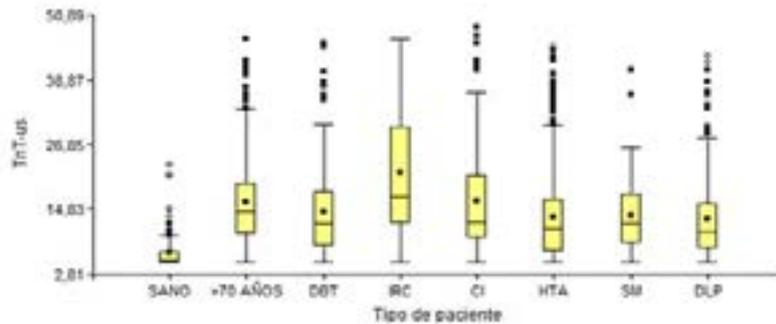


EXPERIENCIA MÉDICA

PUBLICACIÓN DEL HOSPITAL PRIVADO UNIVERSITARIO DE CÓRDOBA S.A.



Distribución de TnT-us según poblaciones del estudio (pág 47)

Valores de corte de troponina

Variabilidad en residencias de Medicina Familiar

Manejo de varices esofágicas

KRAS en cáncer colorrectal

Síndrome retroviral agudo

Foramen oval permeable en accidente cerebrovascular

ISSN 1851-8443

Experiencia Médica

Volumen 34 - Número 2 - Año 2016

Publicación del Hospital Privado -

Centro Médico de Córdoba S.A.

Av. Naciones Unidas 346

B° Parque Vélez Sársfield - X5016KEH Córdoba

Tel: 0351 - 4688894 – Fax: 0351 - 4688865

Página web: www.experienciamedica hp.com.ar

Registro Nacional de la Propiedad

Intelectual N° 12981

Se autoriza la reproducción, total o parcial,
citando la fuente.

DIRECTOR

Domingo Balderramo

COMITÉ EDITOR

Juan Pablo Appendino

Ana Lisa Basquiera

Patricia Calafat

Federico Garzón Maceda

Walter G. Douthat

Martín A. Maraschio

Pablo U Massari

Aldo H. Tabares

José M. Torres Capobianco

Juan Pablo Palazzo

Luis Urbano

SECRETARÍA EDITORIAL

Lic. Victoria López Malnis

Departamento de Docencia e Investigación
experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar

Indizada en Base de Datos EBSCO

www.experienciamedica hp.com.ar

INDICE

Artículos originales

Valores de corte de troponina T ultrasensible en una población con sospecha de síndrome coronario agudo 44
Tomás Franco, Adolfo Ferrero Guadagnoli, Alejandro E. Contreras, Gabriel Forzinetti

Variabilidad en los programas de formación de residencias en Medicina Familiar y General de la ciudad de Córdoba Argentina 49
María Gabriela Peona, Hugo José Palmieri

Revisiones

Manejo del sangrado por varices esofágicas en pacientes con cirrosis 54
Adria Carpio, Andrés Cárdenas

KRAS en cáncer colorrectal: características clínico-patológicas y sobrevida global. Experiencia Institucional 60
Jeremías Tomás Sierra, Juliana Mandrile, Rodolfo Agustín Avila, Virginia Soledad Miretti, Leandro Roberto Castellanos, Andrea Gabriela Soria, Juan José García

Casuística

Síndrome retroviral agudo 65
María Clara Marzari, Roxana Navarro, Carla Asseph, Paula Maina, Georgina Pasquali, Ximena De la Sota, Graciela Chaud

Guías y protocolos

La dificultad en la toma de decisiones para tratar un paciente joven que sufrió un accidente cerebrovascular isquémico al cual se le diagnosticó un foramen oval permeable 68
Alejandro E. Contreras, Alejandro R. Peirone, Aldo H. Tabares

Normas de publicación 71

TABLE OF CONTENTS

Originals Articles

High-sensitivity troponin T cut-off value in a suspected population with acute coronary syndrome 44
Tomás Franco, Adolfo Ferrero Guadagnoli, Alejandro E. Contreras, Gabriel Forzinetti

Variability in residential training programs in Family and General Medicine in the city of Córdoba Argentina 49
María Gabriela Peona, Hugo José Palmieri

Reviews

Management of esophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis 54
Adria Carpio, Andrés Cárdenas

KRAS in colorectal cancer: clinical pathological features and overall survival. Institutional experience 60
Jeremías Tomás Sierra, Juliana Mandrile, Rodolfo Agustín Ávila, Virginia Soledad Miretti, Leandro Roberto Castellanos, Andrea Gabriela Soria, Juan José García

Case records

Acute retroviral syndrome 65
María Clara Marzari, Roxana Navarro, Carla Asseph, Paula Maina, Georgina Pasquali, Ximena De la Sota, Graciela Chaud

Guides and protocols

The difficulty in making decisions to treat a young patient with stroke and patent foramen ovale 68
Alejandro E. Contreras, Alejandro R. Peirone, Aldo H. Tabares

Publication's rules 71

Valores de corte de troponina T ultrasensible en una población con sospecha de síndrome coronario agudo

Tomás Franco (1,2), Adolfo Ferrero Guadagnoli (3), Alejandro E. Contreras (4), Gabriel Forzinetti (1)

(1) Laboratorio, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Centro de Química Aplicada (CEQUIMAP), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

(3) Servicio de Hemodinamia, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(4) Servicio de Cardiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

RESUMEN

De acuerdo con la tercera definición universal, el diagnóstico de infarto agudo de miocardio se basa en la observación de aumentos/descensos evolutivos de la determinación de troponina T, cambios en el ECG y un contexto clínico apropiado. El valor de corte recomendado de troponina T ultra-sensible es el percentil 99th; pero este difiere según la población que se esté evaluando. Nos propusimos investigar los valores de referencia en diferentes tipos de poblaciones que concurren a la guardia de nuestro hospital. Encontramos diferencias significativas entre los grupos que definimos contrastados con un grupo sano, incluso el grupo sano fue diferente al valor de corte propuesto por el fabricante del reactivo. Concluimos que sería de conveniencia adecuar los valores de referencia de la troponina T-us a la población en estudio para aumentar la especificidad en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: Troponina T, Infarto Agudo de Miocardio, Síndrome Coronario Agudo, Percentilo 99, Troponina T Ultra Sensible.

ABSTRACT

In the universal definition of myocardial infarction an acute coronary syndrome is defined by characteristic symptoms of myocardial ischemia in association with electrocardiographic changes and subsequent release of biomarkers of myocardial necrosis. It endorses the 99th percentile of the upper reference level as the appropriate cut point for considering myocardial necrosis. However, some groups of people have different troponin levels. We evaluated troponin levels in different group of people who came to our hospital. And we found that groups made by us have different troponin cut point each other and with the one seted by the reagent producer. Use of more accurate

99th percentile values for the hs-cTnT based on our own population could be expected to decrease false positive MI diagnosis with the hs-cTnT assay.

Key words: Troponin T, Acute Myocardial Infarction, Acute Coronary Syndrome, Percentile 99, High Sensitive Troponin T.

INTRODUCCIÓN

La troponina (Tn) es una proteína globular compuesta por tres subunidades denominadas Tn T, Tn I y Tn C. Dicha proteína participa en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Las Tn I y T presentes en el músculo cardíaco (troponinas cardíacas), son liberadas a circulación como consecuencia de alguna injuria a este tipo celular (1), con lo cual, la determinación bioquímica de estas macromoléculas en sangre periférica permite distinguir entre pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), de aquellos que presentan dolor torácico de origen no cardíaco.

De acuerdo con la tercera definición universal del infarto de miocardio, el diagnóstico se basa en la valoración evolutiva de cambios en los niveles séricos de marcadores bioquímicos. Los cambios evolutivos implican la realización de determinaciones seriadas; en el caso de la troponinas cardíacas (Tnc) se deben realizar al menos dos determinaciones, una basal y la siguiente en un lapso de tiempo comprendido entre 3 y 6 horas. Siendo esta prueba positiva, si alguna de las concentraciones evaluadas arroja un valor superior al percentil 99 (p99th) de la población de referencia (2). Esta observación debe acompañarse con el contexto clínico del paciente, hallazgos electrocardiográficos, pruebas de imagen o necropsia.

El valor de corte de las troponinas cardíacas recomendado para el diagnóstico de un infarto de miocardio es el p99th. Dada la importancia de este hallazgo es fundamental una correcta determinación de dicho percentil, para ello es necesaria una adecuada estandarización de las características de la población de referencia. Lamentablemente, a la actualidad no existen recomendaciones universales sobre la forma de seleccionar a los sujetos de referencia (3). Algunos autores recomiendan la inclusión de individuos equiparables en cuanto a edad y sexo a la población que acude al servicio de emergencias (4). Nos propusimos conocer el valor de corte de la TnT en la población que concurre al servicio de emergencias de nuestro nosocomio por dolor torácico.

Recibido 01/06/2016 - Aceptado 05/07/2016

Correspondencia:

Tomás Franco

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Naciones Unidas 346. CP 5016. Córdoba, Argentina

Te: +54 0351 4688220. FAX: +54 0351 4688818

Correo electrónico: tomasfranco84@hotmail.com

OBJETIVO

Conocer los valores de referencia (p 99th) de troponina T de alta sensibilidad (TnT-us) de una población de pacientes que concurren al servicio de emergencias de nuestro hospital sin presencia de evento coronario agudo (pacientes sanos) y compararlos con los de aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para este suceso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas electrónicas que posee la institución, se seleccionaron pacientes consecutivos que concurren al servicio de emergencias del Hospital Privado Universitario de Córdoba por dolor torácico durante el año 2014 y se les realizó al menos una medición de troponina en sangre.

De un total de 1861 sujetos, se excluyeron todos aquellos pacientes con: i) cardiopatía isquémica aguda o activa (síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST y angina inestable); ii) tromboembolismo pulmonar agudo; iii) infarto pulmonar; iv) traumas torácicos; v) trasplantes cardíacos, renales o hepáticos, y vi) diálisis. Se obtuvo un total de 962 individuos, los cuales fueron separados en los siguientes grupos de estudio:

- Pacientes sanos: individuos con edad menor de 60 años sin factores de riesgo para eventos coronarios.
- Pacientes tabaquistas: aquellos con hábito tabáquico actual o pasado. No se distinguió por cantidad.
- Pacientes hipertensos: aquellos con historia previa de hipertensión o medicados para dicha patología. Pacientes con presión mayor a 140 mmHg.
- Pacientes dislipémicos: aquellos con antecedente previo de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambas. Resultados de laboratorio de triglicéridos mayor a 150 mg/dL y colesterol mayor a 200 mg/dL.
- Pacientes diabéticos: todos aquellos con antecedente previo de diabetes o medicados con insulina o algún hipolipemiante.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica: todos aquellos pacientes con antecedente previo y/o clearance de creatinina calculado con la fórmula MDRD menor a 60 ml/min/m² en muestras previas.
- Pacientes con cardiopatía isquémica previa: aquellos con diagnóstico previo de IAM, con angioplastia coronaria previa o sometidos cirugía de bypass coronario.
- Pacientes mayores de 70 años.

MANEJO DEL DOLOR PRECORDIAL

Para descartar cuadros de síndromes coronarios agudos de los pacientes evaluados se utilizó el siguiente protocolo:

- Si los pacientes al momento de la consulta referían un dolor precordial que **sucedió 6 o más horas** antes de la consulta, se le realizaba un ECG en los diez minutos posteriores a su llegada al Servicio de Emergencias, luego una anamnesis y examen físico exhaustivo y se le realizaba una medición de TnT-us en sangre periférica. Si el resultado de esta medición era normal (al

igual que el ECG y el examen físico), se descartaba síndrome coronario agudo (SCA) y se indicaba alta con el pedido de una prueba de esfuerzo.

- Si los pacientes al momento de la consulta referían un dolor precordial que **sucedió dentro de las 6 horas** previas, se le realizaba un ECG en los diez minutos posteriores a su llegada al Servicio de Emergencias, luego una anamnesis y examen físico exhaustivo, y medición de TnT-us en sangre periférica repitiendo a las 3 hs. Si el resultado de las mediciones era normal (al igual que el ECG, el examen físico), se descartaba SCA y se daba alta con el pedido de una prueba de esfuerzo.

- Si por el contrario, además del dolor precordial, el paciente presentaba cambios en ECG sugestivos de isquemia o mediciones elevadas de TnT-us se confirmaba el diagnóstico de SCA y se lo trataba en consecuencia, quedando de esta forma excluido del presente estudio.

MATERIALES

Las mediciones de TnT-us se hicieron en un autoanalizador Cobas e411® mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia de 4ta generación, con los reactivos y calibradores específicos para dicho analizador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis descriptivo constó del cálculo de media, mediana, desviación estándar, valores mínimos y máximos y percentiles del 90%, 95% y 99%. Se empleó el test de Wilcoxon (Mann-Whitney) para la comparación entre dos subgrupos. Valores de probabilidad menores a 0,05 ($p < 0,05$) fueron considerados significativos. Dichos análisis fueron realizados mediante el uso de software Infostat versión 2013.

RESULTADOS

Los datos resultantes de la estadística descriptiva tanto de la población general como los subgrupos se encuentran especificados en las Tablas 1 y 2. De los 962 pacientes incluidos en este estudio el 25,36% (243) eran de sexo femenino y el 74,72% (719) de sexo masculino. El promedio de edad de todos los individuos fue de 61 años \pm 17 años con un mínimo de 16 años y un máximo de 95 años. La TnT-us fue detectada en el 32,33% (311) de todos los pacientes incluidos en este estudio.

