



MÓDULO 1



PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica

Autores:

José Ignacio Cuende

Antoni Castro Salomó

José Mario Sabio



LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



Trabajando juntos por un mundo más sano





Título general de la obra: **Protocolos SEMI en Riesgo Cardiovascular**

Título del módulo 1: **Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica**

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI (04/2009 a 04/2013).

Servicio de Medicina Interna. ICMiD. Hospital Clinic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

Autores:

José Ignacio Cuende

Consulta de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Palencia.

Antoni Castro Salomó

Profesor Titular de Universidad-URV. Director del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona).

José Mario Sabio

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Colaboradora:

Sandra Parra Pérez

Profesora Asociada de Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona).

Obra patrocinada por Pfizer



Trabajando juntos por un mundo más sano

 **euromedice**

Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.º

08917 Badalona

euromedice@euromedice.net

www.euromedice.net

Depósito legal: B. 12440-2013

ISBN: 978-84-15-134-84-8

Edición patrocinada por Pfizer

© Copyright 2013. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.





MÓDULO 1



PROTOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica







PROTOSCOLOS SEMI EN RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador:

Miguel Camafort Babkowski

Coordinador del Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

Paciente con Enfermedad Autoinmune Sistémica

Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular	5
Esclerosis Sistémica y Riesgo Cardiovascular	29
Síndrome Antifosfolípido y Riesgo Cardiovascular	35
Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico	55







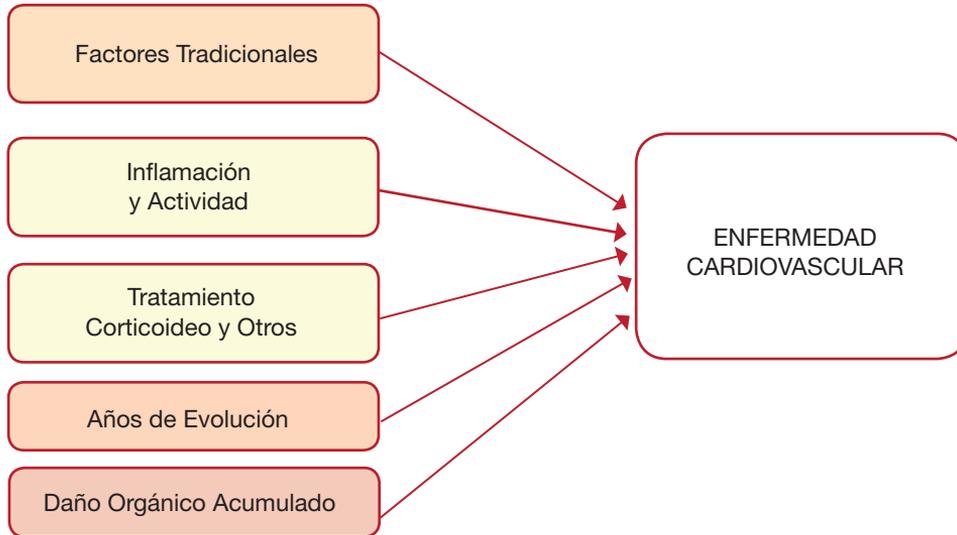
Artritis Reumatoide y Riesgo Cardiovascular



5



Elementos que contribuyen a la aparición de Arteriosclerosis en las Enfermedades Autoinmunes





Recomendaciones para el Control del Riesgo Cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante (I)¹

	Recomendaciones	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
1	La AR debe considerarse como un estado asociado a un elevado riesgo cardiovascular . Este riesgo se debe tanto a un incremento en la prevalencia de factores de riesgo tradicionales como del estado inflamatorio .	2b-3	B
2	Se recomienda control adecuado de la actividad física .	2b-3	B
3	Se recomienda valorar los factores de riesgo tradicionales en diversas ocasiones al año y en especial si se modifica el tratamiento antirreumático .	3-4	C
4	Al utilizar las tablas de estratificación de riesgo añadiremos un factor multiplicador de 1,5 si se cumplen 2 de cada 3 de las siguientes circunstancias: – > de 10 años de evolución de la AR . – Presencia de factor reumatoide o anti-CCP . – Presencia de determinadas manifestaciones extraarticulares .	3-4	C
5	Se utilizará la relación colesterol total/cHDL si se aplican las tablas SCORE.	3	C
6	La intervención seguirá las recomendaciones de las guías internacionales.	3	C
7	Las opciones preferidas serán los tratamientos con estatinas e ISRAA (Inhibidor del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona) .	2a-3	C-D

7

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Recomendaciones para el Control del Riesgo Cardiovascular en los pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante (II)

	Recomendaciones	Nivel de evidencia	Nivel de recomendación
8	El papel de los Coxib y AINE en el riesgo cardiovascular no está bien establecido. Se recomienda cautela en su prescripción , especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular documentada o factores de riesgo.	2a-3	D
9	Utilizar la menor dosis posible de corticosteroides .	3	C
10	Abandono del tabaquismo .	3	C

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AR: artritis reumatoide; anti-CCP: anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos; CHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.



Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (II)

Evaluación		En el diagnóstico de AR	Antes de iniciar tratamiento	Cambios de tratamiento		Comentario
				Sí	No	
Historia	– Actuales y previas comorbilidades	+	+	3-6 m	Anual	ECV prematura: eventos cardiovasculares en un familiar de primer grado: varón < 55, mujer < 65 años Estilos de vida adversos deberían cuestionarse con frecuencia
	– Historia familiar (p. ej., ECV prematura, diabetes, hipertensión, ERC)	+	+	3-6 m	Anual	
	– Tratamientos concomitantes	+	+	3-6 m	Anual	
	– Estilo de vida actual (consumo de alcohol, tabaco, dieta, ejercicio aeróbico)	+	+	3-6 m	Anual	
Enfermedad cardiovascular	– Evaluación de riesgo (escala SCORE)	+	+	3-6 m	Anual	Debería realizarse en cada paciente adulto sin ECV (varón > 40 años, mujer > 50 años)
	– ECG	+	+	3-6 m	Anual	
	– IMC, perímetro abdominal	+	+	3-6 m	Anual	
Hipertensión	– Presión arterial	+	+	3-6 m	Anual	
Dislipemia	– CT, cHDL, cLDL, TG	+	+	3-6 m	Anual	Repetir en ayunas si sirve para intervención terapéutica (p. ej., ≥ 8 horas sin ingesta calórica)



Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (II)

Evaluación		En el diagnóstico de AR	Antes de iniciar tratamiento	Cambios de tratamiento		Comentario
				Sí	No	
Diabetes mellitus	– Glucosa en plasma	+	+	3-6 m	Anual	Considerar test de tolerancia oral a la glucosa si se repiten niveles de glucosa en ayunas entre 6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl)
Enfermedad renal	– TFGe (MDRD)	+	+	3-6 m	Anual	Monitorizar más frecuentemente si factores de riesgo de ERC y/o antes del inicio y durante el tratamiento con fármacos nefrotóxicos Si proteinuria $\geq 1+$ y/o eFGR < 60 ml/min, realizar UAC o UPC
	– Análisis de orina mediante tira reactiva	+	+	3-6 m	Anual	

AR: artritis reumatoide; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; TG: triglicéridos; UAC: ratio urinaria de albúmina creatina; UPC: ratio urinaria de proteína total y creatinina.



Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (III)

1 Revisar todos los **fármacos concomitantes** que **incrementan el riesgo de comorbilidades**: diabetes (*glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, furosemida, betabloqueantes*), metotrexato (*por riesgo de hiperhomocisteinemia*) o hipertensión arterial y enfermedad renal (*antiinflamatorios no esteroideos*). Utilizar la menor dosis posible de glucocorticoides. Estudios han demostrado que el **tratamiento antirreumático efectivo y de forma precoz** (anti-factor de necrosis tumoral y metotrexato) se ha asociado a un **menor riesgo cardiovascular, al reducir el grado inflamatorio** asociado a la enfermedad y al daño vascular.

Se ha de tener en cuenta que **la escala es útil solo a partir de los 40 años y se utiliza la ratio CT/cHDL** para el cálculo.

Otro factor para considerar al utilizar las escalas de estimación de riesgo cardiovascular es que en **numerosos estudios se ha observado que pacientes con una estimación de riesgo cardiovascular moderado tienen lesión subclínica medida a través del grosor íntima-media (GIM) carotídeo**.

Para intentar corregir esta posible subestimación del riesgo, y teniendo en cuenta que las escalas de riesgo, extrapoladas de la población general, no incluyen los factores de riesgo cardiovascular no clásicos (factores inflamatorios, etc.), se ha propuesto que se aplique un **factor multiplicador de 1,5 en aquellos pacientes con AR que cumplan con al menos dos criterios de los siguientes: duración de la enfermedad > 10 años; FR + o antipéptido cíclico citrulinado +; presencia de manifestaciones extraarticulares**. En esta población con una arteriosclerosis precoz y acelerada, considerar que al poder tratarse de una población más joven la **utilidad de marcadores de arteriosclerosis subclínica como el GIM de carótidas o el calcio coronario** puede ayudar a **estudiar mejor el riesgo cardiovascular** y el daño vascular individual.

En pacientes que reciben individualmente fármacos para controlar la dislipemia o la hipertensión, cualquier estimación del riesgo debe ser interpretada con cautela.

11

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Diagnóstico Precoz de Enfermedad Cardiovascular (IV)

Factores de riesgo para ERC: hipertensión, diabetes, ECV, historia familiar, raza negra africana, hepatitis virales, fármacos concomitantes nefrotóxicos.

