartar EP en la población de baja probabilidad.
 - PERC negativa requiere <50 años, pulso <100 latidos/min, oximetría de pulso ≥95%, sin hinchazón en pierna unilateral, sin hemoptisis, sin cirugía/trauma con hospitalización en las 4 semanas previas, sin EP o TVP previas, y sin uso de estrógenos.
- Rx de tórax podría identificar un diagnóstico alternativo.
- **Ecocardiografía transtorácica** si inestabilidad hemodinámica y si existe disfunción del VD pero CTPA no está disponible. Estrategias de reperfusión. Strong, QoE: very low.
 - VPN para TEP del 40 al 50%. Permite excluir otras causas de disfunción cardíaca (ICI aguda, taponamiento, enfermedad valvular aguda, disección aórtica).
- Ecografía de compresión (CUS) apoyaría el diagnóstico de TEP si muestra una trombosis venosa proximal profunda . Es después de usar las escalas de predicción clínica y si están disponibles Strong, QoE: high.

El embarazo

- Gammagrafía pulmonar V/Q preferible a CTPA si no se dispone de un protocolo de baja radiación. Algoritmo YEARS
 adaptado al embarazo para descartar TEP que permite adaptar los niveles de dímero D en esta población. Weak,
 QoE: low.
- Considerar CTPA con un protocolo de baja radiación o una gammagrafía de perfusión para descartar TEP Weak, QoE: very low.
- Si tiene síntomas de TVP, se puede considerar **CUS** venoso para evitar irradiación. Weak, QoE: moderate.

Cómo tratar pacientes con TEP y condiciones clínicas relevantes?

- ¿Cómo tratar a los pacientes con EP y cáncer? Escenarios clínicos específicos:
 - a) Tratamiento inicial de EP confirmada en pacientes con cáncer
 - b) Manejo ambulatorio (OP) del paciente PE con cáncer
 - c) Mantenimiento precoz (hasta 6 meses) y a largo plazo (más de 6 meses);
 - d) Tratamiento de la recurrencia de PE en pacientes con cáncer bajo anticoagulación; e) Otros especiales situaciones

Tratamiento inicial de EP confirmada

- ACOD (Apixaban, Edoxaban o Rivaroxaban) o HBPM para el tratamiento inicial .
 - Cáncer luminal gastrointestinal con alto riesgo de sangrado alto riesgo Apixabán es seguro. Strong, QoE: moderate.
- Se recomienda **HBPM sobre HNF** Strong, QoE: moderate.
- Se sugiere usar HBPM sobre Fondaparinux Weak, QoE: very low
- Considerar trombólisis en hemodinámicamente inestables, con atención a las contraindicaciones, (el riesgo de hemorragia, p. metástasis cerebral) Deben ser tratados con anticoagulación completa y monitoreados para evidencia de deterioro clínico Weak, QoE: low.
- Si hipotensión y alto riesgo de sangrado, con trombólisis sistémica fallida, extracción de trombos por catéter. WeaK, QoE: low.

Tratamiento primario (hasta 6 meses) y prevención secundaria (más de 6 meses)

- DOAC (preferido) o HBPM durante un mínimo de 6 meses en pacientes con cáncer cuando aclaramiento de Cr ≥30 ml/min Strong, QoE: moderate
- Considerar tto anticoagulante extendido > 6 meses en pacientes seleccionados (cáncer activo, MTTs o Qt). Weak,
 QoE: very low.
- La finalización debe ser individualizada.
- **Recurrencia de TEP**, tras evaluar el riesgo de sangrado con un puntuación validada, considere:
 - 1) para HBPM, aumentar la dosis 20–25 % o cambiar a ACOD;
 - 2) para **ACOD**, cambie a HBPM;
 - 3) para los antagonistas de la vitamina K (AVK), cambie a HBPM o ACOD.
 - Si la intensidad del anticoagulante no puede aumentarse debido al riesgo de hemorragia, se puede insertar un **filtro en la vena cava** inferior último recurso. Weak, QoE: low

¿Cómo tratar a los pacientes con EP y ERC severa?

• Si aclaramiento de Cr <30 ml/min, HNF seguida por AVK temprano o dosis ajustadas de HBPM al nivel de anti-FXa Weak, QoE: low. .

¿Cómo tratar a las pacientes con PE y embarazo?

- 3 escenarios clínicos específicos:
 - a) Mujeres embarazadas;
 - b) Alrededor del **parto**
 - c) Mujeres lactantes con EP.
- Solo el primer escenario se aplica a la práctica de la MI.. Se recomienda HBPM sobre HNF. Strong, QoE: low/moderate.
- HNF si pueden requerir trombólisis, cirugía o parto urgente.
- DOAC o VKA no deben usarse . HBPM: se recomienda no utilizar la monitorización de anti-FXa niveles

¿Cómo tratar a los pacientes con EP y trombocitopenia?

- Consensos de expertos en pacientes con cáncer, también podría aplicarse a pacientes no oncológicos.
 - 1) >50 × 109 /L: Dosis terapéutica de anticoagulantes;
 - 2) 30-50 × 109 /L: 50% dosis de anticoagulantes;
 - 3) <30 × 109 /L: Discontinuación o dosis profiláctica ± vena inferior filtro cava ± transfusión de plaquetas

¿Cómo tratar a los pacientes con EP y anemia?

No recomendaciones específicas.

¿Cuáles son las mejores reglas de predicción de sangrado en un paciente comórbido tratado por TEP?