Los pacientes llamados sanos fueron 92, con una edad promedio de 39 años (DE 11), el 25% de sexo femenino. La TnT-us fue detectable en 6,52% de los pacientes con un mínimo de 5 ng/l y un máximo de 23,05 ng/l (DE 3,54) y el P99th de 23,05. El subgrupo de pacientes con mayor porcentaje de TnT-us detectable (73%) fue el de insuficiencia renal crónica con 45 pacientes en total, 8,89% de sexo femenino; el valor mínimo de TnT-us fue de 5 con un máximo de 46,5 (DE 12,46) y el P99th de 46,5.

Cuando se categorizó a los pacientes según sus factores de riesgo en subgrupos, la TnT-us fue detectada en el 6,52% del grupo de los pacientes sanos, en el 55,93% de los mayores a 70 años, en el 45,65% de los diabéticos, en el 73,33% de los pacientes con insuficiencia renal crónica, en el 47,11% de los pacientes

Tabla 1. Estadística descriptiva de las poblaciones.

	N	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo	IC (90,95,99)	Error estándar	P90th P95th P99th
Sanos	92	6.68	5.0	3.54	5	23.05	6.065-7.293 5.946-7.413 5.708-7.651	0.369	10.1 14.6 23.05
>70 años	295	15.994	14.2	8.52	5	42.0	15.175-16.812 15.017-16.970 14.707-17.280	0.496	28.8 35.0 41.5
DBT	138	14.004	12.1	8.182	5	40.2	12.850-15.157 12.626-15.381 12.184-15.823	0.696	25.8 35.0 38.5
IRC	45	21.460	17.2	12.465	5	46.5	18.338-24.582 17.715-25.205 16.457-26.463	1.858	42.4 44.9 46.5
CI	121	15.611	12.4	9.218	5	42.4	14.222-17.000 13.952-17.270 13.417-17.804	0.838	28.5 30.5 42.0
HTA	511	13.142	11.1	7.871	5	40.0	12.569-13.716 12.458-13.827 12.242-14.043	0.348	24.9 30.1 37.6

N: cantidad de pacientes. DS: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; p90th: percentilo 90; p95th: percentilo 95; p99th: percentilo 99; DBT: diabéticos IRC: insuficiencia renal crónica; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico; DLP: dislipidemia.

con cardiopatía isquémica, en el 39,92% de los pacientes con hipertensión arterial, en el 47,54 % de los pacientes con síndrome metabólico y en el 36,93% de los pacientes con dislipidemia (Tabla 2 y Fig 1).

Cuando se comparó la variable TnT-us del grupo de la población sana con cada uno de los grupos con factores de riesgo a través del test de Wilcoxon (las mediciones de TnT-us no tienen distribución normal), se encontraron diferencias muy significativas estadísticamente ($p < 0.0001$). Esto demostró que los valores de TnT-us de cada uno de los grupos con factores de riesgo fue significativamente mayor comparado al grupo de los pacientes sanos (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de la variable TnT-us entre grupos patológicos vs. grupo sano.

GRUPO	SANOS	>70 AÑOS	DBT	IRC	CI	HTA
N	92	295	138	45	121	511
MEDIA	61, 72	15,99	14	21,46	15,61	13,14
MEDIANA	5	14,2	12,1	17,2	12,4	11,1
DE	3,43	8,52	8,18	12,47	9,22	7,87
p-BILATERAL		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

El valor de p-bilateral es en comparación de cada grupo patológico comparado al grupo sano.

DISCUSIÓN

Los síndromes coronarios agudos son la principal causa de muerte en el mundo (6), en nuestro país las estadísticas vitales de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de la Nación desde el año 2001 también señala a las enfermedades cardiovasculares como una de las más frecuentes causas de muerte en el país (7). Por otro lado, el sobrediagnóstico de cardiopatía isquémica aguda implica un excesivo gasto para el sistema de salud, por lo que el uso de valores de referencias de TnT-us basados en nuestra población nos parece crucial y puede ayudar a cumplir con el objetivo de incluir pacientes con cardiopatía isquémica aguda y diferenciarlos de aquellos que no la poseen y son solo falsos positivos.

El diagnóstico del IAM se basa en la combinación de síntomas clínicos, alteraciones del ECG y aumento de los valores de los biomarcadores. El 5-10% de los pacientes que acuden a las salas de emergencias son evaluados para descartar SCA (8), y dado que sólo una minoría tiene cambios del ECG característicos, los biomarcadores cardíacos juegan un papel muy importante en el diagnóstico final. Desde el año 2000 se ha recomendado el uso de la Tnc como el biomarcador para la evaluación de los pacientes con posible diagnóstico de IAM (9). La determinación de TnT es el análisis de elección en los servicios de emergencias para la detección de SCA y el método llamado TnT-us permite una detección más temprana y más precisa de los mismos (10).

Los valores de corte recomendados para el diagnóstico de IAM son el límite superior de referencia (LSR), o sea, el percentil 99 (11). Dada la importancia de este hallazgo es fundamental una correcta determinación de dicho percentil. Para ello es necesaria una adecuada estandarización de las características de la población de referencia.

Tabla 2. Datos estadísticos descriptivos de la población en estudio.

	TODOS	SANOS	>70 AÑOS	DBT	IRC	CI	HTA	DLP
N	962	92	295	138	45	121	511	306
Edad promedio, (de)	61 (17)	39 (11)	79 (6)	67 (11)	72 (11)	68 (12)	67 (14)	66 (13)
Femeninos, %	25,36	25,00	32,88	21,74	8,89	14,88	28,38	25,49
Obesos, %	57,80	0,00	56,95	81,88	84,44	61,98	66,14	72,88
Hipertensos, %	56,96	0,00	79,66	80,43	84,44	76,86	100,00	75,16
Diabéticos, %	14,34	0,00	18,64	100,00	33,33	28,10	21,72	26,14
Dislipémicos, %	31,81	0,00	42,03	57,25	55,56	57,02	44,62	100,00
Tabaquismo, %	38,98	0,00	64,40	44,93	46,67	61,16	43,64	49,67
Cardiopatía isquémica, %	35,03	0,00	54,57	40,58	55,56	100,00	45,60	41,83
Troponina T detectable, %	32,33	6,52	55,93	45,65	73,33	47,11	39,92	36,93

DBT: diabéticos; IRC: insuficiencia renal crónica; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipémicos; DE: desviación estándar.

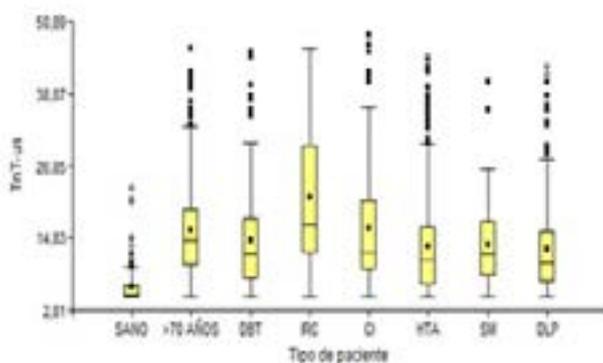


Figura 1. Distribución de TnT-us según poblaciones del estudio. La caja indica los percentiles del 25% y 75%. La línea corresponde al valor mediano y el punto al promedio. Las patillas incluyen valores entre los percentiles 5% y 95%. Los puntos por encima de la caja corresponden a valores que superan el percentil del 95%.

Actualmente no hay recomendaciones universales sobre la forma de seleccionar a los sujetos de referencia. La mayor parte de las poblaciones de referencia incluyen muestras formadas por individuos jóvenes y sanos, como los donantes de sangre o de exámenes pre laborales. Algunos autores recomiendan la inclusión de individuos equiparables en cuanto a edad y sexo a la población que acude al servicio de emergencias (11). Extrapolar datos de otras poblaciones puede hacernos incurrir en un error diagnóstico. Es por ello que decidimos hacer nuestro estudio y conocer si el valor de corte 14 ng/L del test reactivo Elecsys Troponin T Roche Diagnostics sugerido por el fabricante de nuestra

población. En este contexto, demostramos que el valor de corte obtenido a partir de nuestro grupo denominado pacientes sanos fue de 23,05ng/L, lo cual es significativamente mayor a lo recomendado por el fabricante. Con lo cual, el uso de este valor podría permitir excluir a falsos positivos que pudieran estar ubicados entre los valores 14 y 23,05.

En este trabajo, el 32,3% de la población general presentó valores detectables de TnT-us pero según la bibliografía más del 50% de los pacientes que consultan por dolor torácico presenta concentraciones elevadas, éstas pueden ser crónicas o agudas, y son muy habituales en la práctica diaria. Sin embargo, la mayoría de ellos no presenta un IAM tipo 1 (12), de forma característica esta elevación se mantiene estable sin ulteriores aumentos o disminuciones (13). Enfermedades crónicas como insuficiencia renal, diabetes, cardiopatía isquémica previa, aterosclerosis coronaria estable, comúnmente se presentan con valores por encima del valor de corte de TnT-us. Incluso condiciones biológicas como el sexo o la edad presentan valores con características particulares (14). En el presente estudio se determinaron los valores de referencia para cada grupo de riesgo (en pacientes con insuficiencia renal crónica 46,5 ng/L, en pacientes diabéticos 38,5 ng/L, en pacientes con cardiopatía isquémica previa 42,0 ng/L), observándose una mayor elevación de TnT-us en pacientes con IRC.

Es habitual observar valores elevados de TnT-us en pacientes mayores de 70 años, sin que necesariamente estén cursando un evento coronario agudo. Se desconoce si este aumento en el valor de TnT-us con la edad es fisiológico o traduce procesos patológicos subclínicos (deterioro del miocardio y/o de

la función renal, etc.) (15). En nuestra población de pacientes mayores de 70 años se obtuvo un valor de TnT-us de 41,5 ng/L. El hallazgo de un valor de TnT-us por encima de los valores considerados normales ha sido descrito por otros autores, incluso algunos proponen ajustar el valor de TnT-us a la edad (16).

Incrementos de TnT-us pueden no ser debidos a IAM, pero los pacientes que los presentan tienen un riesgo elevado de complicaciones a corto y largo plazo tengan o no enfermedad cardíaca; debe identificarse la causa de los incrementos y, si es posible, tratarla específicamente. Un estudio que incluyó 3300 pacientes con dolor precordial encontró que más de 2/3 de los pacientes con TnT-us elevada se debían a causas no cardíacas; pero estos pacientes tenían una mayor mortalidad al año (17).

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de un estudio observacional, de cohorte temporal y de un solo centro donde existen numerosos factores de confusión que pudieran estar operando. Estos hechos que podrían implicar la posibilidad de error de año calendario (calendar year-bias) y la limitación en la validación externa de los resultados. Además los pacientes considerados sanos fueron seleccionados por no presentar antecedentes de patologías clínicas pre-existentes conocidas o por no estar medicados para patologías cardíacas, pero no se realizaron estudios cardiovasculares de rutina para descartar patologías existentes pero aún silentes o no detectadas.

En conclusión adecuar los valores de referencia de un biomarcador como la TnT-us a la población en estudio aumenta la especificidad en el diagnóstico y permite evitar errores derivados de la extrapolación de datos desde estudios confeccionados con poblaciones distintas. En lo que respecta al paciente evita someterlos a estudios posteriores, cuando los mismos no son necesarios, incluso largas esperas en las salas de emergencias, y desde el punto de vista institucional impacta directamente en el manejo de los recursos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael J. Conrad and Petr Jarolim. Cardiac Troponins and Highsensitivity Cardiac Troponin assays. *Clin Lab Med* 34 (2014) 59–73.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *EurHeart J* 2012; 33:2551–67.
3. Allan S. Jaffe y Jordi Ordonez-Llanos. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev EspCardiol*. 2013; 66(9):687–691.
4. Franzini M, Lorenzoni V, Masotti S, Prontera C, Chiappino D, Della Latta D, Daves M, Deluggi I, Zuin M, Ferrigno L, Mele A, Marcucci F, Caserta CA, Surace P, Messineo A, Turchetti G, Passino C, Emdin M, Clerico A. The calculation of the cardiac troponin T 99th percentile of the reference population is affected by age, gender, and population selection: A multicenter study in Italy. *ClinicaChimicaActa. IFCC*. 2015; 438: 376–81.
5. Inserto de troponina T ultrasensible. Cobas-Roche diagnostics. 2011-02 V5 (español).
6. Nawar EW, Niska RW, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 Emergency Department Summary: advance data from vital and health statistics. *Centers Dis Control Prev* 2007; 386:1–32.
7. Ministerio de Salud y Acción Social de la República Argentina, Secretaria de Salud. Programa Nacional de Estadística de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Años 2001-2014.
8. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2015; 350:h15.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012; 126:2020–35.
10. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:868–77.
11. Allan S. Jaffe y Jordi Ordonez-Llanos. High-sensitivity cardiac troponin: from theory to clinical practice. *Rev EspCardiol*. 2013; 66(9):687–691.
12. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *EurHeart J*. 2011; 32:404–11.
13. Aitor Alquézar Arbé, Miguel Santaló Bel, Alessandro Sionis. Interpretación clínica de la determinación de troponina T de elevada sensibilidad. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145(6):258–263.
14. Vafaie M, Biener M, Mueller M, Schnabel PA, André F, Steen H, Zorn M, Schueler M, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Analytically false or true positive elevations of high sensitivity cardiac troponin: a systematic approach. *Heart* 2014; 100:508–514.
15. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010; 31:2197–204.
16. Nils Kuster, Karine Monnier, Gregory Baptista, Anne-Marie Dupuy, Stéphanie Badiou, Anne-Sophie Bargnoux, Claude Jeandel, Jean-Paul Cristol. Estimation of age- and comorbidities-adjusted percentiles of high-sensitivity cardiac troponin T levels in the elderly. *ClinChem Lab Med* 2015; 53(5): 691–698.
17. Katus HA, Searle J and Glannitis E. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care? *Conf Pap Med* 2013; 2013: 162831.