3

4

TFGe: usar MDRD basada en niveles séricos de creatinina, género, edad y raza.

Algunos expertos recomiendan **UAC o UPC como prueba de detección de proteinuria** en todos los pacientes.

5

AR: artritis reumatoide; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: factor de riesgo; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; UAC: ratio urinaria de albúmina creatina; UPC: ratio urinaria de proteína total y creatinina.



Intervenciones en el Estilo de Vida (I)

Intervención	Principios
Abandonar tabaco	<ul style="list-style-type: none"> – Breve e inequívoca opinión sobre la necesidad de dejar de fumar. – Si el paciente no lo contempla, intentar motivarlo y enfatizar los aspectos positivos a corto plazo (más dinero para mejores cosas, mejor sabor, menos disnea, etc.) y a largo plazo (prevención de EPOC, CI, ictus, piel, neoplasias). – Si el paciente lo contempla, intentar fijar una fecha, establecer sistema de alerta. – Utilizar sustitución con nicotina (parches, chicles, espráis), vareniclina o bupropión durante la fase de desintoxicación si es necesario. – Considerar referir al paciente a consultas especializadas para dejar de fumar. – Anticipar recaídas, explicar y considerarlas como parte del proceso hasta la abstinencia final de nicotina.
Consejo dietético	<ul style="list-style-type: none"> – Las intervenciones dietéticas no deberían interferir con los requerimientos dietéticos necesarios para una absorción apropiada de los fármacos. – Mantener una ingesta calórica equilibrada con el gasto energético. – Limitar la ingesta de grasas saturadas (< 7 %), grasas trans < 1 % y carbohidratos refinados (10 %). – Reducir la ingesta total de grasa a < 30 % y colesterol dietético a < 300 mg/día (ESC/EAS guidelines). – Dar importancia a la ingesta de vegetales, frutas, productos integrales ricos en fibra. – Considerar enviar al dietista, realizar registro dietético durante una semana para descubrir calorías escondidas. – Tener en cuenta que pacientes con IMC < 20 también pueden ser tributarios de un consejo dietético, ya que se han relacionado valores menores de IMC como un signo clínico de mayor daño biológico en relación con el proceso inflamatorio y, por tanto, con un mayor daño vascular. – La ingesta de alcohol debería ser limitada a < 20-40 g/día.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Intervenciones en el Estilo de Vida (II)

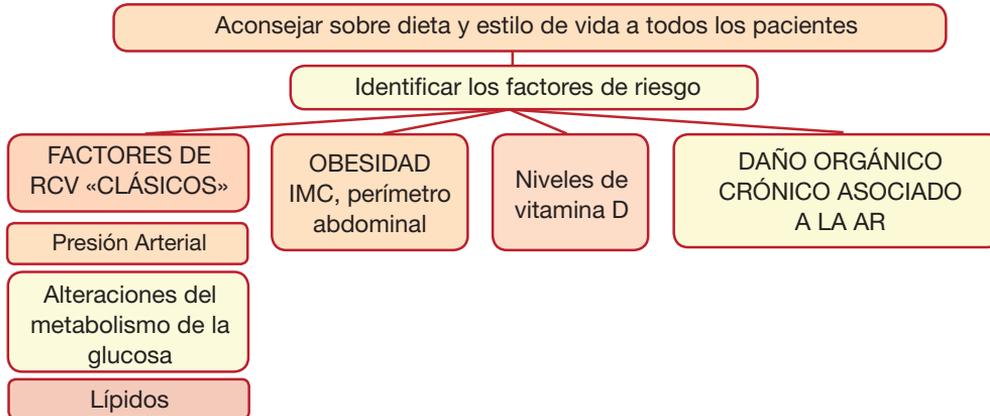
Intervención	Principios
Promoción de ejercicio	<ul style="list-style-type: none">– Promover un estilo de vida activo para prevenir y tratar la obesidad, la hipertensión y la diabetes.– En pacientes con AR está especialmente recomendado mantener la fuerza muscular y la flexibilidad con ejercicio físico o terapia ocupacional/rehabilitación para tratar o prevenir la atrofia muscular o las rigideces y deformidades asociadas a la enfermedad.– Motivar un nivel de actividad físico moderado autodirigido (subir escaleras, ir al trabajo en bicicleta o caminando, ciclismo, natación, excursionismo, etc.).– Recomendar un ejercicio físico regular de intensidad moderada más que ejercicio intenso.– Realizar ejercicio cardiovascular (p. ej., caminar durante 30 minutos de forma enérgica > 5 días por semana).

AR: artritis reumatoide; CI: cardiopatía isquémica; ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



Prevención de la Enfermedad Cardiovascular

- La intensidad de esfuerzos para **prevenir la ECV depende del RCV de base**, que puede ser estimado o **valorado con la ayuda de marcadores de arteriosclerosis subclínica** (GIMc, por ejemplo).
- Los esfuerzos preventivos son diversos y requieren la implicación de diferentes especialistas, particularmente si el RCV es elevado y siempre en pacientes con historia de ECV.



AR: artritis reumatoide; ECV: enfermedad cardiovascular; GIMc: grosor íntima-media carotídeo; IMC: índice de masa corporal; RCV: riesgo cardiovascular.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Obesidad: Índice de Masa Corporal en la Artritis Reumatoide^{2,3}

- En la **artritis reumatoide**, la **obesidad se relaciona con la presencia de síndrome metabólico** y un **incremento del riesgo** asociado a los factores de riesgo tradicionales.
- Estudios de impedancia bioeléctrica que permiten la caracterización de la grasa corporal han demostrado que **los pacientes con artritis reumatoide tienen más grasa corporal** para un determinado índice de masa corporal que los controles sanos. **Esta alteración en la composición de la grasa se asocia a mayores niveles de PCR y artritis reumatoides más graves.**
- El cálculo del índice de masa corporal infraestima el riesgo cardiovascular en la artritis reumatoide.
- Un índice de masa corporal bajo (< 20) en pacientes con artritis reumatoide se relaciona con un incremento del riesgo cardiovascular muy superior al de la población sin artritis reumatoide. Esta «caquexia reumatoidea» se asocia a la intensa actividad inflamatoria, el tratamiento corticoideo y el tabaquismo.
- Este estado inflamatorio modifica la actividad de las partículas lipoproteicas, transformando las lipoproteínas de alta densidad en proaterogénicas. Por lo tanto, existe un riesgo cardiovascular elevado en pacientes con perfiles lipoproteicos aparentemente normales.



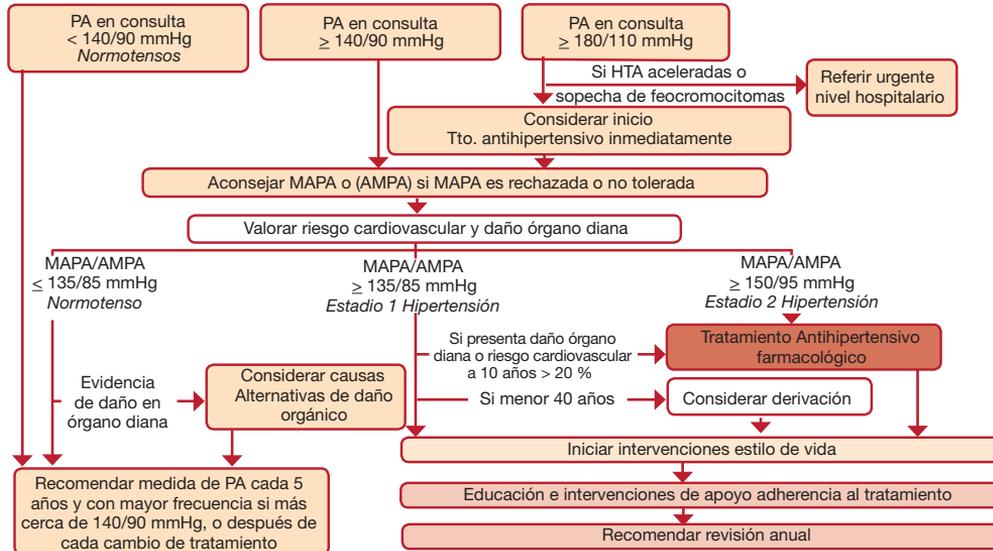
Efecto del Tratamiento de la Artritis Reumatoide sobre el Riesgo Cardiovascular^{4,5}

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes
AINE/coxibs		↑ PA
Modificadores de la enfermedad: Leflunomida Ciclosporina Hidroxicloroquina Metotrexato	↑ HDL ↓ inflamación sistémica ↓ síndrome metabólico	↑ PA ↑ PA ↑ homocisteína
Corticoides	? ↑ HDL proporcionalmente > que el colesterol total	↑ PA ↑ resistencia insulina ↑ dislipemia
Biológicos Anti-TNF	↓ PA ↓ aparición de diabetes	↑ dislipemia

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; anti-TNF: antifacto de necrosis tumoral; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PA: presión arterial.



Hipertensión: Diagnóstico y Tratamiento⁶



AMPA: automedida de la presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; Tto: tratamiento.

- Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (I)⁶

Principios generales

- Prescribir fármacos de una dosis diaria.
- Prescribir fármacos con cobertura 24 h.
- En HTA sistólica aislada (PA sistólica de 160 mmHg o mayor), el mismo tratamiento que en sistodiastólicas elevadas.
- En mayores de 80 años, aplicar el mismo tratamiento farmacológico que en 55-80 años, teniendo en cuenta cualquier comorbilidad.
- No combinar un IECA con un ARA II.
- Fármacos antihipertensivos a mujeres potencialmente fértiles en línea con las recomendaciones de «Manejo de embarazo con HTA crónica y lactancia».
- Valorar tratamientos concomitantes responsables de la elevación de la PA, como AINE y corticoides.
- Evaluación de interacción con otros fármacos para tratamiento de la AR, como AINE y metabolización CYP450, y que puedan reducir la eficacia de cualquiera de ambos fármacos.

Iniciando y titulando los fármacos antihipertensivos

Ver también «Resumen de tratamiento antihipertensivo».

- Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (II)⁶

Tratamiento de nivel 1

- Prescribir nivel 1 de tratamiento a los **pacientes menores de 80 años con estadio 1 de HTA (> 135/85-149/94)** y uno o más de:
 - Presencia de **daño orgánico**.
 - **Enfermedad cardiovascular establecida**.
 - **Enfermedad renal**.
 - **Diabetes**.
 - **Riesgo cardiovascular a 10 años equivalente al 20 % o mayor**.
- Ofrecer **nivel 1 de tratamiento a pacientes en estadio 2 de HTA ($\geq 150/95$)**.
- En pacientes **mayores de 55 años, negros de origen africano o caribeños** de cualquier edad, **tratar con CA**. Si un CA no es adecuado debido a edema o **intolerancia**, o si hay sospecha de insuficiencia cardíaca o riesgo alto de padecerla, tratar **con diurético similar a tiazidas**.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (III)⁶

- Si se va a iniciar tratamiento diurético o se va a cambiar, poner diurético similar a tiazidas como clortalidona (12,5-25,0 mg una vez al día) o indapamida (1,5 mg liberación retardada una vez al día o 2,5 mg una vez al día), con preferencia por una tiazida convencional como hidroclorotiazida.
- En pacientes ya en **tratamiento con hidroclorotiazida y con PA estable** y bien controlada, **continuar** con ese mismo tratamiento.
- Los **betabloqueantes no son de elección en el nivel 1**. Sin embargo, se pueden considerar en **pacientes jóvenes si IECA y ARA II están contraindicados o no se toleran**, si hay evidencia de **incremento del tono simpático** y en **mujeres en edad fértil**.

Si la **PA no se controla en el nivel 1**, después de revisar la adecuada adherencia al **tratamiento**, instaurar **nivel 2 de tratamiento**.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (IV)⁶

Tratamiento de nivel 2

- Considerar un **CA** en combinación con **IECA** o **ARA II** si el **CA** no es adecuado debido a **edema** o intolerancia, o si hay **evidencia de insuficiencia cardíaca** o riesgo alto de padecerla, tratar con un **diurético similar a tiazidas**.
- En pacientes **negros de origen africano o caribeño**, elegir **ARA II** antes que **IECA**, en combinación con **CA**.
- Si se usó un **betabloqueante en el nivel 1**, **añadir CA** mejor que diurético similar a tiazidas, para **reducir el riesgo de desarrollar diabetes**.
- Antes de considerar el nivel 3, **asegurar una correcta adherencia al tratamiento**, para revisar que el nivel 2 es óptimo o con dosis adecuadas.

Tratamiento de nivel 3

- Prescribir **IECA** o **ARA II** en combinación con **CA** y **diurético similar a tiazidas**.
- Si la **PA** en consulta persiste en **140/90 mmHg** o mayor tras aplicar el nivel 3 en dosis óptimas y bien toleradas, calificar como **hipertensión resistente**. Revisar correcta adherencia al tratamiento.
- Considerar **tratamiento de nivel 4** o **derivación**.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Tratamiento Farmacológico en la Hipertensión (V)⁶

Tratamiento de nivel 4

- ✱ Considerar añadir **diurético como espironolactona en dosis bajas** (25 mg una vez al día) si el nivel de **potasio sérico es de 4,5 mmol/l o menor**. **Precaución** especial en pacientes con **FG reducido**, debido a incremento de riesgo de hiperpotasemia. **Si los niveles de potasio son mayores de 4,5 mmol/l, considerar diuréticos similares a tiazidas**. Cuando se usan diuréticos se debe monitorizar el sodio, el potasio y la función renal al mes y repetir cuando sea necesario posteriormente.
- ✱ **Si no se tolera el diurético**, está contraindicado o es inefectivo, se puede **considerar tratamiento con alfa- o betabloqueante**.
- ✱ Si la PA sigue sin controlarse con dosis óptimas o máximas de cuatro fármacos, se debe proceder a **derivación a nivel especializado** si no se ha hecho con anterioridad.

23

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; CA: calcioantagonista; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; PA: presión arterial.

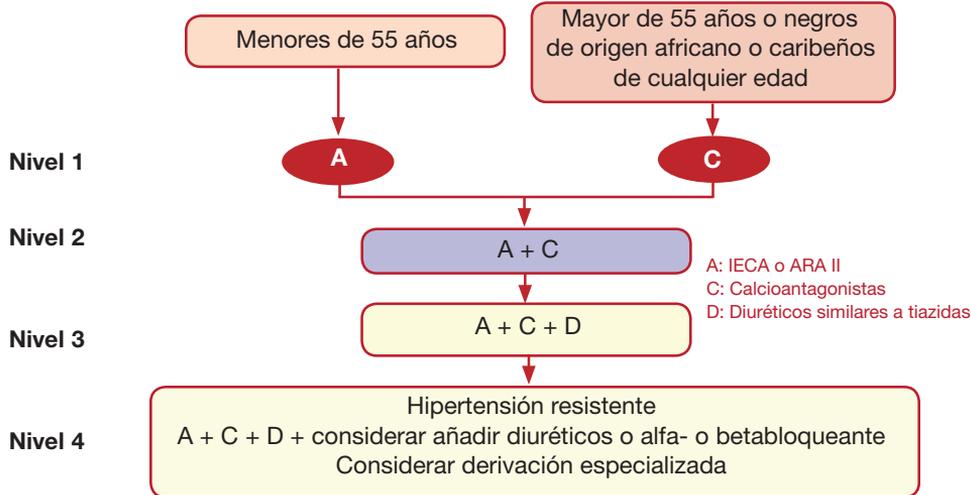
- Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Resumen de Tratamiento Antihipertensivo⁶

Objetivo control PAS < 140 mmHg (Eular, Ann Rheum Dis 2010)



ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PAS: presión arterial sistólica.

• Recomendaciones adaptadas de la guía del National Institute for Health and Care Excellence, 2011.



Diabetes tipo 2: Diagnóstico y Tratamiento⁷

Criterios diagnósticos ^{a,b}		
	Glucosa plasmática en ayunas mmol/l (mg/dl)	Test de tolerancia oral a la glucosa valor a las 2 horas mmol/l (mg/dl)
Diabetes	> 7,0 (126 mg/dl) o 100-125 y HbA1c ≥ 6,5 %	
Intolerancia oral a la glucosa		7,8-11,0 (140-199 mg/dl)
Glucosa basal alterada	5,6-6,9 (100-125) mg/dl y HbA1c 5,7-6,4 %	

^a Criterios de la American Diabetes Association 2013.

^b Según la Organización Mundial de la Salud (2005).

Confirmar el diagnóstico o con una segunda determinación.

Pacientes con niveles de HbA1c 5,7-6,4 % presentan riesgo elevado de diabetes.

HbA1c: hemoglobina glucosilada.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento de la Diabetes tipo 2^{8,9}

MEV ^a	HbA1c \geq 6,5 %
MEV + metformina ^b	HbA1c \geq 6,5 %
MEV + metformina + sulfonilurea ^c + IDPP-4 o pioglitazona	HbA1c \geq 7,5 %
MEV + insulina basal + metformina \pm sulfonilurea ^d	HbA1c \geq 7,5 %
MEV + múltiples dosis de insulina + metformina	

26

Objetivo de control glucémico HbA1c < 7 %.

- ^a Pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria deben **insulinizarse inicialmente**, valorar referir al especialista o médico de cabecera.
- ^b Considerar sulfonilurea o sitagliptina, si la metformina no se tolera o está contraindicada.
- ^c Preferible pioglitazona o IDPP-4, si hay problema potencial de hipoglucemia por sulfonilurea.
- ^d Insulina basal = NPH nocturna o prolongada a cualquier hora. Considerar sustituir insulina por pioglitazona o IDPP-4 si hay rechazo o riesgo hipoglucemia; o por exenatida si índice de masa corporal > 35 kg/m².

HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; MEV: modificación del estilo de vida.

• National Institute for Health and Clinical Care 2009, Sociedad Española de Diabetes 2010.





Tratamiento de la Dislipemia¹⁰

1. Considerar que los **pacientes con artritis reumatoide presentan un riesgo cardiovascular basal alto**. Por lo tanto, se establecería, extrapolando los datos de las guías en población general, **un objetivo de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad < 2,5 mmol/dl (< 100 mg/dl)**.
2. Considerar objetivo de colesterol ligado a lipoproteínas de **baja densidad < 1,8 mmol/dl (< 70 mg/dl) si se encuentran otros factores de riesgo asociados**:
 - Antecedentes de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, claudicación intermitente).
 - Diabetes mellitus.
 - Enfermedad renal.
 - Afectación de órgano diana (retinopatía, microalbuminuria, miocardiopatía hipertensiva)
 - Marcadores de arteriosclerosis subclínica: grosor de íntima-media incrementado por edad y género.
 - Estimación riesgo SCORE con factor de multiplicación aplicado > 10 % (riesgo muy alto).