- Ninguna herramienta de predicción validada. Los sistemas de puntuación deben identificar factores de riesgo reversibles de hemorragia ayudar a decidir sobre el to y dosis de anticoagulación más allá de los primeros 3 meses, po mínimo recomendado.
- La opción sugerida HAS-BLED. Precisión no probada
- Estratificación adicional del riesgo de sangrado mayor evaluando los siguientes FR:
 - > 1) Edad >75 años
 - ➤ 2) Cáncer activo
 - > 3) Enfermedad metastásica
 - > 4) ERC o hepática crónica
 - > 5) Plaquetas <80 × 109 /L
 - > 6) Necesidad para terapia antiplaquetaria
 - > 7) H° de sangrado.

☐ Bajo riesgo: 0,8% riesgo anual de MB

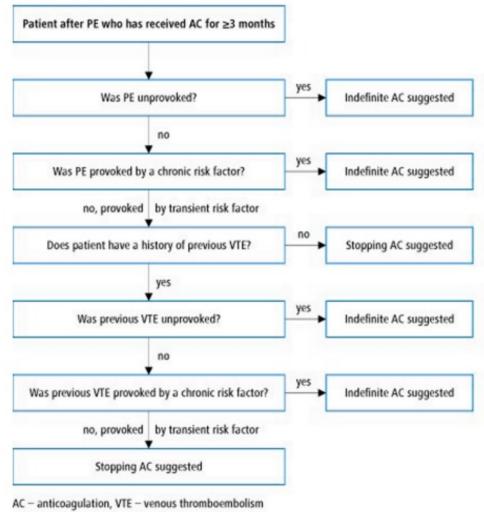
☐ Moderado 1:6% (1 f.riesgo de sangrado)

Alto riesgo 6.55% (≥2 f. riesgo de sangrado).

Puntuación ha demostrado VP insuficiente en pacientes incluidos en el Registro italiano START2 .

¿Cuál debe ser la duración de la anticoagulación después EP

- Categorización como provocada o no provocada
- Identificación de fases como tto inicial, (mantenimiento temprano) y extendido (a largo plazo, prevención 2ª).
- Varios escenarios:
 - a) Todos los pacientes con EP
 - b) TEP provocada por 1 FR crónico
 - c) TEP provocada por 1 transitorio
 - d) EP no provocada
- Poblaciones especiales: TEP asociado a cáncer, SAF, embarazo o ACOs, HTP tromboembólica crónica.
- Todas las GPC recomiendan ACOD sobre AVK para el tratamiento de la EP en pacientes sin contraindicaciones.



AC – anticoagulation, VTE – venous thromboembolism Comment: For additional information, see the text.

Todos los pacientes con EP

- Anticoagulación durante al menos **3 meses**. trong, QoE: high.
- Tto 1º: se sugieren ciclos más cortos (3 a 6 meses) sobre ciclos más largos (6-12 meses).
- · Weak, QoE: moderate.

EP provocada por un factor de riesgo crónico (no canceroso)

• Tratamiento indefinida o extendida Weak, QoE: moderate.

TEP provocada por un factor de riesgo transitorio

- Interrupción a los 3 meses Distinción entre FR transitorios mayores o menores.
- Strong, QoE: moderate
- TEP provocada: Sopesar riesgo de hemorragia .

CANDIDATOS A PREVENCIÓN SECUNDARIA

- Cirugía menor
- ☐ Ingreso hospitalario menor de 3 días
- ☐ Tto con estrógenos/anticoncepción, embarazo puerperio,
- ☐ Ingreso ≥3 días con una enfermedad aguda,
- Lesión en la pierna (sin fractura) asociada con movilidad reducida durante ≥3 días
- Vuelo de larga distancia

TEP provocada por un factor de riesgo transitorio que tiene antecedentes de TEV anterior:

- Si TEV anterior no provocado o FR crónico: terapia antitrombótica indefinida
- Si el TEV anterior también fue provocado por un FR riesgo transitorio, suspender anticoagulación tras tto1º

EP no provocada

• Anticoagulación oral indefinida No se aplica a pacientes con alto riesgo de sangrado Weak, QoE: moderate.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

AVK por tiempo indefinido Strong, QoE: moderate.

Embarazo y mujeres con anticonceptivos

- Tto anticoagulante ≥ 6 semanas después del parto y mínima 3 meses Weak, QoE: low.
- ACOS con estrógenos: suspender ACOS hormonales, anticoagulación 3 meses Weak, QoE: low.
- Otros anticonceptivos: anticoagulación crónica (ausencia de FR identificables) Weak, QoE: low.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Anticoagulación indefinida AVK, (tb después de una endarterectomía pulmonar o una angioplastia pulmonar con balón) Strong,
OoE: low

Detección de cáncer

- TEP no provocadas : prueba limitada de cáncer (anamnesis, examen físico, analítica). Strong, QoE: low/moderate.
- TAC si signos clínicos sugestivos de cáncer.

Detección de trombofilia

- PE provocada o no provocada con tto anticoagulante continuo, no ofrecer pruebas por trombofilia hereditaria.
- Para TVP/EP no provocada: prueba de trombofilia hereditaria y anticuerpos antifosfolípidos. Afectadas por los anticoagulantes. Prueba de trombofilia hereditario en pacientes cuyo familiar 1º grado tenía TVP/PE.
- No hay evidencia sobre si los resultados de las pruebas impactan en resultados entre los pacientes anticoagulados. Consenso de expertos.