Variabilidad en los programas de formación de residencias en Medicina Familiar y General de la ciudad de Córdoba Argentina

María Gabriela Peona (1), Hugo José Palmieri (1)

(1) Servicio de Medicina Familiar, Hospital Privado de Córdoba, Argentina

RESUMEN

Objetivos: Analizar la existencia de condiciones para el desarrollo de un programa de formación en Medicina Familiar y General y definir los aspectos generales de la práctica asistencial y actividad docente. Evaluar cuáles son los aspectos que generan divergencias y convergencias. **Materiales y métodos:** Se desarrolló un cuestionario guía con elementos de relevancia para la evaluación de programas de formación en Medicina Familiar y General que fueron completados por referentes docentes de las diferentes residencias de la ciudad de Córdoba. Se incluyeron 6 programas. **Resultados:** existen algunas divergencias en la práctica asistencial y docente de importancia como la permanencia prolongada de actividades en internación de algunos programas y su variabilidad en horas asistenciales y docentes. En cuanto a la realización de guardias el número es homogéneo y la carga horaria predominante es de 24hs. Todos los programas cuentan con una actividad docente planificada y organizada, cuya dedicación horaria es variable con una fuerte presencia de especialistas en Medicina Familiar y General en la mayoría de las residencias. Se identificaron carencias con respecto a las estrategias docentes en las áreas de formación de perfil profesional en investigación científica cuantitativa y cualitativa y en el desarrollo de un abordaje epidemiológico con utilización de la medicina basada en la evidencia. Se utilizan diferentes estrategias de evaluación. **Conclusión:** Existe la necesidad de establecer un punto de partida común con el fin de unificar las competencias esenciales, los ámbitos de la práctica asistencial y los contenidos docentes unificados, para luego realizar las adecuaciones pertinentes al contexto de cada centro formador.

Palabras clave: educación médica, Medicina Familiar; Evaluación

ABSTRACT

Objectives: To analyze the existence of conditions for the development of a training program in Family and General Medicine and to define the general aspects of the practice of care and teaching activity. Evaluate which are the aspects that generate divergences and convergences. **Materials and methods:** A questionnaire was developed with relevant elements for the evaluation of training programs in Family and General Medicine that were completed by teachers of the different residences of the city of Córdoba. Six programs were included. **Results:** There are some divergences in the practice of care and teaching of importance such as the prolonged stay of activities in hospitalization of some programs and their variability in care hours and teachers. As for the execution of guards the number is homogeneous and the prevailing time load is 24 hours. All the programs have a planned and organized teaching activity, whose time dedication is variable with a strong presence of specialists in Family and General Medicine in the majority of the residences. We identified shortcomings with respect to teaching strategies in the areas of professional profile formation in quantitative and qualitative scientific research and in the development of an epidemiological approach using evidence based medicine. Different evaluation strategies are used. **Conclusion:** There is a need to establish a common starting point in order to unify the essential competences, the areas of care practice and unified teaching contents, and then make the adjustments appropriate to the context of each training center.

Key words: Medical education, Family and General Medicine; Evaluation

INTRODUCCIÓN

La Medicina Familiar y General (MFyG) es una especialidad amplia y compleja con elementos propios que definen su disciplina y que, para poder ejercerla, requiere de una formación específica y actualización permanente. Las habilidades y competencias del médico de familia (MF) (1,2) que se proponen son: el manejo de patologías agudas y crónicas con una gestión acorde, atención centrada en la persona, utilización de capacidades específicas para la solución de problemas (epidemiología, medicina basada en la evidencia, estadística),

Recibido 02/09/2016 - Aceptado 14/12/2016

CORRESPONDENCIA:

María Gabriela Peona
Servicio de Medicina Familiar
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346 CP x5016KEH, Córdoba
Te:
Correo electrónico: gabipeona@hotmail.com

abordaje integral en los diferentes grupos etarios, orientación comunitaria, enfoque global (modelo biopsicosocial), formación docente continua e investigación (3).

De lo expuesto anteriormente surge la necesidad del desarrollo de entrenamientos (residencias) para lograr la correcta formación de profesionales en este campo médico, sostenidas en estrategias docentes acordes a tal fin. A lo largo de los años han surgido diversos programas de residencias en diferentes ámbitos con características propias vinculadas al contexto de desempeño, sin poder contar en la actualidad, con información actualizada sobre todos los programas e instituciones de la ciudad de Córdoba.

La propuesta de este trabajo es reconocer los programas actuales que se desarrollan en diferentes instituciones de la ciudad de Córdoba, realizar una descripción de los mismos, y dilucidar si se encuentran orientados hacia el perfil de competencias que debe adquirir el futuro MF para poder plantear cambios tendientes a mejorar la educación y el prestigio de la MFyG.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la existencia de condiciones para el desarrollo de un programa de formación en MFyG y establecer los aspectos generales de la práctica asistencial y la actividad docente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Definir los aspectos que generan divergencias y convergencias entre los diferentes programas.

Describir la existencia de estrategias docentes para el abordaje en las diferentes áreas de la MFyG y sus formas de evaluación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: se realizó un estudio cualitativo.

Metodología y recolección de datos: se desarrolló un cuestionario guía con elementos de relevancia para la evaluación de programas de formación de residencias en MFyG tomando como referencia instrumentos previamente utilizados en estudios publicados en nuestro país (4,5), el Marco de Referencia para la Formación en Residencias Médicas (6), y bibliografía de referencia internacional (1,2,7) especializada. El cuestionario constaba de cuatro incisos principales y el desarrollo correspondiente de preguntas diseñadas a los fines de discriminar diversas variables.

En el inciso correspondiente a información general sobre el programa formativo se analizaron las siguientes variables:

- Antigüedad del programa y años de duración del mismo.
- Vacantes disponibles, límites en el cupo de ingreso y número de médicos ingresantes.
- Existencia de acreditación por Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU) de dicho programa.
- Existencia de estructura docente activa (conformación del equipo docente).
- Ámbito de formación durante el entrenamiento de residencia (público o privado).

- Remuneración económica mensual. Rangos posibles de remuneraciones de ser existente.

En el inciso sobre desempeño de la actividad práctica asistencial las variables incluidas fueron horas diarias en actividades estrictamente asistenciales (no guardias), contextos en los que se desempeña el residente y ocupa su mayor tiempo (hospitalario internación, hospitalario consultorios, centros ambulatorios de Atención Primaria de la Salud – APS-, comunidad trabajo de campo), número de guardias por mes, existencia de guardias de 24hs y contexto en el que son desempeñadas las mismas (hospitalario guardia de emergencias, hospitalario consultorios, centros de atención ambulatorios de APS, guardias salud del niño, guardias salud de la mujer), realización de rotaciones con servicios de otras especialidades.

El inciso de desempeño de la actividad docente teórica y evaluación se organizó con las siguientes variables: horas semanales promedio que desempeña el residente en actividades docentes teóricas y bajo que supervisión se encuentran las mismas, existencia de un programa de actividad docente anual planificado y evaluación a residentes con diferentes modalidades (múltiple opción, evaluación oral, ensayos escritos, resolución de casos-problema, evaluación de prácticas estructuradas, evaluación de desempeño clínico, informes de rotación).

En el inciso sobre las estrategias docentes teóricas o prácticas para lograr competencias en áreas específicas de la MFyG, se analizaron diversas variables. De acuerdo a la percepción del encuestado se debía indicar si consideraba que las estrategias docentes para lograr las competencias eran ausentes (como peor resultado), deficitarias, insuficientes o suficientes (como mejor resultado). Las variables analizadas fueron:

- Manejo simultáneo de múltiples problemas de salud (patologías agudas y crónicas).
- Gestión en APS (gestionar el contacto inicial con los pacientes ocupándose de problemas no seleccionados. Coordinar la atención con otros profesionales).
- Abordaje de diferentes grupos poblacionales (niños, adolescentes, adultos, adultos mayores).
- Abordaje integral (promoción y prevención en salud).
- Utilización del modelo biopsicosocial (enfoque global).
- Atención centrada en la persona (ocuparse de los problemas de los pacientes teniendo en cuenta el contexto y circunstancias en las que se presentan)
- Capacidades específicas para la solución de problemas, mediante un abordaje epidemiológico (relacionar los procesos específicos de toma de decisiones con la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en la comunidad), y medicina basada en la evidencia (utilizar la mejor evidencia disponible para la toma de decisiones en respuesta a nuestras preguntas clínicas).
- Orientación comunitaria (diagnóstico comunitario, determinantes sociales).
- Formación en docencia e investigación cualitativa y cuantitativa.

Se organizaron reuniones informativas entre los meses de enero y marzo de 2016 con distintos referentes (instructor docente, coordinador de residencia, director del programa) de cada uno de los programas de formación de residencias en MFyG de la ciudad de Córdoba y mediante una entrevista estructurada

de una duración menor a 1 hora, se completaron de forma anónima y confidencial los cuestionarios previamente elaborados. Se completaron 6 entrevistas en total y sólo los médicos investigadores tenían acceso a la base de datos generada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Fueron incluidos los programas de residencia en MFyG de ámbitos públicos y privados que se desarrollan en la ciudad de Córdoba. Teniendo conocimiento de la existencia de una entidad formativa, con más de 30 años de experiencia, se decidió incluir una residencia fuera de la ciudad de Córdoba ubicada en una localidad cercana pero dentro de la provincia. No existen criterios de exclusión.

Los datos fueron procesados durante los meses de abril y mayo de 2016 mediante el programa Excel de Microsoft 2010.

RESULTADOS

Fueron analizados en total 6 programas de residencias. Teniendo en cuenta la antigüedad de los mismos la distribución fue heterogénea mostrando por un lado 2 programas con una antigüedad superior a 20 años, 2 menores a 10 y el resto entre 10 y 20 años. Respecto a la duración en años de los programas, 5 de 6 son de 3 años, y sólo 1 programa de 4 años, perteneciendo 2 a un ámbito privado y el resto al público (Tabla 1).

La mayoría de los programas (5 de 6) cuentan con una estructura docente activa pero solo 2 están acreditados por CONEAU. La totalidad de los programas posee un cupo máximo de ingresantes por año y son remunerados económicamente de forma variable, siendo el monto más frecuente entre 10.000 y 15.000 pesos argentinos, el otorgado en 3 de los mismos, y menor a 10.000 pesos en 2.

En cuanto al desempeño estrictamente asistencial, sin tener en cuenta la actividad en guardia ni académica, los

residentes permanecen entre 5 y 8 hs diarias en sus funciones en 4 de los programas, el resto desarrolla este tipo de tarea por menos de 5 hs diarias. Esta actividad se desempeña en diferentes contextos: la gran mayoría (5 de 6 programas), realiza actividad en contexto hospitalario internación, la totalidad se desempeña en consultorios hospitalarios, y solo un programa no contempla la estancia en centros ambulatorios de APS de forma regular. En cuatro de los programas se realizan actividades comunitarias en terreno. A pesar de que todos los programas de formación contemplan diferentes contextos de asistencialismo, el desempeño es muy heterogéneo: en 2 programas el contexto hospitalario internación es el que predomina, en otros 2 son los consultorios hospitalarios y el resto en centros de atención ambulatorios de APS.

En cuanto a la variable guardias por mes, en todos los programas se registran entre 6 y 8 guardias y en 4 de ellos persisten las guardias con duración de 24 hs. El contexto predominante de las mismas es la guardia de emergencias, y en 2 programas no está contemplada la realización de guardias de salud de la mujer y en 3 el residente de medicina familiar se desempeña en guardias de internado.

En todas las residencias se desempeñan rotaciones por otras especialidades (Tabla 2).

Profundizando en la actividad docente teórica, en todas las residencias existe una planificación docente anual, las actividades docentes están a cargo de MF, otros especialistas, y los residentes son evaluados de forma sistemática. En 4 de los programas los residentes participan de forma activa de la organización de las actividades. En cuanto a la carga horaria, en 4 de 6 programas contemplan actividades variadas con una duración de más de 5 hs por semana y 2, entre 3 y 5 hs. Aunque todos los programas utilizan métodos de evaluación de forma sistemática las modalidades son variables como se refleja en la Tabla 3.