Dado que estas recomendaciones se extrapolan a partir de datos de la población general, se debe tener en cuenta que no existen aún evidencias científicas que confirmen que estos objetivos consigan el mismo efecto sobre la reducción en la aparición de eventos cardiovasculares y con un efecto sobre la morbimortalidad global en esta población con artritis reumatoide.

• Recomendaciones European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, 2011.

ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO CARDIOVASCULAR





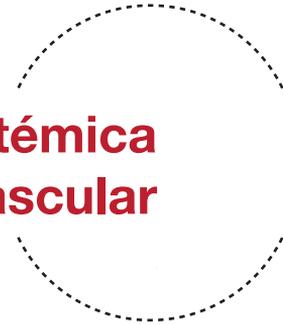
MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Bibliografía

1. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
 2. Kitaz GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.
 3. Liao KP, Solomon DH. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013;52:45-52.
 4. John H, Kitaz G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine* 2012;23:575-9.
 5. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus. *Annual Review of Medicine* 2013;64:249-63.
 6. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>.
 7. ADA. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;34 Suppl 1:S62-9.
 8. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al.; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes de tipo 2. *Rev Clin Esp* 2011;211(3):147-55.
 9. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Type 2 Diabetes: Newer Agents for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2009 May.
 10. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
-



Esclerosis Sistémica y Riesgo Cardiovascular

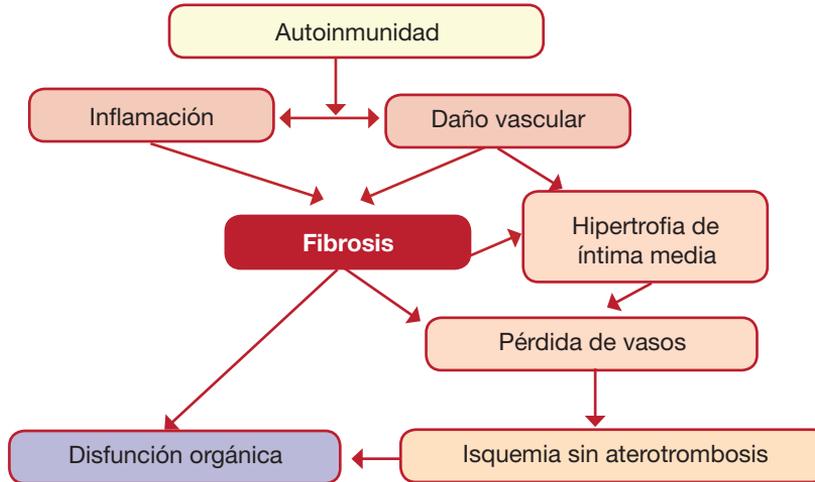


29



Esclerosis Sistémica¹

- No hay acuerdo respecto a la evidencia de aumento de riesgo vascular por mecanismo ateroesclerótico aunque haya aumento de muerte cardiovascular.
- Proceso autoinmune caracterizado por vasoespasmo, proliferación vascular y fenotipo profibrótico.





Disfunción Orgánica en la Esclerosis Sistémica

- **Piel:** esclerosis cutánea, fenómeno de Raynaud.
- **Pulmones:** neumonía intersticial fibrótica, hipertensión pulmonar.
- **Corazón:** miofibrosis (hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias), pericarditis, fibrosis endocárdica.
- **Tubo digestivo:** reflujo, malabsorción, etc.
- **Riñones:** vasculopatía obliterante, hiperplasia yuxtaglomerular, alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona, insuficiencia renal progresiva e hipertensión maligna.
- **Otros:** miopatía, ojo seco, hipotiroidismo, etc.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Fármacos y Riesgo Vascular en la Esclerosis Sistémica (I)²⁻⁵

Fenómeno de Raynaud. Alternativas terapéuticas:

- **No utilizar betabloqueantes**, salvo indicación expresa (cardiopatía isquémica, etc.).
- Calcioantagonistas (aunque en ficha técnica se valora su actividad, no existe indicación de estos fármacos para el Raynaud).

Las alternativas terapéuticas son:

- Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
- Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil 50 mg/8-12 horas).
- Inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina/paroxetina 20 mg/día).
- Nitroglicerina tópica.
- Prostaglandinas intravenosas (iloprost 0,5 ng/kg/min*6 horas/día*21 días [indicación en ficha técnica]).
- Simpatectomía digital.
- Infiltración con toxina botulínica (bótox).
- Si úlceras isquémicas, antagonistas de receptor de endotelina-1: bosentán (62,5-125 mg/12 horas 3-4 meses [indicación en ficha técnica]).
- Ácido acetilsalicílico, pentoxifilina o dipiridamol complementarios.
- Antagonistas alfa-1 (prazosina [indicación en ficha técnica]) (evidencia contradictoria).





Fármacos y Riesgo Vascular en la Esclerosis Sistémica (II)

Crisis renal (alta mortalidad):

- ❧ Los corticoides pueden desencadenarla.
- ❧ Indicados los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hipertensión pulmonar:

- ❧ Diuréticos.
- ❧ Análogos de prostaciclina (epoprostanol, beraprost).
- ❧ Bosentán.
- ❧ Sildenafil.





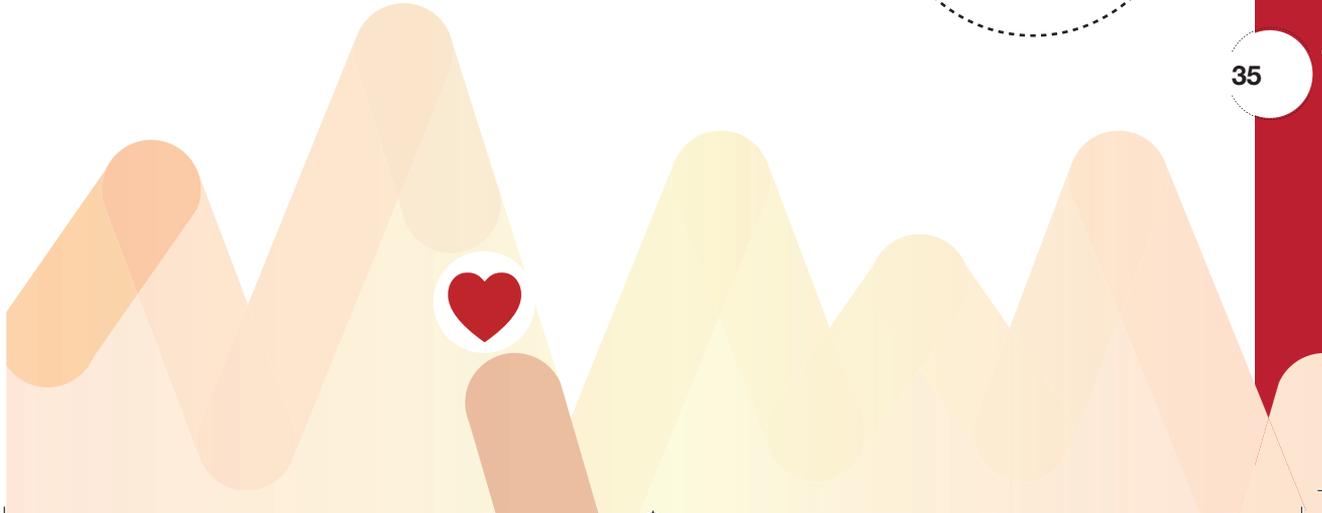
MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Bibliografía

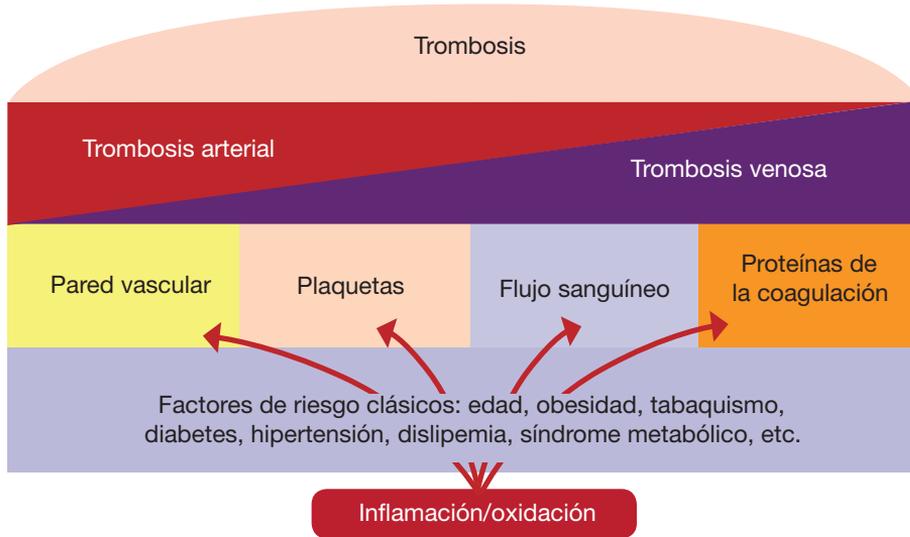
1. Al Husain A, Bruce IN. Risk factors for coronary heart disease in connective tissue diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2(3):145-53.
2. Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G. Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 2008;35(9):1830-7.
3. Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, Stingl G, Karlhofer F. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl 3):iii45-8.
4. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(9):1038-43.
5. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis--a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005;12(3):165-73.



Síndrome Antifosfolípido y Riesgo Cardiovascular



Patogenia de la Trombosis





Síndrome Antifosfolípido¹

- ❧ **Definición:** trombofilia por Ac/FL con trombosis arterial o venosa de repetición o complicaciones del embarazo por Ac/FL.
- ❧ **Clasificación:**
 - SAF primario.
 - SAF secundario a enfermedades autoinmunes, infecciosas, neoplásicas, etc.
- ❧ **SAF letal o catastrófico:** trastorno tromboembólico de rápida evolución que afecta simultáneamente a tres o más órganos o tejidos.

Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; SAF: síndrome antifosfolípido.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Anticuerpos en el Síndrome Antifosfolípido^{1,2}

- Presentes en el **1-5 % de la población general y aumentan con la edad.**
- Presentes en el **33 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.**
- Presentes en el **6-15 % de otras conectivopatías:** esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, dermatomiositis, conectivopatía indiferenciada temprana.
- **Diagnóstico:**
 - Ac/cardiopina (ELISA).
 - Ac/B2GPI (ELISA).
 - Anticoagulante lúpico (laboratorio de hemostasia, incluye Ac/B2GPI, Ac/protrombina, etc.).
 - Ac/complejos fosfolípidos-colesterol detectados mediante VDRL (VDRL falsamente positivo).

Ac: anticuerpos; B2GPI: beta-2 glucoproteína I; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.



Complejos Ac/B2GPI-B2GPI^{1,2}

- **Inactivan anticoagulantes naturales:**
 - Inactivan proteína C, que inactiva factores Va y VIIIa.
- **Activan el complemento:**
 - Ocasiona daño fetal.
- **Activan células que participan en la cascada de la coagulación:**
 - Activan NF- κ B de los monocitos y células endoteliales:
 - Liberan citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, etc.).
 - Aumentan la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectina-E, etc.).
 - Inhiben la activación del plasminógeno y favorecen la trombosis.

Ac: anticuerpos; B2GPI: beta-2 glucoproteína I; ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay;
VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido^{1,2}

- **Sospecha:** evento vascular en < 55 años o complicaciones del embarazo en presencia de *livedo reticularis* o trombocitopenia.
- **Diagnóstico:** 1 criterio clínico + 1 criterio de laboratorio:
 - **Criterios clínicos:**
 - Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o vaso fino en cualquier territorio (excepto trombosis venosa superficial).
 - Complicaciones del embarazo:
 - Muerte fetal (una o más) de feto normal > 10.^a semana.
 - Parto prematuro de feto normal < 24.^a semana por preeclampsia grave o insuficiencia placentaria.
 - Tres abortos espontáneos consecutivos no explicados < 10.^a semana.
 - **Criterios de laboratorio:**
 - Anticoagulante lúpico.
 - Ac/cardiolipina (niveles medios o altos repetidos en > 12 semanas).
 - Ac/B2GPI (niveles medios o altos repetidos en > 12 semanas).
 - **Sujetos de riesgo alto: los tres criterios de laboratorio positivos.**

Ac: anticuerpo; B2GPI: beta-2 glucoproteína I.



Diagnóstico Diferencial del Síndrome Antifosfolípido^{1,2}

✦ Exclusión de:

- Trombofilia adquirida o hereditaria.
- Anemia hemolítica, Coombs positivo.
- Trombocitopenia.

✦ *Livedo reticularis* con o sin úlceras dolorosas en las extremidades inferiores, asociado a:

- Enfermedades que afecten a la pared vascular, como LES, PAN, crioglobulinemia, linfoma, etc.
- Enfermedades que afecten al interior de los vasos, como síndrome mieloproliferativo, aterosclerosis, hipercolesterolemia u otras causas de trombofilia.

LES: lupus eritematoso sistémico; PAN: panarteritis nudosa.



Clínica del síndrome antifosfolípido^{1,2}

- **Trombosis venosa profunda.**
- **Embolia pulmonar.**
- **Trombosis superficial.**
- **Trombosis arterial:**
 - AIT/ACVA.
 - Ángor/IAM.
 - Arteriopatía periférica.
 - Trombosis arterial retiniana/amaurosis fúgax.
 - Necrosis avascular.
 - Demencia multiinfarto.
 - Lesión renal: estenosis de arterias renales, lesiones glomerulares, etc.
- **Eclampsia/preeclampsia/pérdidas fetales.**
- **Trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune.**

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.; AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio.



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (I)³⁻⁵

Prevención primaria = anticuerpos positivos sin criterios clínicos (no SAF):

- No hay evidencia o acuerdo para iniciar tratamiento con AAS 100 mg/día (dosis bajas).
- LES con Ac/FL: AAS en dosis bajas e hidroxicloroquina.
- Embarazo con Ac/FL en títulos altos: AAS en dosis bajas.

43

AAS: ácido acetilsalicílico; Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (II)³⁻⁵

Prevención secundaria:

⚡ Primer episodio trombótico: se acepta en general ACO para INR 2-3:

- Venoso: ACO indefinidamente.
- Arterial cerebral: ACO indefinidamente:
 - Si bajo riesgo trombótico (títulos moderados de Ac/FL sin otros factores trombóticos), valorar AAS 300 mg/día en lugar de ACO.
- Arterial no cerebral: ACO indefinidamente con menor evidencia.
- Si riesgo alto (tres criterios de laboratorio): ACO + AAS en dosis bajas.
- Si riesgo alto e IAM previo:
 - ACO INR 3-4.
 - o ACO INR 2-3 + AAS en dosis bajas.
- Si riesgo alto y *stent* o angioplastia: ACO INR 2-3 + AAS + clopidogrel.

⚡ Trombosis recurrentes a pesar de ACO con INR 2-3:

- ACO con INR 3-4 o heparina.
- Se pueden asociar antiagregantes plaquetarios (AAS en trombosis cerebral recurrente).
- Si múltiples episodios, valorar corticoides o inmunosupresores.

AAS: ácido acetilsalicílico; Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; ACO: anticoagulantes orales; IAM: infarto agudo de miocardio; INR: international normalized ratio.



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (III)³⁻⁵

Embarazo

- Ac/FL+ sin manifestaciones previas (prevención primaria):
 - ACL- y Ac/CL+ en títulos bajos: no tratamiento.
 - ACL+ y/o Ac/CL+ y/o Ac/B2GPI en títulos altos: AAS en dosis bajas.
- Ac/FL+ y morbilidad gestacional previa (dos pérdidas fetales tempranas o una muerte fetal tardía):
 - AAS en dosis bajas desde intención de concebir y HBPM desde la concepción hasta las seis semanas posparto.
- Ac/FL+ y trombosis previas: igual (si estaba con ACO, pasar a HBPM).

Ac/B2GPI: anticuerpos beta-2 glucoproteína I; Ac/FL: anticuerpos antifosfolípido; Ac/CL: anticuerpos cardiolípinas; ACL: anticoagulante lúpico; ACO: anticoagulantes orales; HBPM: heparina de bajo peso molecular.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (IV)³⁻⁶

SAF letal o catastrófico que no responde a ACO:

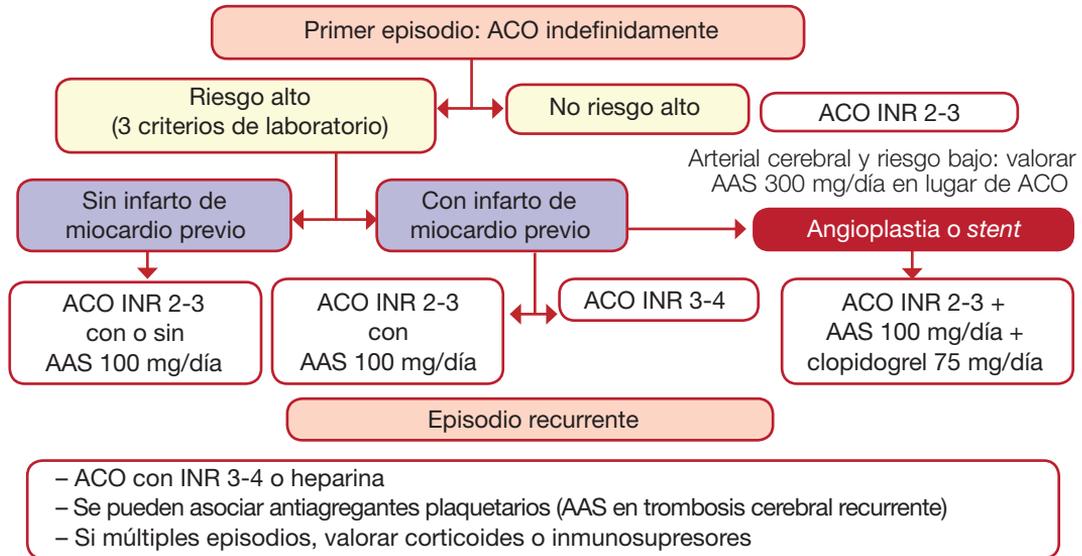
- Asociar
 - Dosis altas de corticoides i.v. (eficacia dudosa).
 - Inmunoglobulinas i.v. 400 mg/kg/día x 5 día.
 - Ac monoclonal/CD20 (rituximab) 375 mg/m²/semana x 4 semanas.
 - Plasmaféresis.
- Si no pueden tomar ACO: heparina fraccionada (HBPM) en dosis anticoagulantes.
 - Si trombocitopenia o trombosis inducida por heparina: anti-Xa: rivaroxabán 10 mg/día o fondaparínux 7,5 mg/día.