Al valorar las estrategias docentes para lograr las competencias en las diferentes áreas específicas de la MFyG los resultados muestran similitudes y divergencias. Teniendo en cuenta las competencias de manejar de forma simultánea múltiples problemas de salud ya sean agudos o crónicos, en diversos

Tabla 1. Información general sobre los programas formativos

Programa	Antigüedad del programa	Años de formación	Vacantes por año	Acredit. CONEAU	Estructura docente	Ámbito de formación	Remuneración económica
1	< 10 Años	4	Con límites n°2	No	Si	Privado	\$10.000 y \$15.000
2	10 y 20 Años	3	Con límites n°6	Si	Si	Público	>\$15.000
3	>20 Años	3	Con límites n°5	No	Si	Público	\$10.000 y \$15.000
4	>20 Años	3	Con límites n°6	No	Si	Público	<\$10.000
5	10 y 20 Años	3	Con límites n°4	Si	No	Privado	<\$10.000
6	< 10 Años	3	Con límites n°2	No	Si	Privado	\$ 10.000 y \$15.000

Tabla 2. Desempeño de la actividad práctica asistencial

Programa	HI	HC	CA o APS	Comunidad	Guardias	Guardias de 24	Rotaciones
1	Sí	Sí	No	No	4 - 6	Sí 1	Sí
2	No	Sí	Sí	Sí	4 - 6	No	Sí
3	Sí	Sí	Sí	Sí	4 - 6	Sí 6	Sí
4	Sí	Sí	Sí	Sí	4 - 6	No	Sí
5	Sí	Sí	Sí	Sí	4 - 6	Sí 6	Sí
6	Sí	Sí	Sí	No	4 - 6	Sí 6	Sí

grupos poblacionales (niño, adolescente, mujer, adulto y adulto mayor) de forma integral (promoción y prevención) bajo el modelo de atención biopsicosocial, las respuestas fueron concordantes en que en 4 de los 6 programas las estrategias eran suficientes y en 2 insuficientes. Resultados positivos se mostraron en la variable atención centrada en la persona ya que 5 de los 6 programas consideraron las estrategias como suficientes.

Divergencias de resultados se mostraron con respecto al desarrollo de un abordaje epidemiológico y de la utilización de la medicina basada en la evidencia ya que 3 consideran a las estrategias como suficientes pero 2 insuficientes y 1 deficitaria.

Recursos docentes divididos se encontraron en la gestión en APS ya que en la mitad fueron suficientes y las otras insuficientes.

Los recursos docentes para una atención comunitaria también fueron contrapuestos. Un programa consideró estrategias deficitarias, 1 insuficientes pero en las 4 restantes, suficientes.

En lo que refiere a las estrategias para adquirir un perfil profesional de formación y docencia continua con capacidades para la investigación cuantitativa y cualitativa se demostraron algunas debilidades. En 4 de las 6 residencias fueron insuficientes, en 1 deficitarias y en la restante fue considerada como suficientes.

DISCUSIÓN

Respecto de los resultados obtenidos y su relación con lo publicado previamente. El ambiente natural de la práctica del MF es el primer nivel de atención, ya sea en centros de salud, consultorios de atención ambulatoria, hospital rural u otras instituciones de formación en ciencias de la salud (6) y normalmente es el primer punto de contacto con el sistema de atención sanitaria, pues proporciona acceso abierto e ilimitado a sus usuarios

y se ocupa de todos los problemas de salud (2). Respecto de los datos analizados, en 2 de los programas el contexto hospitalario internación es el que predomina. Si bien la discusión sobre la reformulación de los modelos asistenciales es todavía reciente y con pocos ejemplos de aplicación práctica, es importante remarcar que la formación centrada en el hospital está lejos de la propuesta del perfil de MF, que incluye atención ambulatoria y en domicilio, así como tareas comunitarias, entre otras competencias para las cuales el hospital no constituye un escenario óptimo para su desarrollo (4).

Siguiendo con algunas características de la práctica asistencial, se propone que el residente en relación a su actividad en guardias permanezca preferentemente 12 hs con un descanso efectivo posterior mínimo de 6 hs corridas (6). Por el contrario en 4 de los programas evaluados persisten las guardias de 24 hs en número de 6 al mes en 3 de los mismos (Tabla 2).

Datos alentadores se mostraron en relación a la actividad académica ya que todos los programas cuentan con una actividad docente planificada y organizada, cuya dedicación horaria es variable con una fuerte presencia de especialistas en MFyG en la mayoría de las residencias. Debe revisarse no sólo si son MF u otros especialistas los que forman, sino la efectividad clínica de estos médicos-docentes participantes en estos programas, ya que, mejores docentes deberían traducirse en una mejor posibilidad de aprendizaje durante su entrenamiento (8). Por otro lado es necesario tener en cuenta cuáles son los aprendizajes esperables que se produzcan al final del período formativo y aquellos que le serán de utilidad para el resto de su vida laboral (2).

En este sentido, el proceso de evaluación es importante porque forma parte del proceso de aprendizaje que permite poner de manifiesto los avances del residente y su adquisición de conocimientos mínimos requeridos. Además es una forma de valorar la efectividad de la enseñanza ofrecida e identificar las debilidades de los programas docentes. La evaluación del desempeño de los residentes es un elemento central de la formación que requiere ser pensada y desarrollada en concordancia con la propuesta formativa, e implica incorporar distintas y variadas instancias de evaluación a fin de aumentar su confiabilidad y disminuir los sesgos personales (6). Dichos procesos son realizados en los programas formativos a la luz de los datos obtenidos en la Tabla 3 y en la mayoría de los programas hay instrumentos que permiten evaluar las diversas características del aprendizaje (7), es decir, lo que el futuro MF sabe (recuerda), cómo sabe (integra), demuestra cómo (es capaz de hacer), y hace (lo hace en su práctica cotidiana).

Hay 11 características que definen la disciplina de la MFyG que se expresan directamente en 6 competencias centrales (esenciales); capacidades que todo especialista debería dominar independientemente del sistema de atención sanitaria en el que ejerzan (2,3). Una de estas características esenciales es la relacionada a los aspectos científicos de la especialidad, adoptando en la práctica médica un enfoque crítico y basado en la investigación. En contraposición a las competencias sugeridas en la literatura, se destaca en los datos obtenidos una marcada debilidad en lo que refiere a las estrategias docentes para adquirir un perfil profesional de formación y docencia continua, con capacidades para la investigación cuantitativa y cualitativa, ya

que en 4 de las 6 residencias fueron insuficientes y en 1 deficitarias.

Respecto de las debilidades y las fortalezas de nuestro diseño. Con respecto a las debilidades de nuestro trabajo parece relevante remarcar que el cuestionario guía utilizado en la entrevista estructurada por más que haya sido completado de forma anónima y confidencial fue realizado por un referente docente de la residencia y no por un residente. De esta forma la información recabada podría presentar sesgos en las respuestas. También es de importancia la ausencia de programas formativos del resto de la provincia de Córdoba o de Argentina.

Con respecto a las fortalezas, es importante remarcar la ausencia de trabajos previos en relación a las propuestas académicas curriculares en MFyG de Córdoba y la utilización de instrumentos previamente utilizados en estudios publicados en nuestro país (4,5), el Marco de Referencia para la Formación en Residencias Médicas que aporta solidez a los resultados (6).

Tabla 3. Estrategias de evaluación implementadas

Pro-grama	Múl-tiple opción	Evalua-ción oral	Ensayos escritos	Resolu-ción de proble-mas	Prác-ticas estruc-turadas	Desem-peño clínico	Informe de rota-ción
1	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí
2	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
3	No	No	No	Sí	Sí	No	No
4	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
5	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
6	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí

CONCLUSIÓN

Las residencias en MFyG de la ciudad de Córdoba cuentan con características básicas que les permiten a los participantes desarrollarse en un ámbito de formación académico adecuado. Sin embargo, existen algunas divergencias en la práctica asistencial y docente de importancia como la permanencia prolongada de actividades en internación de algunos programas y su variabilidad en horas asistenciales. En cuanto a la realización de guardias el número es homogéneo y la carga horaria predominante es de 24hs.

Todos los programas cuentan con una actividad docente planificada y organizada, cuya dedicación horaria es variable con una fuerte presencia de especialistas en MFyG en la mayoría de las residencias.

Se identificaron carencias con respecto a las estrategias en las áreas de formación de un perfil profesional en investigación científica cuantitativa y cualitativa y en el desarrollo de un abordaje epidemiológico con utilización de la medicina basada en la evidencia. Se utilizan diferentes estrategias de evaluación teniendo en cuenta las características propias del aprendizaje en la mayoría de los programas.

Nuevos estudios son requeridos para evaluar la calidad en los procesos de enseñanza detallados en nuestro trabajo.

A partir de los datos obtenidos, se concluye la necesidad de establecer como punto de partida el Marco de Referencia para la Formación en Residencias Médicas de la Especialidad de Medicina Familiar y General del Ministerio de Salud de la Nación (6) con el fin de unificar las competencias esenciales, los ámbitos de la práctica asistencial y los contenidos docentes unificados, para luego realizar las adecuaciones pertinentes al contexto de cada centro formador.

BIBLIOGRAFÍA

- Casado Vicente V, Planes A, Thomas V, Vázquez JR. La Medicina de Familia y Comunitaria. Valores profesionales y perfil profesional del médico de familia. En Casado Vicente, V editora. Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria. Vol I. 2º edición. Barcelona. Panamericana; 2012. p. 3-29.
- WONCA Europe. La Definición Europea de Medicina General/ Medicina de Familia. Documentos semFYC [Documento en Internet] 2007. Número 23. Disponible en: <http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/Wonca%20definicion%20spanish%20version.pdf>
- Martín Zurro, A. Atención Primaria de la Salud. En Martín Zurro, A, Cano Pérez, JF editores. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. Volumen I, 6º edición. Barcelona: Elsevier;2008. p3-18.
- Silberman P, Godoy AC, González Calbano A, Perrotta A. Censo 2013 de Residencias de Medicina Familiar y General de la República Argentina. Archivos de Medicina Familiar y General. 2013;10(2):15-22.
- Vallese MC, Roa R. Primer Censo de Residencias de Medicina Familiar y General en la República Argentina. Archivos de Medicina Familiar y General. 2005; 1(2): 25-39.
- Ministerio de Salud de la Nación. Marco de Referencia para la Formación en Residencias Médicas. Especialidad Medicina Familiar y/o General. Buenos Aires, [Documento en Internet]. 2010. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/residencias/images/stories/descargas/acreditaciones/adjuntos/medicina%20general%20y%20familiar%20ok.pdf>
- Galvez Ibañez M, Ruiz Moral R, Ezquerro Lezcano M, Casado Vicente V. Formación y docencia. En Casado Vicente V, editora. Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria. Vol I. 2º ed. Barcelona: Panamericana; 2012. p. 53-90.
- Buchet TL; Edwards FD. Characteristics of Effective Clinical Teachers. Fam Med 2005;37(1):30-5. Disponible en: <http://www.stfm.org/fmhub/fm2005/January/Tamara30.pdf>

Manejo del sangrado por varices esofágicas en pacientes con cirrosis

Adria Carpio (1), Andres Cardenas (1)

(1) Unidad de Endoscopia y Unidad de Hepatología Instituto Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Universitat de Barcelona, España

RESUMEN

Se define la hipertensión portal como el aumento por encima de 5 mmHg del gradiente de presión venoso hepático (GPVH) que consiste en la diferencia de presiones entre la vena porta y las venas suprahepáticas. Hablamos de hipertensión portal clínicamente significativa cuando ésta supera los 10 mmHg la cual se asocia complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática y aparición de várices gastroesofágicas. Pese a que se relaciona habitualmente con la cirrosis, puede verse en ausencia de ella, como son los casos del síndrome de Budd-Chiari o la hipertensión portal idiopática (IPH). El sangrado por várices esofágicas es la consecuencia más temida de la hipertensión portal, con una mortalidad a las 6 semanas del episodio agudo de un 20%. La clave para lograr un buen resultado será la combinación de tratamiento médico y endoscópico, tanto en el episodio agudo como en su prevención y recurrencia. En esta revisión hablaremos del cribado, la prevención primaria, secundaria y tratamiento del sangrado por várices, atendiendo a los últimos cambios en el último foro de especialistas que tuvo lugar en Baveno (Italia) en 2015.

Palabras clave: Várices esofágicas, Hemorragia digestiva alta; TIPS; Terlipresina

ABSTRACT

Portal hypertension is defined as an increase above 5 mmHg in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) consisting of the difference in pressure between the portal vein and suprahepatic veins. Clinically significant portal hypertension is defined when it exceeds 10 mmHg and is associated complications as ascites, hepatic encephalopathy and appearance of gastroesophageal varices. Although it is usually related to cirrhosis, it can be present in the absence of it as in cases of Budd-Chiari syndrome or idiopathic portal

hypertension (HPI). Bleeding from esophageal varices is the most feared consequence of portal hypertension, with a mortality of 20% within 6 weeks of acute episode. The key to achieve a good outcome is the combination of medical and endoscopic treatment, both in the acute episode and in prevention and recurrence of bleeding. In this review, we describe screening, primary prevention, secondary prevention and treatment of variceal bleeding, following recent changes in the last specialist forum in Baveno, Italy, in 2015.

Key words: Esophageal varices, Upper gastrointestinal bleeding, TIPS, telipressin

CRIBADO Y PREVENCIÓN DEL PRIMER EPISODIO DE SANGRADO

El cribado de várices esofágicas se define como la búsqueda activa de várices en pacientes con enfermedad hepática, ya sea compensada o descompensada, con riesgo de desarrollo de estas. Pese al avance de técnicas no invasivas, el cribado de várices esofágicas sigue siendo invasivo en la mayoría de pacientes y se realiza con una endoscopia digestiva alta. La aparición de várices esofágicas está íntimamente relacionada con el aumento del gradiente de presión venoso hepático (GPVH), que consiste en la diferencia de presiones entre la vena cava y las suprahepáticas. Este puede aumentar por causa prehepática, hepática o posthepática.