Todos los tratamientos del SAF letal son fuera de indicación de ficha técnica.

Ac: anticuerpo; ACO: anticoagulantes orales; HBPM: heparina de bajo peso molecular; SAF: síndrome antifosfolípido; Xa: factor X de la coagulación activado.



Tratamiento del Síndrome Antifosfolípido (V)³⁻⁶



47

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; INR: International normalized ratio.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Manejo del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Síndrome Antifosfolípido⁷

- ✦ No hay directrices específicas en los consensos internacionales.
- ✦ Se reconoce un **mayor riesgo cardiovascular que en la población general.**
- ✦ **ABCDE** del manejo del riesgo cardiovascular:
 - **Aplicar SCORE** para estratificar el riesgo.
 - **Buscar lesiones de órgano diana** mediante exploraciones no invasivas (ecocardiograma, ecografía carotídea, microalbuminuria, etc.).
 - **Considerar los cualificadores de riesgo** muy alto, alto, moderado y bajo.
 - **Determinar objetivos terapéuticos.**
 - **Evento vascular arterial es equivalente de riesgo cardiovascular muy alto.**



Estratificación del riesgo según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012) (I)⁷

1. Riesgo muy alto:

- ✦ **ECV documentada** en pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, SCA, revascularización coronaria (ICP, CABG) y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica.
- ✦ **DM1 o DM2 con uno o más factores de riesgo CV o lesión de órgano diana** (como microalbuminuria 30-300 mg/24 horas).
- ✦ **ERC grave** (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).
- ✦ Una **estimación SCORE** ≥ 10 %.

2. Riesgo alto:

- ✦ **Factores de riesgo** específicos **marcadamente elevados**, como dislipemia familiar e hipertensión grave.
- ✦ **DM1 o DM2**, pero sin factores de riesgo CV ni lesión de órgano diana.
- ✦ **ERC moderada** (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²).
- ✦ Una **estimación SCORE** ≥ 5 % y < 10% para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

CABG: coronary artery bypass graft (injerto de derivación aortocoronaria); CV: cardiovascular; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TFG: tasa de filtrado glomerular.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y RIESGO CARDIOVASCULAR





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Estratificación del Riesgo según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012) (II)⁷

50

- 3. Riesgo moderado:** se considera que un individuo tiene un **riesgo moderado** cuando su **estimación SCORE de riesgo a 10 años es $\geq 1\%$ y $< 5\%$** . Numerosas personas de mediana edad entran en esta categoría. Este nivel de riesgo debe modularse con los factores mencionados antes.
 - 4. Riesgo bajo:** la categoría de riesgo bajo se aplica a individuos con una **estimación SCORE $< 1\%$ y en ausencia de otros cualificadores** que indicarían un riesgo moderado.
-





Objetivos de Control Lipídico y Manejo de HTA según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012)⁷

Módulo 1

Manejo de la hipertensión en pacientes con síndrome antifosfolípido. Objetivos y tratamiento:

- El diagnóstico, los objetivos y el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con síndrome antifosfolípido tienen las mismas consideraciones que en la artritis reumatoide (véase página 14 y siguientes).
- El objetivo de presión arterial es inferior a 140/90 mmHg. El inicio de tratamiento farmacológico deberá ser inmediato si el paciente presenta hipertensión grado 3 o presenta riesgo cardiovascular alto con hipertensión grado 1 o 2. Para la elección del fármaco, seguir las indicaciones expuestas.
- En pacientes con riesgo muy alto de ECV, se recomienda un objetivo para el cLDL < 1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) o una reducción > 50 % del cLDL cuando no se logre alcanzar el objetivo recomendado.
- En pacientes con riesgo elevado de ECV, se recomienda un objetivo para el cLDL < 2,5 mmol/l (menos de ~100 mg/dl).

Los objetivos recomendados son: < 5 mmol/l (menos de ~190 mg/dl) para el colesterol total y < 3 mmol/l (menos de ~115 mg/dl) para el cLDL en personas de riesgo bajo o moderado.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial



MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Estrategia de Tratamiento Hipolipemiante según la Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (versión 2012)⁷

Riesgo CV total (SCORE) %	Concentración de cLDL				
	< 70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 a < 100 mg/dl 1,8 a < 2,5 mmol/l	100 a < 155 mg/dl 2,5 a < 4 mmol/l	155 a < 190 mg/dl 4 a < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	No intervenir en lípidos	No intervenir en lípidos	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥ 1 a < 5	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no se controla
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
> 5 a < 10 riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

^a Clase de recomendación; ^b Nivel de evidencia.

CV: cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
2. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033-44.
3. García-García C. Anticuerpos antifosfolípido y síndrome antifosfolípido: actitudes diagnósticas y terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98(1):16-23.
4. Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Antiphospholipid antibody syndrome. En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. Cap. 320.
5. Pierangeli SS, Pierangeli HR. Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Medicina & Laboratorio* 2008;14:111-24.
6. Pengo V, Denas G, Banzato A, Bison E, Bracco A, Facchinetti M, et al. Secondary prevention in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012;21(7):734-5.
7. 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(10):937.e1-e66.







Riesgo Cardiovascular en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico



Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular en el Lupus Eritematoso Sistémico¹

Enfermedad Cardiovascular en el LES

Más frecuente

- La prevalencia de enfermedad coronaria sintomática en los pacientes con LES es del 6-8 %.
- Las mujeres con LES tienen 5-6 veces más riesgo de sufrir un IAM que las mujeres no lúpicas de edad similar.
- Este riesgo es 50 veces mayor para las mujeres con edad comprendida entre 35 y 44 años.

Precoz

- La edad media del primer episodio coronario en los pacientes con LES es de ~ 50 años, frente a los ~ 65 años de la población general.
- En las mujeres con LES, 2/3 de los eventos coronarios se producen antes de los 55 años.

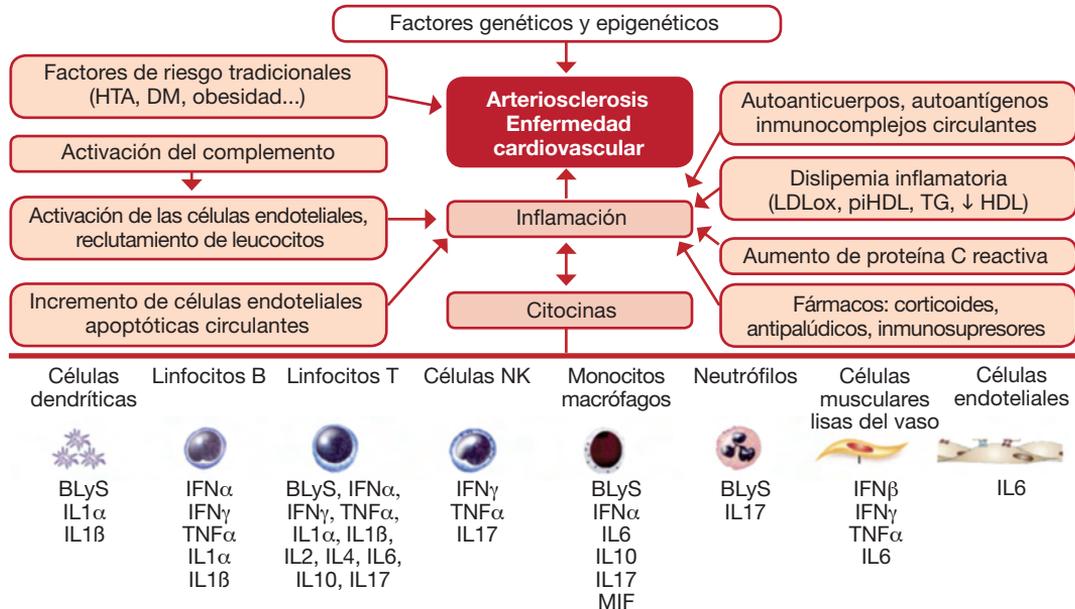
Acelerada

- La prevalencia de placa carotídea en pacientes con LES (~ 40 %) es aproximadamente el doble que la observada en la población general.
- La duración media de la enfermedad lúpica en el primer episodio coronario es de 7-10 años.

IAM: infarto agudo de miocardio; LES: lupus eritematoso sistémico.



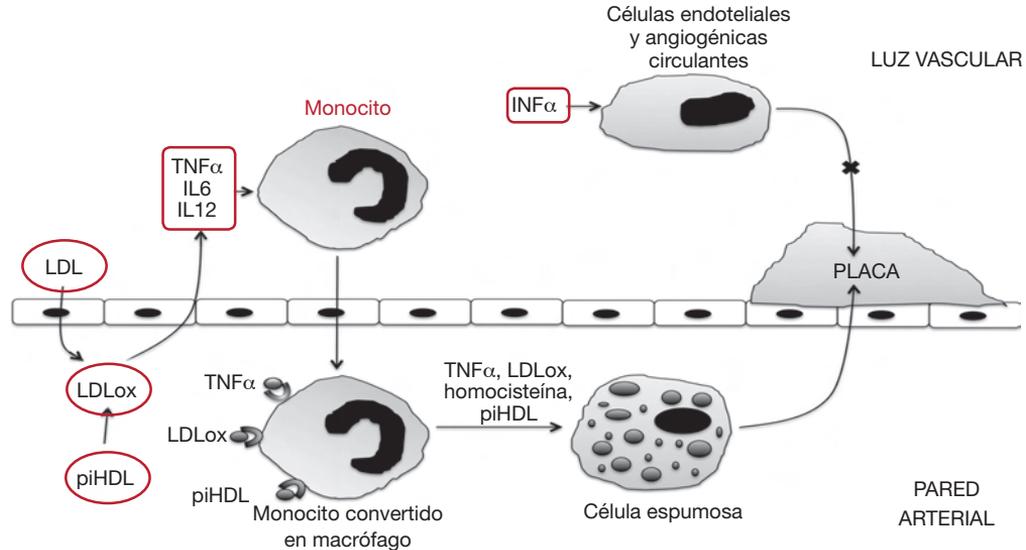
Etiopatogenia de la Arteriosclerosis en el LES²



• Modificado de López-Pedraza, et al. Biomed Biotechnol 2010;2010. pii: 607084. doi:10.1155/2010/607084.



Formación de la Placa de Ateroma³



IL: interleucina; INF α : interferón alfa; LDL: lipoproteína de baja densidad; LDLox: lipoproteína de baja densidad oxidada; piHDL: lipoproteína de alta densidad proinflamatoria; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

• Modificado de Skaggs et al. Nat Rev Rheumatol 2012;8:214-23.



Propuesta de Estratificación del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁴

- | | |
|---------------------------|---|
| Riesgo moderado | – LES inactivo o poco activo |
| Riesgo elevado | – LES activo (en tratamiento con corticoides) |
| Riesgo muy elevado | – SCORE ≥ 10 y/o observación de placa mediante ecografía carotídea |
| | – Glomerulonefritis lúpica activa |
| | – Enfermedad renal crónica moderada o grave o trasplante renal |
| | – Presencia de enfermedad cardiovascular establecida |
| | – Coexistencia de LES y diabetes mellitus |
- Aunque se han propuesto diversos algoritmos para la estratificación del RCV, ninguno ha demostrado su eficacia.
- Los algoritmos basados solo en factores de RCV tradicionales (SCORE, etc.) infraestiman el verdadero riesgo de los pacientes con LES, ya que **no tienen en cuenta factores de RCV importantes asociados al LES como la inflamación, la duración de la enfermedad, el uso de corticoides, etc.**
- Algunos autores han propuesto considerar al LES como un equivalente de enfermedad coronaria.

59

LES: lupus eritematoso sistémico; RCV: riesgo cardiovascular.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Factores de Riesgo modificables y no modificables implicados en la Arteriosclerosis en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁵

Factores de riesgo modificables	Factores de riesgo no modificables
Tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Hipertensión arterial– Dislipemia (↑ colesterol LDL; ↑ triglicéridos)– Obesidad– Tabaquismo– Diabetes mellitus	Tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Edad– Sexo masculino– Menopausia– Insuficiencia renal crónica secundaria a nefritis lúpica
No tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Actividad de la enfermedad– Síndrome metabólico– Resistencia a la insulina– Hiperhomocisteinemia– Corticoides (dosis y duración)– Uso de hidroxicloroquina (protector)– Estrés oxidativo, LDL oxidada, HDL proinf.	No tradicionales <ul style="list-style-type: none">– Duración de la enfermedad– Mayor edad en el momento del diagnóstico– Daño orgánico acumulado– Autoanticuerpos (anticuerpos antifosfolípido)– Inmunocomplejos– Citocinas proinflamatorias– Moléculas de adhesión– Disminución de células endoteliales progenitoras

El tratamiento y la prevención de las enfermedades cardiovasculares en el LES se deben centrar en la actuación integral sobre los factores de riesgo modificables.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.



Modificación del Estilo de Vida para la Prevención del Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas^{6,7}

Abandono del tabaco

- Debe ser radical y para siempre. El abandono de este hábito es probablemente la medida aislada relacionada con los hábitos de vida más eficaz para prevenir enfermedades cardiovasculares.

Reducción de peso

- El objetivo es alcanzar y mantener el peso ideal. El peso corporal se relaciona directamente con otros factores de riesgo, como presión arterial, resistencia a la insulina, diabetes, hiperlipemia, hipertrofia del ventrículo izquierdo y apnea obstructiva del sueño.

Ejercicio físico

- La falta de forma física es un factor predictivo importante de mortalidad cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo. Se recomienda a los pacientes sedentarios que practiquen ejercicio aeróbico de intensidad moderada de forma regular, durante al menos 30-45 minutos al día.

Dieta equilibrada

- Se debe realizar una alimentación equilibrada rica en frutas y verduras, ácidos grasos poliinsaturados, productos lácteos bajos en grasas e ingesta reducida de grasas saturadas y colesterol. Las bebidas y los alimentos azucarados deberían limitarse, sobre todo en pacientes con sobrepeso e hipertrigliceridemia.

Restricción de sal

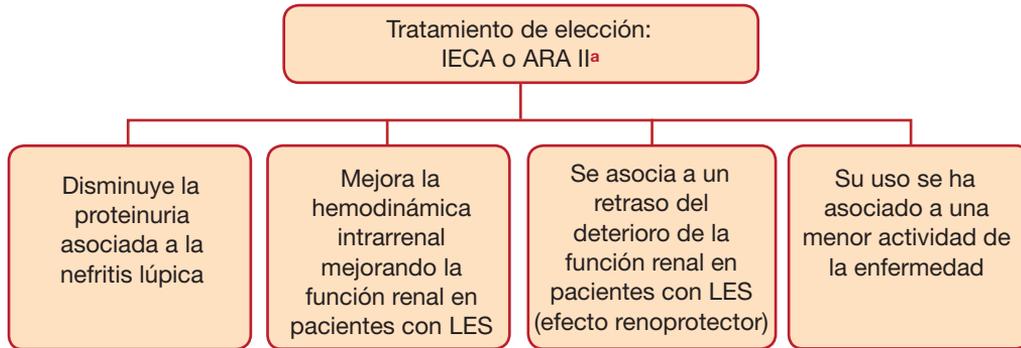
- En pacientes hipertensos se recomienda una ingesta < 5 g/día de cloruro sódico.

Moderación del consumo de alcohol

- Se recomienda un consumo moderado de alcohol (varones < 20-30 g de etanol al día; mujeres < 10-20 g de etanol al día).



Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁸⁻¹⁰



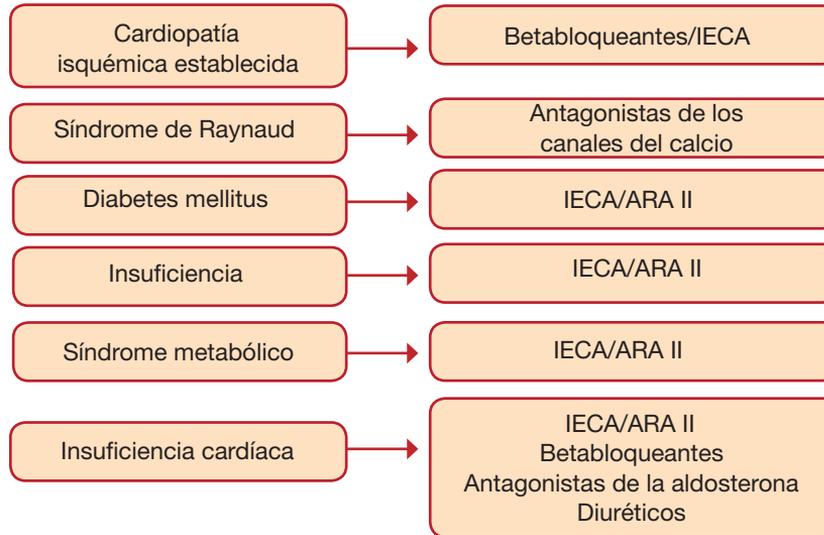
^a No se dispone de ensayos clínicos que determinen qué fármaco antihipertensivo es mejor en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con LES.

Si no se consigue el objetivo de presión arterial deseado, la asociación de fármacos se debe realizar siguiendo los mismos criterios que los recomendados en la población general, teniendo en cuenta que los diuréticos tiazídicos tienen efectos dislipémicos y diabéticos y que los betabloqueantes pueden provocar o empeorar el fenómeno de Raynaud.

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico.



Uso de Fármacos Antihipertensivos en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Situaciones Especiales¹¹



ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Manejo de la Presión Arterial en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico^{2,8}

	< 120/80 mmHg	120-129 mmHg o 80-89 mmHg	> 130 mmHg o > 90 mmHg
LES inactivo	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico
LES activo sin afectación renal	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b
LES + GN activa	Sin proteinuria Modificación de estilo de vida	Sin proteinuria Modificación de estilo de vida ± IECA o ARA II ^a	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b
	Con proteinuria (≥ 0,5 g/24 horas) Modificación de estilo de vida + IECA o ARA II (± ESP) ^a	Con proteinuria (≥ 0,5 g/24 horas) Modificación de estilo de vida + IECA o ARA II (± ESP) ^a	
LES + insuficiencia renal crónica	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b
LES + enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida	Modificación de estilo de vida + tratamiento farmacológico ^b

^a Como antiproteinúrico o como prevención de proteinuria (fuera de indicación) (Durán-Barragán S, et al. Rheumatology (Oxford) 2008;47:1093-6).

^b Objetivo de la presión arterial como mínimo < 130/80 mmHg (Skaggs BJ, et al. Nat Rev Rheumatol 2012;8:214-23).

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; ESP: espirolactona, antagonista de la aldosterona; GN: glomerulonefritis; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico.