Se considera hipertensión portal al aumento del GPVH por encima de 5 mmHg y clínicamente significativo cuando este supere los 10 mmHg. Es en este momento cuando hay riesgo de aparición de las complicaciones propias de ella, como la ascitis, la encefalopatía hepática y las várices gastroesofágicas. Por definición, los pacientes sin hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH <10 mmHg) no están en riesgo de desarrollar varices esofágicas y por ello no debe realizarse cribado de estas activamente. La eliminación de la causa de enfermedad hepática (abstinencia enólica, respuesta viral sostenida en hepatopatía por virus, cambio de hábitos en NASH) puede reducir el GPVH, por lo que deberá ser el objetivo final en estos pacientes. No se ha demostrado que el uso de betabloqueantes no selectivos (BBNS) reduzca el riesgo de aparición de várices en esta población por lo que su uso no está recomendado en ellos.

En pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa (HTPCS) pero con una enfermedad hepática compensada, con >150.000 plaquetas y una elasticidad hepática

Recibido 08/12/2016 - Aceptado 14/12/2016

Correspondencia:

Andres Cardenas
Institut de Malalties Digestives i Metabòliques
Hospital Clínic i Provincial - Universitat de Barcelona
Villarroel 170, Esc 3-2
08036 Barcelona, España
Tel: (+34) 93 227 5513
Fax: (+34) 93 227 9850
Email: acardena@clinic.ub.es

realizada por Fibroscan® menor de 20 Kpa, el riesgo de desarrollo de várices es muy bajo y por ello tampoco deberá realizarse cribado activo de estas ni tratamiento con BBNS para evitar su aparición. En el resto de pacientes deberá realizarse cribado activo mediante una endoscopia digestiva alta en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática. Se distinguirá el hallazgo de várices pequeñas, grandes y con/sin signos de riesgo (Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1. Principales clasificaciones de várices esofágicas

Clasificación de Baveno	Clasificación de Beppu
Pequeñas (< 5 mm de tamaño horizontal)	<ul style="list-style-type: none"> F1: várices pequeñas rectas que desaparecen con la insuflación de aire.
Grandes (> 5 mm de tamaño horizontal)	<ul style="list-style-type: none"> F2: várices tortuosas que ocupan menos de un tercio de la luz esofágica y que no desaparecen con la insuflación de aire. F3: várices grandes que ocupan más de un tercio de la luz esofágica y que no desaparecen con la insuflación de aire.



Figura 1. Várices esofágicas grandes, con signos rojos

Según el resultado se actuará de una manera u otra:

1) En pacientes sin várices en los que la causa de su hepatopatía ha sido resuelta y si tienen factores de riesgo deberá repetirse el cribado endoscópico en tres años.

2) En pacientes sin várices, pero en los que la causa de su hepatopatía no ha sido eliminada (enolismo activo, no curación del virus, obesidad u otros factores de riesgo para la NASH) deberá repetirse el cribado endoscópico en dos años.

3) En pacientes compensados con várices pequeñas (<5 mm de diámetro horizontal) en los que la causa de su hepatopatía

ha sido resuelta y sin factores de riesgo deberá repetirse el cribado endoscópico en dos años.

4) En pacientes compensados con várices pequeñas, pero en los que la causa de su hepatopatía no ha sido resuelta deberá repetirse el cribado endoscópico en un año.

5) En pacientes con várices pequeñas, pero con signos de riesgo (puntos rojos) o con enfermedad hepática descompensada (Child-Pugh C) se debe iniciar tratamiento profiláctico primario con BBNS.

6) En pacientes con varices grandes (>5 mm de diámetro horizontal) se deberá iniciar profilaxis primaria, bien sea farmacológica (BBNS) o con ligadura endoscópica (LEB) (Figura 2). El uso de una u otra dependerá de la tolerancia del paciente a los BBNS y de la disponibilidad y experiencia del centro con la LEB.

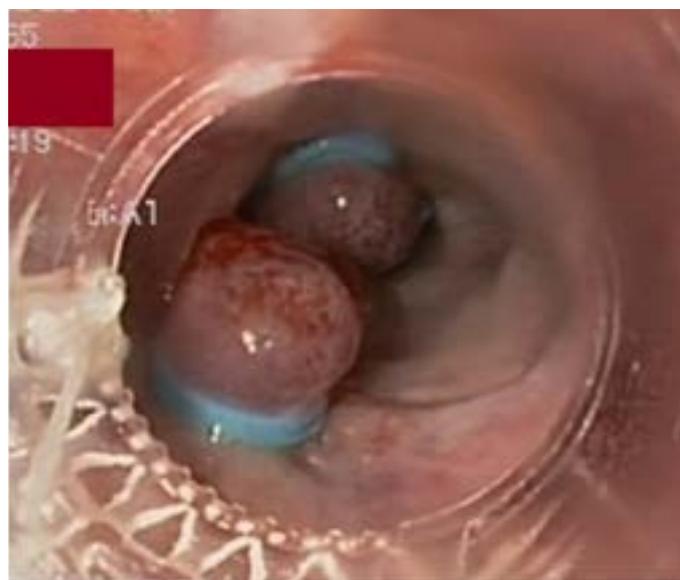


Figura 2. Tratamiento endoscópico con bandas elásticas

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico para la prevención del sangrado por várices consiste en el uso de betabloqueantes no selectivos (BBNS), en concreto el propranolol y el nadolol que han demostrado reducir el GPVH y por tanto reducir la progresión y riesgo de sangrado de las várices. El carvedilol, un alfa-antagonista, ha demostrado reducir de forma más intensa el GPVH, pero no ha sido comparado contra los BBNS en estudios clínicos suficientemente relevantes por lo que su uso no puede recomendarse sobre los demás. Su uso vendrá determinado por la tolerabilidad de sus efectos secundarios, en especial la hipotensión y la bradicardia.

El efecto de los BBNS se puede medir con la reducción del GPVH, considerándolo relevante cuando su uso crónico venga acompañado de una reducción del GPVH o bien >10%, o bien con un descenso por debajo o igual de los 12 mmHg. El efecto relevante tendrá un impacto directo sobre el riesgo de sangrado y la progresión de las várices. Igualmente lo podremos medir con la medición directa del GPVH tras la administración de propranolol endovenoso, tomando en cuenta los mismos criterios mencionados.

En pacientes no respondedores a los BBNS clásicos puede intentarse el tratamiento con carvedilol.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada, en especial los que presentan ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea o insuficiencia renal su uso puede estar contraindicado, debiendo o bien reducir su dosis o bien suspenderlo. En caso de no poder reiniciarlos por persistencia de dichas condiciones, se deberá seguir con la profilaxis primaria endoscópica (LEB).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

La ligadura con bandas endoscópica es un método válido de profilaxis primaria, en especial en pacientes intolerantes a los BBNS. Su uso vendrá determinado por su disponibilidad y la experiencia en el centro. Deberá realizarse periódicamente, dejando de dos a tres semanas para cicatrizar las heridas producidas, hasta lograr la erradicación de estas. Una vez lograda la erradicación habrá que realizar una endoscopia de control a los 3 meses, y si no hay realizar nuevo control a los 6 y 12 meses para confirmar su erradicación.

SANGRADO AGUDO POR VÁRICES ESOFÁGICAS

En ausencia de tratamiento, las várices esofágicas aumentan a un ritmo de un 5%/año hasta su ruptura, produciéndose en ese momento un sangrado digestivo alto por várices. Dicha complicación acarrea una importante mortalidad, bien sea por el shock hipovolémico que se produce, como por la descompensación de la hepatopatía de base asociada al episodio de sangrado. Deberá considerarse que todo sangrado digestivo alto en paciente con hepatopatía crónica será consecuencia de la hipertensión portal hasta que se demuestre lo contrario.

TRATAMIENTO

Dada la alta mortalidad debida tanto al propio shock hipovolémico como a las complicaciones secundarias al episodio de sangrado (en especial infecciosas en forma de traqueo-bronquitis/neumonía, translocación bacteriana con peritonitis bacteriana espontánea e insuficiencia renal), es importante tanto la prevención de éstas como el tratamiento del propio sangrado.

El tratamiento específico del episodio agudo de sangrado será tanto médico con fármacos vasoconstrictores espláncicos como endoscópico. Se deberá iniciar el primero incluso antes que el segundo.

Así pues, habrá que recordar los siguientes puntos en todo paciente en que se sospeche de hemorragia digestiva alta secundaria a la hipertensión portal (Figs. 3 y 4):

- 1) Protección de la vía aérea si hay disminución del nivel de consciencia o vómitos copiosos de sangre roja para evitar broncoaspiraciones y facilitar el tratamiento endoscópico.
- 2) Estabilización hemodinámica del paciente, buscando TAS >100 mmHg para asegurar una perfusión periférica suficiente.
- 3) Uso racional de las transfusiones de hemoderivados, buscando una Hb sérica entre 70 y 80 gr/L. Un estudio comparó el efecto de una política racional de transfusiones (buscando Hb entre 70-80 gr/L) y liberal (Hb >90gr/L), observando que en el

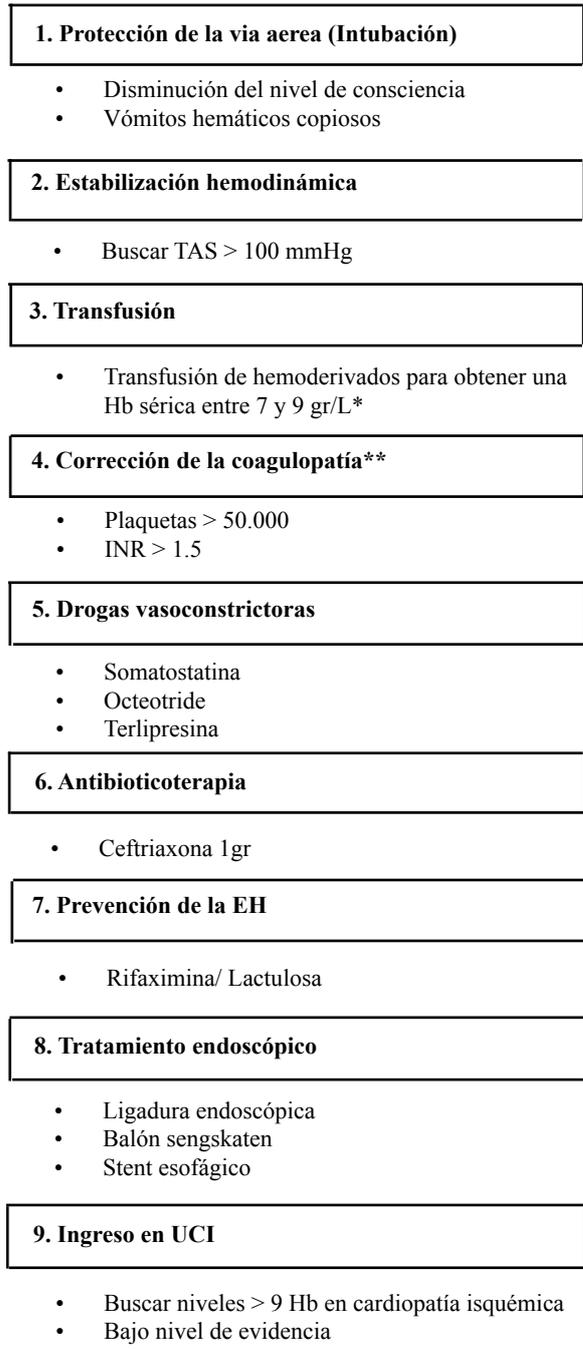


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en sala de urgencias

grupo liberal existía mayor índice de resangrado a los 5 días, probablemente por el efecto paradójico de aumento de presión portal por hipervolemia. No obstante habrá que tener en cuenta las otras comorbilidades del paciente, como la cardiopatía isquémica, para poder definir mejor el objetivo transfusional.

4) El tiempo de protrombina no es una medición efectiva de la coagulopatía del paciente con hepatopatía crónica, dado el desbalance tanto de factores protrombóticos como antitrombóticos en estos pacientes. Atendiendo los datos actuales no se puede realizar una recomendación en cuanto a la corrección de la coagulopatía en el episodio de sangrado agudo, aunque se podría tratar cuando haya <50.000 plaquetas o el INR sea >1,5 teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de dicha corrección.