Manejo de la Dislipemia en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (I)¹¹

1. A todos los pacientes con LES se les debería realizar al menos una vez al año un **análisis completo del perfil lipídico** (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos).
2. Todos los pacientes con LES deberían seguir las **recomendaciones para la modificación del estilo de vida independientemente de los niveles de lípidos** (ver página 59).
3. Todos los pacientes lúpicos, salvo intolerancia o efectos adversos graves, deberían tomar antipalúdicos.
 - ✦ Estos fármacos han demostrado que mejoran el perfil lipídico de los pacientes lúpicos, sobre todo en aquellos que toman corticoides (fuera de indicación) (Skamra C, et al. Int J Clin Rheumtol 2010;5:75-100).
4. Se debe reducir la actividad de la enfermedad o la inflamación sistémica de los pacientes en la medida de lo posible mediante el tratamiento inmunosupresor adecuado.
 - ✦ La inflamación crónica mantenida promueve la denominada «dislipemia inflamatoria», consistente en niveles elevados de triglicéridos y colesterol VLDL, y bajos de colesterol HDL; también favorece la oxidación del colesterol LDL.
5. Uso adecuado de los corticoides.
 - ✦ Los corticoides en dosis altas y usados de forma mantenida pueden producir aumento del colesterol total y de los triglicéridos.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Manejo de la Dislipemia en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (II)¹²

6. En los **pacientes con riesgo muy elevado**, el inicio del **tratamiento farmacológico debe ser inmediato**.
7. Si es necesario el tratamiento farmacológico para reducir los niveles de colesterol LDL, **las estatinas son el fármaco de elección**.
8. Las estatinas se deben titular hasta llegar a la dosis máxima tolerada, con objeto de alcanzar el objetivo de colesterol LDL.
9. Si no se alcanza el objetivo con la dosis máxima de estatina, se debe considerar la combinación con inhibidores de la absorción del colesterol (ezetrol), ácido nicotínico o resinas de intercambio.
10. En los pacientes con riesgo muy elevado, se debe tratar la hipertrigliceridemia grave (> 300 mg/dl) mediante fibratos, ácido nicotínico y suplemento de ácidos grasos n-3.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LES: lupus eritematoso sistémico; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.



Descenso Estimado de los Niveles de Colesterol ligado a Lipoproteínas de Baja Densidad en función de la Estatina y la Dosis Empleada¹²

	Descenso								
	19 %	20-23 %	24-28 %	29-35 %	36-41 %	42-46 %	47-50 %	51-54 %	55-57 %
Atorvastatina				5 mg ^a	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Fluvastatina ^b			20 mg	40 mg					
Lovastatina		10 mg ^a	20 mg	40 mg					
Pitavastatina				1 mg	2 mg	4 mg			
Pravastatina	5 mg ^a	10 mg	20 mg	40 mg					
Rosuvastatina					5 mg	10 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg ^a
Simvastatina		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg ^a			

No toda la literatura científica coincide en el porcentaje de descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad que se puede obtener con cada dosis de estatina, por lo que esta tabla es solo una estimación.

^a No comercializadas en España.

^b Comercializada en España una presentación de 80 mg de liberación prolongada.

• Tomado de ESC/EAS. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Manejo de la Hipercolesterolemia en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico¹²

	Estratificación del riesgo cardiovascular	Objetivo colesterol LDL
LES inactivo o poco activo	Riesgo moderado	< 115 mg/dl
LES activo sin afectación renal	Riesgo elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
SCORE \geq 10 ^a	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
LES + glomerulonefritis lúpica activa	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
LES + enfermedad renal crónica moderada o grave	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b
LES + enfermedad cardiovascular establecida o diabetes mellitus	Riesgo muy elevado	< 100 mg/dl o reducción \geq 50 % ^b

^a Independientemente de las complicaciones o la actividad del LES (como en la población general).

^b El objetivo de colesterol LDL en los pacientes con riesgo muy elevado debe ser sensiblemente inferior a 100 mg/dl (objetivo óptimo < 70 mg/dl) o bien una reducción \geq 50 % del nivel de partida, cuando el nivel objetivo no puede ser alcanzado.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; LES: lupus eritematoso sistémico.

- Recomendaciones adaptadas al LES de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (2011) para la población general (Eur Heart J 2011;32:1769-818).



Efecto Antiaterogénico de las Estatinas no relacionado con su Acción Hipolipemiente

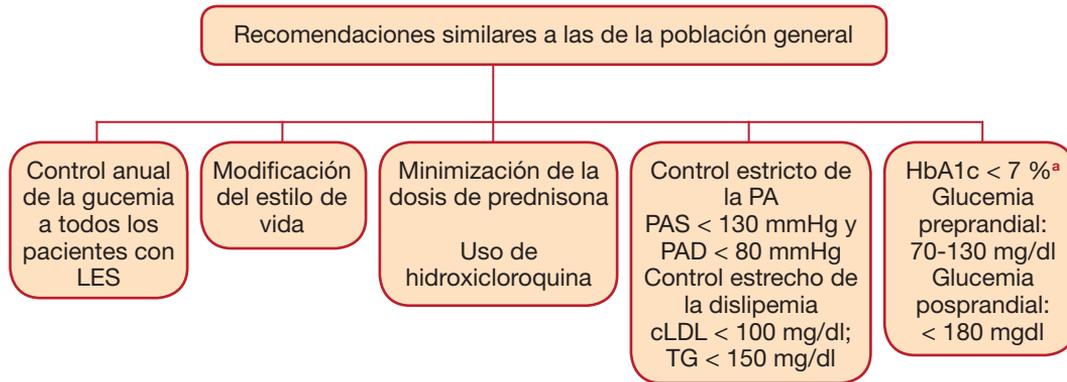
1. Disminución de citocinas proinflamatorias: IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1.
2. Disminución de citocinas proaterogénicas: IFN γ , IL-2, IL-12.
3. Aumento de citocinas antiaterogénicas: IL-4, IL-10.
4. Inhibición de la expresión de MHC clase II en macrófagos y células endoteliales inducida por INF γ , inhibiendo la activación de linfocitos T.
5. Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, selectinas).
6. Aumento de la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible en las células endoteliales.
7. Disminución de la producción de endotelina.
8. Disminución de la producción de radicales libres (disminución del estrés oxidativo).

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IFN γ : interferón gamma; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1.

RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Recomendaciones para el Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 en los Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico¹³



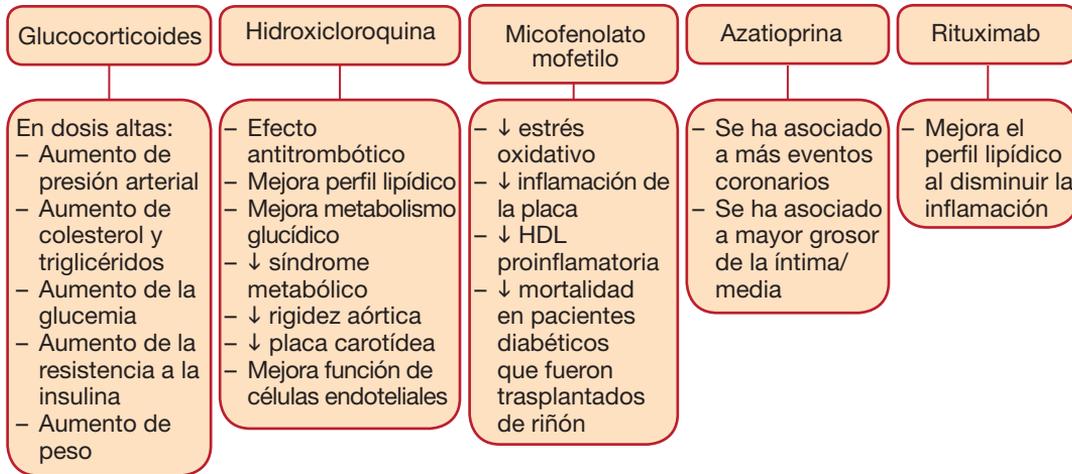
^a El objetivo de la HbA1c debería ser < 6,5 % con diabetes mellitus de corta evolución, expectativa vital prolongada o ausencia de enfermedad cardiovascular.

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; LES: lupus eritematoso sistémico; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

• Adaptado de American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes Care 2012;35(Suppl 1): S4-S10.



Efecto de algunos Fármacos empleados en el Tratamiento Específico del Lupus Eritematoso Sistémico sobre la Arteriosclerosis y los Factores de Riesgo Cardiovascular



HDL: lipoproteínas de alta densidad.





MÓDULO 1. PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Bibliografía

1. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:248-54.
2. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE-- mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:214-23.
3. López-Pedraza C, Aguirre MA, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010. pii:607084.doi:10.1155/2010/606084.
4. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and systemic autoimmune rheumatic disorders: a suggested model of preventing strategy. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013;44:14-22.
5. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:881-7.
6. Elliott JR, Manzi S. Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:481-94.
7. MacMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:227-41.
8. Durán-Barragán S, McGwin G Jr, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. Angiotensin converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1093-6.
9. Skamra C, Ramsey-Goldman R. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2010;5:75-100.
10. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 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;32:1769-818.
11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
12. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S4-S10.

EN CONTINUO COMPROMISO CON LA HTA ⁽¹⁻⁴⁾



Adaptándonos a las necesidades
del paciente hipertenso ⁽¹⁻⁴⁾

www.pfizer.es

Avda. Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)



Trabajando juntos por un mundo más sano

¹. Ficha técnica de Openvas®. ². Ficha técnica de Openvas® Plus. ³. Ficha técnica de Capenon® 40. ⁴. Ficha técnica de Capenon® 40 HCT.



ESP 04/13 HTA 47