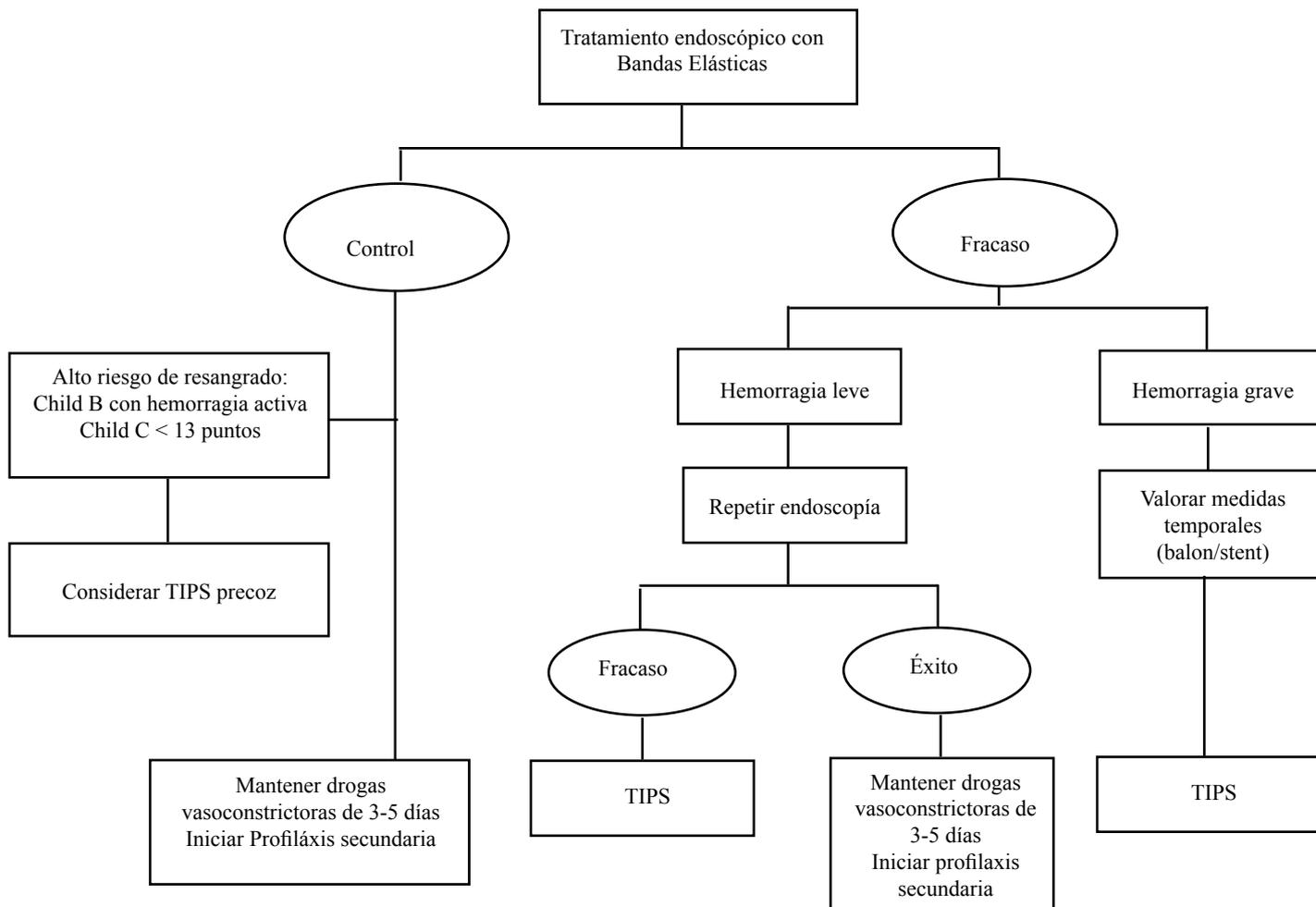


Figura 4. Algoritmo del tratamiento de sangrado agudo por varices esofagicas. Medidas temporales: Balon Sengstaken/Stent esofagico

5) Como se ha mencionado previamente, todo sangrado digestivo alto en paciente con hepatopatía cronica conocida deberá considerarse secundario a la hipertensión portal hasta demostrarse lo contrario. Por ello deberá iniciarse tratamiento vasoconstrictor esplénico específico incluso antes de realizar la endoscopia digestiva alta que confirme el origen del sangrado. Dicho tratamiento se realizará o bien con somatostatina, octreotido o terlipresina (Tabla 2):

Tabla 2. Principales farmacos vasoconstrictores

	Bolus inicial	Mantenimiento	Duración
Somatostatina	250 mcgr	250 mcgr/h en perfusión*	1-5 días
Octeotride	50-100 mcgr	50 mcgr/h en perfusión	1-5 días
Terlipresina	2 mgr	2 mg/4h en bolus	2 días seguido de 3 días a 1 mg/4h

- Somatostatina: antagonista del glucagón que produce una intensa vasoconstricción esplénica y por tanto reduce el flujo portal, reduciendo el GPVH. Se iniciará con un bolus de 250 mcgr seguido de una perfusión continua a 250 mcgr/h, pudiendo doblar la velocidad de perfusión ante sospecha de persistencia del sangrado. Dicha perfusión se mantendrá entre 3 y 5 días. Sus principales efectos secundarios serán náuseas, vómitos e hiperglucemias.
- Octreotido: análogo de la somatostatina con una vida media más larga. Se iniciará con un bolus de 50-100 mcgr y se mantendrá una perfusión continua a 50 mcgr/h de 3 a 5 días. Como principal inconveniente presenta taquifilaxia de forma precoz.
- Terlipresina: análogo sintético de la vasopresina, produce también vasoconstricción del territorio esplénico. Presenta un perfil de tolerabilidad mayor a la somatostatina, con menos efectos secundarios, mayor especificidad para el territorio esplénico y una liberación lenta que permite su administración en bolus. Se iniciará con un bolus de 2 mg seguido de 2 mg/4h las primeras 48 horas y 1 mg/4h las siguientes 72 horas. Se ha observado que puede producir hiponatremia por lo que será necesario realizar una monitorización electrolítica minuciosa.

6) Dadas las complicaciones infecciosas previamente mencionadas, la profilaxis antibiótica es una parte integral del

tratamiento en el episodio de hemorragia digestiva alta y deberá iniciarse en la admisión del paciente en el centro hospitalario. Hay que tener en cuenta tanto la epidemiología como los aislamientos anteriores. El tratamiento con norfloxacino es una opción válida siempre que el paciente no presente factores de riesgo para gérmenes resistentes a quinolonas ni realice profilaxis con ellas para peritonitis bacteriana espontánea. En pacientes con cirrosis avanzada (bilirrubina >3 mg/dL, ascitis o encefalopatía hepática), en situación de riesgo (shock), o con riesgo de gérmenes resistentes a quinolonas, se beneficiarán más con un tratamiento con ceftriaxona, 1 gr endovenoso.

7) Estudios recientes han demostrado que tanto la rifaximina como la lactulosa podrían prevenir la aparición de encefalopatía hepática en el episodio de sangrado agudo por várices, aunque serán necesarios más estudios para determinar el riesgo/beneficio de su administración y qué pacientes se pueden beneficiar más de ello.

8) Siempre que se sospeche de un sangrado digestivo alto secundario a la hipertensión portal, deberá realizarse una endoscopia digestiva alta. Esta se realizará una vez estabilizado el paciente e iniciado el tratamiento vasoconstrictor específico y antibiótico, en las primeras 12 horas desde la admisión en el centro hospitalario. Previo a ello es recomendable la administración de 250 mg endovenosos de eritromicina, de 30 minutos a 120 antes de la prueba, para estimular el vaciamiento gástrico, siempre que no haya contraindicaciones para ello (QT largo, etc.). Se considerará un sangrado por várices si se encuentran várices con sangrado activo (a chorro o en babeo), tetón de fibrina sobre una variz o várices con ausencia de otros puntos de sangrado en el tracto digestivo superior. El tratamiento endoscópico de elección para el sangrado por várices esofágicas será la ligadura con bandas endoscópica (LEB) que es superior a la escleroterapia.

9) Es recomendable ingresar a dichos pacientes en unidades de cuidados intensivos para una monitorización estrecha.

TIPS PRECOZ

El TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) consiste en un stent que crea un shunt artificial entre la circulación portal y sistémica, reduciendo drásticamente el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), al crear un bypass entre la vena porta y una suprahepática. Actualmente los stents cubiertos de politetrafluoroetileno (PTFE) son una opción segura y eficaz para lograr tal cometido. El TIPS precoz es la colocación de un TIPS en las primeras 72 horas tras el control del episodio agudo de sangrado por várices esofágicas en pacientes con alto riesgo de fallo del tratamiento. Son necesarios más estudios para definir mejor cuál es esta población de riesgo, aunque se acepta actualmente que pueda corresponder a pacientes con un Child-Pugh C de entre 10 y 13 puntos y Child-Pugh B con sangrado activo en el momento de la endoscopia. En un estudio observacional de 2010 se concluyó que la colocación de un TIPS precoz reducía drásticamente el índice de resangrado y aumentaba la supervivencia en este grupo de pacientes de riesgo sin aumentar el riesgo de encefalopatía u otras complicaciones relacionadas con el TIPS.

FALLO DEL TRATAMIENTO

Se considera fallo del tratamiento al resangrado por várices tras el inicio del tratamiento combinado endoscópico y farmacológico. Si sucede en los primeros cinco días se podría intentar realizar tratamiento endoscópico de nuevo. El balón de Sengstaken consiste en un balón expandible que recubre toda la superficie esofágica y cardial y que puede ayudar a controlar el fallo de tratamiento endoscópico primario o sangrados esofágicos masivos donde no sea posible el tratamiento con bandas elásticas. Se puede usar como tratamiento puente a la colocación de TIPS y se puede mantener hasta 24 horas. Presenta un riesgo de complicaciones muy elevado, en especial broncoaspiración, neumonía y perforación esofágica. Recientemente han aparecido stents de malla auto-expandibles esofágicos que podrían presentar un mejor perfil de seguridad que el balón de Sengstaken. En los demás casos la colocación de TIPS es el tratamiento más adecuado.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL SANGRADO POR VÁRICES ESOFÁGICAS

El riesgo de presentar un nuevo episodio de resangrado es sumamente elevado sin una profilaxis secundaria adecuada de por vida. Numerosos estudios han demostrado que la terapia combinada farmacológica y endoscópica (BBNS + LEB) presenta mejores resultados que la monoterapia. Por ello en todo paciente con un episodio de sangrado por várices esofágicas habrá que erradicar endoscópicamente las várices esofágicas y mantener tratamiento farmacológico de por vida con BBNS. Únicamente se planteará la monoterapia endoscópica con LEB cuando el paciente presente intolerancia/contraindicación al tratamiento médico con BBNS y contraindicación para un TIPS. Dado que el carvedilol no ha sido comparado con los BBNS en estos pacientes, actualmente no puede recomendarse como profilaxis secundaria del sangrado por várices esofágicas.

Recordar que en pacientes con enfermedad hepática avanzada y ascitis refractaria habrá que realizar una monitorización minuciosa de la presión arterial, sodio sérico y creatinina. Una tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg, una natremia menor a 130 mEq/L o la aparición de insuficiencia renal deben obligarnos a parar el tratamiento médico. Si ha habido un desencadenante claro habrá que reiniciar el tratamiento con BBNS una vez resuelto el mismo. En caso de intolerancia habrá que reiniciar el BBNS a su dosis mínima para retitular la dosis idónea para el paciente. Si el paciente sigue presentando intolerancia a ello y es un candidato apropiado a la implantación de TIPS deberá considerarse su colocación como profilaxis secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberto de Franchis, on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743-52.
2. Bosch J, García-Pagan JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2006, 26(4):348-362.
3. Haycock A, et al. Cotton and Williams' Practical

Gastrointestinal Endoscopy. The Fundamentals. 7th Edition. pp. 67-68.

4. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. 2013, N Eng J Med. 2013 Jun 13(368): 11-21. Erratum in: N Engl J Med. 2013 Jun 13;368(24):2341.

5. Escorsell A, Bordas JM, del Arbol LR, Jaramillo JL, Planas R, Banares R, et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal Bleeding Study Group. J Hepatol. 1998 Nov;29(5):779-88.

6. Escorsell A, Ruiz-del-Arbol L, Planas R, Albillos A, Banares R, Cales P, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. Hepatology. 2000 Sep;32(3):471-6.

7. Fernandez J, Ruiz-del-Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. s.l. : Gastroenterology. 2006 Oct;131(4):1049-56.

8. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2370-9.

KRAS en cáncer colorrectal: características clínico-patológicas y sobrevida global. Experiencia Institucional

Jeremías Tomás Sierra (1), Juliana Mandrile (1), Rodolfo Agustín Ávila (1), Virginia Soledad Miretti (1), Leandro Roberto Castellanos (1), Andrea Gabriela Soria (1), Juan José García (1).

(1) Servicio de Oncología y Hematología. Hospital Privado de Córdoba

RESUMEN

El conocimiento del gen Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS) ha llevado a comprender uno de los mecanismos moleculares de señalización involucrados en el cáncer colorrectal y a desarrollar terapias dirigidas contra esta vía. Exploramos las características clínico patológicas y la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal, en relación con el estado del KRAS.

Analizamos retrospectivamente 82 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se recopilamos las características como edad al diagnóstico, sexo, histología, localización del tumor primario, sitio de metástasis, y la sobrevida global en función del estado del gen KRAS. El análisis de éste gen se realizó mediante extracción de ADN de biopsias en taco de parafina, luego se amplificó mediante PCR y se estudiaron los exones 2, 3 y 4 en laboratorios de referencia.

Se incluyeron 82 pacientes de los cuales 45 (54,9%) fueron hombres, la media para la edad acorde al sexo fue de 59,8 años para hombres y 52,3 años para mujeres. Se encontraron 36 (43,9%) mutaciones, la mayoría en el exón 2 (97,2%).

La distribución por subtipo histológico fue: adenocarcinoma invasor 74 casos (92,68%), seguido de 6 casos (7,31%) de adenocarcinoma mucinoso y 2 (2,43%) de adenocarcinoma de células en anillo de sello.

No se encontró asociación estadística entre el estado de KRAS con la edad, sexo, con el sitio de localización primario y tampoco con la presencia de metástasis pulmonares en ausencia de hepáticas. La supervivencia global media fue de 32 meses con un seguimiento medio de 24 meses. No hubo diferencias significativas en sobrevida global entre los pacientes con KRAS WT y KRAS mutados (28,9 vs. 35,8 meses $p=0,77$), ni entre los pacientes con KRAS WT tratados con quimioterapia y cetuximab vs los que no

recibieron cetuximab (28,3 vs 30,4 meses $P=0,8$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los pacientes con resección completa de las metástasis y quimioterapia en comparación con los pacientes que solo recibieron quimioterapia. (48 meses vs 24,8, $P=0,001$).

En conclusión, no se encontraron asociaciones entre las características clínico-patológicas y el estado del KRAS, como así tampoco hubo diferencia en la sobrevida asociada a la mutación de este gen ni al tratamiento con cetuximab; lo que quizás estuvo condicionado por el escaso número de pacientes. Por otro lado, se demostró que la resección quirúrgica completa de las metástasis en el cáncer colorrectal duplica la tasa de supervivencia global.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, KRAS; Cetuximab

ABSTRACT

The study of KRAS gene has led to the interpretation of molecular signaling mechanisms related to colorectal cancer and has helped to develop targeted therapies.

We explored the clinic pathological features and the overall survival in patients with diagnosis of metastatic colorectal cancer, and the relationship with mutation pattern of KRAS. We analyzed the relationship between the KRAS mutation status and the clinic pathological features and the overall survival in patients with diagnosis of metastatic colorectal cancer.

A retrospective analysis including patients with metastatic colorectal cancer and known KRAS-mutation status was performed. Age, sex, histology, tumor localization, metastatic sites, treatment and overall survival were evaluated in all patients. Gene study was performed by PCR-DNA amplification of paraffin-embedded tissue. Mutations exons 2, 3 and 4 were studied.

From a total of 82 patients included in the study, 45 (54,9%) of the patients were men. The mean male age was 59.8 years; the mean female age was 52.3. Positivity for KRAS mutation was detected in 36 patients (43,95%), most of them related to exon 2.

The distribution according to subtype histopathology was: invasive adenocarcinoma 74 (92,68%) cases, mucinous adenocarcinoma 6 (7,31%) cases and signet ring adenocarcinoma 2 (2,43%) cases.

Recibido 07/09/2016 - Aceptado 10/10/2016

Correspondencia:

Jeremías Tomás Sierra
Servicio de Oncología y Hematología
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346, X5016KEH, Córdoba, Argentina
Te: +54 0351 156199823
Correo electrónico: jeremias.sierra@hotmail.com

No relationship was found between KRAS mutation status and age, sex or tumor localization nor the presence of lung metastasis in the absence of hepatic metastasis. The mean overall survival was 32 months.

There were no significant differences in the overall survival between patients with KRAS-WT and KRAS-mutated (28.9 vs 35.8 months $p=0.77$), neither between KRAS-WT patients treated with chemotherapy and cetuximab vs those who did not receive cetuximab (28.3 vs 30.4 months $p=0.8$). Finally, significant difference was found in patients with complete metastasis resection compared with the others (24.8 vs 48 months, $p=0.001$).

In conclusion, there was no evidence of association between the clinic pathological features and the KRAS mutation status, no differences in the overall survival related to the mutations for this gene and in the treatment with cetuximab. These results may be due to the small number of patient analyzed. On the other hand, the benefits of complete metastasis resection were found.

Key words: colorectal cancer, KRAS, cetuximab

INTRODUCCIÓN

La incidencia esperada del cáncer colorrectal para el año 2015 en Argentina, fue de 14295 nuevos casos según lo estimado por la International Agency Research on Cancer (IARC), siendo esta enfermedad la tercera causa de muerte por cáncer en nuestro país (1).

En los últimos años se han descubierto nuevos genes involucrados en la carcinogénesis y sus productos, permitiendo de esta forma crear terapias dirigidas frente a blancos moleculares con intento de combatir el cáncer. El oncogen RAS es un controlador de funciones celulares como proliferación, apoptosis y diferenciación celular entre otras, por lo que su mutación tiene implicancias predictivas en neoplasias malignas de diferente localización anatómica, incluyendo al cáncer colorrectal (2).

Analizamos las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico de nuestra institución y su sobrevida de acuerdo al estado del KRAS.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo que incluyó 82 pacientes con cáncer colorrectal metastásico y estado de KRAS conocido, entre el año 2009 y 2015.

Se obtuvieron de sus historias clínicas las características como edad, sexo, localización anatómica, histología y sitio de metástasis. Además, se calculó la sobrevida global (SG) en relación al estado del Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS), la resección completa de las metástasis, y a la incorporación de cetuximab en el tratamiento de pacientes con KRAS no mutado (WT: wilde type)

El material fue procesado en laboratorios de referencia donde a partir de biopsias en parafina, se extrajo el ADN de células tumorales y se amplificó mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) con primers específicos para codones 12 y 13 (exón 2), 59 y 61 (exón 3), 117 y 146 (exón 4). Posteriormente se purificaron, secuenciaron y analizaron los

Tabla 1. Codones estudiados

Secuencias de KRAS- WT		
Exón 2	Codón 12	GGT
	Codón 13	GGC
Exón 3	Codón 59	CGA
	Codón 61	CAA
Exón 4	Codón 117	AAA
	Codón 146	GCA

productos de amplificación (Tabla 1).

Para el análisis de variables no paramétricas y paramétricas se utilizaron los test de Chi cuadrado y el t-test. La valoración de la SG se realizó mediante el método de curvas de supervivencia de Kaplan- Meier.

RESULTADOS

De los 82 pacientes incluidos, 45 (54,9%) fueron hombres y la media para la edad de acuerdo al sexo fue de 59,8 (52,9-66,7) años y 52,3 (40-64,6) años para hombres y mujeres respectivamente.

Cincuenta (60,9%) pacientes tenían metástasis al diagnóstico y 32 las desarrollaron posteriormente.

En todos los pacientes se secuenció el exón 2 (codones 12 y 13); mientras que los exones 3 (codones 59 y 61), y exón 4 (codones 117 y 146) se estudiaron solo en el 18,3 % de los pacientes. Se encontró un total de 36 (43,9%) de KRAS mutados.

De estas 36 mutaciones las más frecuentes fueron la del exón 2 codón 12 (29), seguida por mutaciones concomitante del codón 12 y 13 (5), mutación del codón 13 (2) y una sola mutación del exón 4 (80,56%, 13,88% y 5,55% respectivamente). Las características clínicas y patológicas se detallan en la Tabla 2.

Un total de 74 pacientes (92,68%) tuvieron histología de adenocarcinoma invasor, 6 (7,31%) de adenocarcinoma mucinoso y 2 (2,43%) de adenocarcinoma en células en anillo de sello.

No se encontró asociación entre el estado del KRAS y el subtipo histológico, la edad del paciente ni el sitio de localización del tumor primario. No hubo asociación con la presencia de metástasis pulmonares en ausencia de metástasis hepáticas.

Los esquemas de tratamiento más utilizados en primera línea fueron combinaciones de fluoropirimidinas (capecitabina o 5FU) con oxaliplatino (FOLFOX 51,2%, XELOX 18,3%) o irinotecan (FOLFIRI 13,4%). Las fluoropirimidinas solas se utilizaron en el 9,8% de los pacientes. Un 7,3% de los pacientes recibieron quimioterapia de conversión con FOLFOXIRI. Asociado a los esquemas anteriores se indicó bevacizumab en primera línea en el 22% de los pacientes.

Tabla 2. Características clínico-patológicas

Características	Pacientes n (%)	Mutado	KRAS Wild Type	Valor de p
Total	82	36	46	NS
Hombres	45 (54,9)	22	23	
Mujeres	37 (45,1)	14	23	
Edad				
<50 años	21 (25,6)	9	12	NS
>50 años	61 (74,4)	27	34	
<65 años	63 (76,8)	29	34	NS
>65 años	19 (23,2)	7	12	
Localización del primario				
Colon derecho	14 (17,1)	4	9	
Ciego	10 (12,2)	3	7	
Ascendente	4 (4,9)	1	3	
Colon izquierdo				
Descendente	57 (69,5)	32	25	
Sigmoides	32 (39)	16	16	
Unión recto sigmoidea	8 (9,8)	5	3	
Colon transversal	11 (3,4)	4	7	
Pacientes con metástasis pulmonar sin metástasis hepática	12	7	5	NS

NS: valor de P no significativo.

De los 46 pacientes con KRAS-WT, 20 recibieron cetuximab: 6 lo hicieron en 1ra línea, 8 en 2da y 6 en 3ra línea.

El análisis de la sobrevida global media fue de 32,7 meses, y no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con KRAS-WT y pacientes con KRAS mutado (28,9 meses vs. 35,8 meses p= 0.77) (Fig 1), tampoco hubo diferencias entre los pacientes con KRAS-WT tratados con cetuximab (28,3 meses) en comparación con los que no lo hicieron (30,4 meses P= 0,8) (Fig 2).

Por último, solo encontramos una diferencia significativa en sobrevida global en aquellos pacientes en que además del tratamiento con quimioterapia estándar (QT) se logró una resección completa (R0) del tumor primario y de sus metástasis [OSm de 24,8 meses (QT) vs. 48 meses (QT+R0) P=0.001]. (Fig 3).

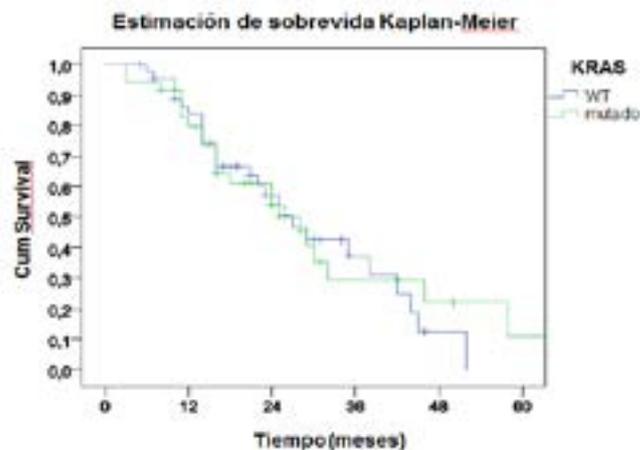


Figura 1. Sobrevida global KRAS WT vs. KRAS mutado.

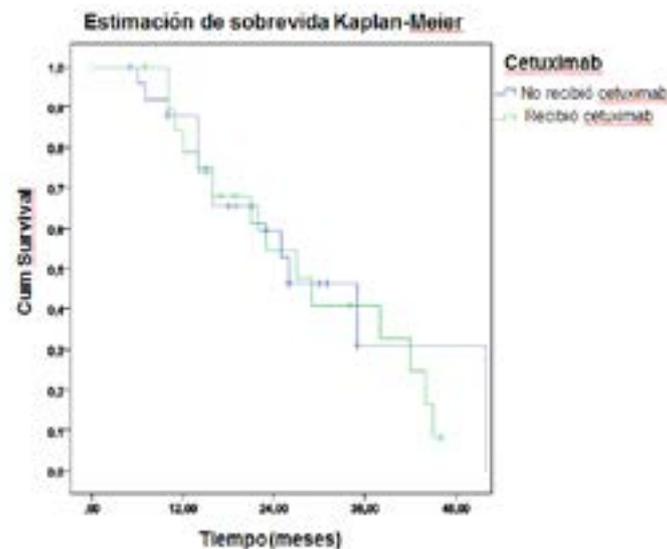


Figura 2. Sobrevida global en pacientes con KRAS-WT con o sin tratamiento con cetuximab

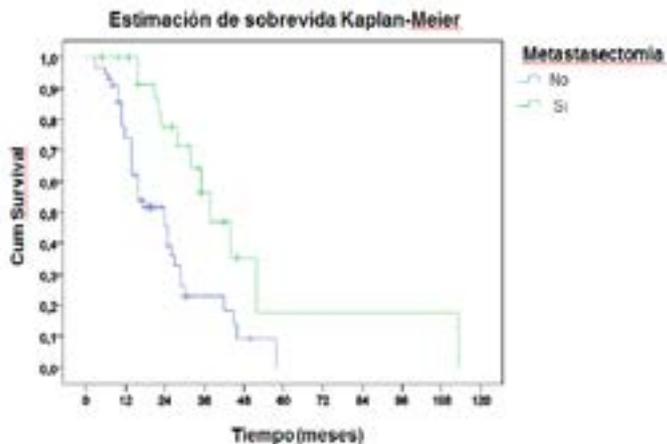


Figura 3. Sobrevida global pacientes con metastasectomía (R0) vs. quimioterapia estándar

DISCUSIÓN

KRAS es una proteína G de membrana asociada al receptor del factor crecimiento epidérmico (EGFR) y cuya función es la traducción de señales intracelulares. La presencia del KRAS mutado, origina una activación permanente de esta proteína G y de las vías de señalización, lo que ha sido implicado en el mantenimiento y crecimiento de tumores (3). Posteriormente se descubrió que las tres isoformas del oncogen RAS: KRAS, NRAS, y en menor frecuencia HRAS, también están implicadas en este mecanismo fisiopatogénico.

Numerosos estudios describen la prevalencia de las mutaciones de este oncogen y recientemente Peeters M y cols publicaron una prevalencia del 55,9% de mutaciones del RAS en el cáncer colorrectal (KRAS 52,6% y NRAS 7,4%) (4).

Los estudios son discrepantes en cuanto a la asociación de las mutaciones de KRAS con la edad y sexo de los pacientes (5,6). También lo son con la localización anatómica del tumor, existiendo reportes de mayor frecuencia de mutaciones en el colon derecho, y otros en el colon izquierdo (7,8,9). En el presente estudio no hemos hallado asociación con ninguno de estos factores.

Por otro lado, varios autores han demostrado relación entre los subtipos histológicos y la frecuencia de mutaciones del KRAS, pudiendo existir una mayor prevalencia de éstas en los adenocarcinomas de colon con diferenciación mucinosa (9,10). A pesar de esto, no pudimos demostrar esta asociación en los pacientes estudiados.

El hígado y en segundo lugar el pulmón son los órganos más afectados por el cáncer colorrectal. Existen patrones de diseminación metastásica donde su afectación inicial es pulmonar sin afectación hepática. Algunos han encontrado una incidencia mayor de este fenómeno en tumores con KRAS mutado comparado con KRAS WT (11,12). Esta relación no ha sido demostrada en este análisis.

En las últimas décadas, se ha comprobado que el estado del KRAS es un factor pronóstico y predictivo. Su impacto sobre la supervivencia libre de progresión y global ha sido publicado en el estudio multicéntrico RASCAL, el cual incluyó un análisis de 3439 pacientes, demostrando que los tumores con mutación del KRAS en el codón 12 presentaban mayor agresividad con una supervivencia significativamente menor (13).

Por otro lado, el KRAS predice la respuesta a anticuerpos monoclonales contra EGFR como cetuximab y panitumumab, logrando mayor supervivencia aquellos pacientes que poseen tumores colorrectales con KRAS-WT (14-17).

En el estudio multicéntrico fase III Crystal, se obtuvieron beneficios significativos con el agregado de cetuximab al tratamiento con FOLFIRI en primera (supervivencia media libre de progresión 9,9 vs 8,4 meses; HR 0.696 P=0012, supervivencia global 23,5 vs. 20,0 meses; hazard ratio [HR] 0.796; P=0093) (14-15). Similares beneficios han demostrado la utilización de cetuximab o panitumumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino (16-17).

Actualmente con la utilización de quimioterapia combinada con biológicos, la supervivencia global media de pacientes con cáncer colorrectal metastásico es de aproximadamente 30 meses (18). En pacientes seleccionados, la resección de

metástasis hepáticas o pulmonares mediante cirugía y/o técnicas ablativas como radiofrecuencia, junto con la extirpación del tumor primario, logra resultados superiores en supervivencia global a 5 años (27 al 68%), con una baja morbi-mortalidad (19-22). Este beneficio, fue evidente en nuestro estudio, al demostrar la duplicación de la supervivencia media en pacientes con resección completa de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

No se encontró asociación entre el estado del KRAS y las características clínico-patológicas. La supervivencia global media de nuestra población fue ligeramente mayor a la conocida en la actualidad con la combinación de quimioterapia y biológicos, pero al realizar el análisis comparativo entre los pacientes sometidos a resección completa del tumor primario y sus metástasis frente a los que no, los resultados se asemejaron a los de las publicaciones actuales, encontrando un claro beneficio de la resección de las metástasis hepáticas. Por otro lado, es probable que el número de pacientes estudiados no sea el suficiente para encontrar una diferencia significativa en la SG de acuerdo con el estado del KRAS o con el tratamiento con cetuximab.

Conflicto de intereses: ninguno para declarar.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
2. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, Dululao M, Patel S, Sanchez J. Prognostic and predictive roles of KRAS mutation in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2012; 13:12153-68.
3. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012;18:5171-80.
4. Peeters M, Kafatos G2, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, Terwey JH. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2015;51:1704-13.
5. Breivik J, Meling GI, Spurkland A, Rognum TO, Gaudernack, et al. G. K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. *Br J Cancer.* 1994; 69:367-371.
6. Gil Ferreira C, Aran V, Zalberg-Renault I, Victorino AP, Salem JH, Bonamino MH. KRAS mutations: variable incidences in a Brazilian cohort of 8,234 metastatic colorectal cancer patients. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:73.
7. Bleeker WA1, Hayes VM, Karrenbeld A, Hofstra RM, Hermans J, Buys CC, Plukker JT, et al. Impact of KRAS and TP53 mutations on survival in patients with left- and right-sided Dukes' C colon cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2953-7.
8. Zulhabri O, Rahman J, Ismail S, Isa MR, Wan Zurinah WN. Predominance of G to A codon 12 mutation K-ras gene in Dukes' B colorectal cancer. *Singapore Med J.* 2012;53:26-31.
9. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Walters RJ, Pearson S, et al. Colorectal carcinomas with KRAS mutation are associated with distinctive morphological and molecular features. *Mod Pathol.* 2013;26:825-34.

10- Lin JK, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, et al. Distinctive clinicopathological features of Ki-ras mutated colorectal cancers. *J Surg Oncol.* 2006;94:234-41.

11- Talha B, Abdelsalam I. Higher prevalence of KRAS mutations in colorectal cancer in Saudi Arabia: Propensity for lung metastasis. *Alejadria Journal of Medicine* 2014;50,203-09.

12- Tie JI, Lipton L, Desai J, Gibbs P, Jorissen RN, Christie M, et al. KRAS Mutation Is Associated with Lung Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1122-30.

13. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer.* 2001;85:692-6

14. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.

15. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *JCO* 2011; 29:2011-19

16. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, et al. Phase II Trial of Cetuximab in Combination With Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:5225-32

17. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4697-705.

18. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16:52

19. Gonzalez M, Poncet , Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:572-9.

20. Wei A, Greig P, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13:668.

21. Rees M, Tekkis P, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008; 247:125-35.

22. Ruers T, J. Punt C, van Coevorden F et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 33. 2015 (suppl; abstr 3501)

Síndrome retroviral agudo

María Clara Marzari (1), Roxana Navarro (1), Carla Asseph (1), Paula Maina (1),
Georgina Pasquali (1), Ximena De la Sota (1), Graciela Chaudl (1)

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Misericordia, Córdoba, Argentina.

RESUMEN

Se presenta un paciente varón de 20 años de edad, atendido en una institución de mediana complejidad por presentar exantema maculopapular generalizado, úlceras orales y genital asociado a odinofagia severa. El mismo fue tratado con penicilina, ceftriaxona y azitromicina sin respuesta.

Se deriva al servicio de clínica médica, que realiza interconsulta con el servicio de dermatología por lesiones en piel y mucosas, arribándose al diagnóstico de síndrome retroviral agudo.

Palabras claves: Síndrome Retroviral Agudo, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Úlceras, Exantema.

ABSTRACT

Male 20 years old, treated with penicillin, ceftriaxone and azithromycin in an institution of medium complexity by presenting generalized maculopapular rash and oral and genital ulcers associated with severe sore throat is presented.

He was send to the medical clinic service, who perform the interconsultation dermatology service by skin lesions and mucous membranes, getting to the diagnosis of acute Retroviral Syndrome.

Key words: Acute Retroviral Syndrome, Human Immunodeficiency Virus, Ulcers, Exanthema.

INTRODUCCIÓN

El síndrome retroviral agudo es causado por el virus de la inmunodeficiencia humana, siendo el mismo de presentación heterogénea; aparece en un 50-70% de los individuos 3 a 6 semanas después de la infección primaria por el virus (1).

Los síntomas clínicos fueron descritos en 1985 por

Cooper y colaboradores como similares a los de la mononucleosis infecciosa.

El interés de la comunicación es presentar un caso de síndrome retroviral agudo cuyo diagnóstico no fue sospechado en primera instancia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 20 años de edad con antecedente de epilepsia, tabaquismo actual y policonsumo (cocaína y marihuana). Consultó por presentar odinofagia, lesiones orales y genitales, dolorosas, de una semana de evolución.

Al examen físico se encontraba en regular estado general, afebril, como datos positivos se palpaban adenomegalias cervicales, inguinales y axilares. Se observaban máculas y pápulas eritematosas de 0.3 a 0.4 cm de diámetro de bordes difusos, localizadas en cuello, tronco, miembros superiores e inferiores, palmas y plantas, asintomáticas (Fig 1).



Figura 1. Máculas y pápulas eritematosas en dorso

Recibido 18/09/2016 - Aceptado 13/11/2016

Correspondencia:

María Clara Marzari
Servicio de Dermatología
Hospital Misericordia
Gral. M Belgrano X5016L, Córdoba, Argentina MBRESUMEN
Correo electrónico: marzariclara@gmail.com

En mucosa yugal presentaba ulceraciones de bordes netos, regulares de aproximadamente 0.4 cm de diámetro, rodeadas de halo eritematoso, fondo limpio, dolorosas (Fig 2). En glándula una lesión de similares características de 1 cm de diámetro, dolorosa (Fig. 3).



Figura 2. Úlceras orales con halo eritematoso en paladar blando



Figura 3. Úlcera con halo eritematoso en glándula, dolorosa

Dentro de los estudios complementarios realizados se destaca: leucocitos 10600/mm (neutrófilos en cayado 84%, monocitos 5%, linfocitos 11%), eritrosedimentación 22 mm.

Serología viral: Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) no reactiva, hemaglutinación indirecta (HAI) para sífilis: no reactiva, prueba de absorción de Anticuerpos Treponémicos Fluorescente (FTA-Abs) no reactivo, IgM e IgG para citomegalovirus (CMV), Virus Epstein Barr (VEB), Virus Herpes Simple 1 y 2 (HVS 1 y 2): negativo. Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) de 4° generación

para HIV: reactivo.

Se realizó biopsia de lesión en dorso, el estudio anatomopatológico de la misma informó acantosis e hiperpigmentación de la capa basal en epidermis, células sin atipia, infiltrado linfomonocitario perivascular y leve fibrosis en dermis, resultando inespecífica.

DISCUSIÓN

Nuestro paciente presentó un síndrome retroviral agudo. El diagnóstico de laboratorio se estableció en base a la detección simultánea del antígeno P24 y anticuerpos contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Además de las pruebas diagnósticas el paciente presentó manifestaciones clínicas inespecíficas como adenomegalias cervicales, inguinales y axilares, máculas y pápulas eritematosas y lesiones ulcerosas en mucosa yugal y glándula; estas manifestaciones se describen en la infección por el VIH.

La incidencia del síndrome retroviral agudo no se conoce con precisión, las características clínicas son inespecíficas y variables, se describe fiebre en rango de 38-40 °c (80%), sumado a linfadenopatías cervicales, occipitales y axilares (70%), exantema macular o maculopapular generalizado asintomático (51%) que ocurre típicamente 48-72 hs después de la fiebre y persiste 5 a 8 días siendo las áreas más afectadas la parte superior del tórax, cervical y facial. Una de las manifestaciones poco frecuentes pero más distintivas es la aparición de úlceras dolorosas en mucosa vaginal, anal o penéana; siendo más común las úlceras orales. Otros síntomas y signos incluyen artralgias (54%), mialgias (49%), faringitis (44%), pérdida de masa corporal de aproximadamente 4% y meningitis aséptica. Ninguno de estos síntomas por sí sólo hace el diagnóstico, es la combinación de ellos la que sugiere la posible infección aguda por el síndrome de la inmunodeficiencia humana.

El síndrome retroviral agudo se acompaña de diversos trastornos inmunitarios, al comienzo disminución del número total de linfocitos y todas las poblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+). Al cabo de algunas semanas CD4+ y CD8+ aumentan siendo el crecimiento de CD8+ mayor que el de CD4+ por lo que la proporción CD4/CD8 se invierte permaneciendo así durante toda la enfermedad aguda.

Las biopsias cutáneas son inespecíficas con infiltrados linfocíticos perivasculares e infiltrado de células mononucleares en la dermis.

El diagnóstico diferencial se plantea principalmente con mononucleosis infecciosa, síndrome gripal, hepatitis viral, virus del herpes simple, infección por citomegalovirus y sífilis secundaria.

Se presenta en este artículo una situación clínica de desafío diagnóstico y terapéutico en una institución polivalente, donde la clínica, la interdisciplina y la observación debería guiar la praxis médica.

CONCLUSIÓN

Aunque se estima que más del 50% de los pacientes con infección primaria por el Virus de la Inmunodeficiencia humana presentan un síndrome retroviral agudo, su diagnóstico

habitualmente pasa inadvertido. Es por ello que consideramos fundamental, realizar una anamnesis exhaustiva y cuidadosa para detección de factores de riesgo, remarcando la importancia de que el médico tenga en cuenta la sospecha de primoinfección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana como un diagnóstico presuntivo, teniendo en cuenta el franco aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual en los últimos años. Así, el diagnóstico acertado tendría dos impactos: por un lado permitir al paciente iniciar el tratamiento adecuado y oportuno, y además, evitar la transmisión a sus contactos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Síndrome retroviral agudo. En: Harrison Principios de Medicina Interna. volumen 2. 18° edición. España. Editorial Mc Graw Hill. 2012. Pag:1543-1544
2. Cortes E. VIH: Infección Aguda, Pesquisa y Manejo. Rev. Med. Clin. Condes [internet] 2014; 25: pag.419-424
3. Villegas M. La carga viral como determinante en la primoinfección por VIH, presentación de un caso; Gaceta Médica Boliviana [internet] 2015, 37. 2
4. Cortes E. VIH: Infección Aguda, Pesquisa y Manejo. Rev. Med. Clin. Condes [internet] 2014; 25: pag.419-424
5. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Síndrome retroviral agudo. En: Harrison Principios de Medicina Interna. volumen 2. 18° edición. España. Editorial Mc Graw Hill. 2012. Pag:1543-1544
6. Leoni F, Troyano Z, Bilbao D. Infección Aguda por HIV-1: manifestaciones inusuales de laboratorio; DST- J Bras Doencas Sex trams [internet] 2008; 20: pag. 45-51
7. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2004;38:1447-53.

La dificultad en la toma de decisiones para tratar un paciente joven que sufrió un accidente cerebrovascular isquémico al cual se le diagnosticó un foramen oval permeable

Alejandro E. Contreras (1), Alejandro R. Peirone (1), Aldo H. Tabares (2)

(1) Servicio de Cardiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

El foramen oval permeable (FOP) es un espacio potencial o separación entre el septum primum y secundum localizado en la porción anterosuperior del septum interauricular y se puede considerar una variante de la normalidad más que un hallazgo patológico ya que se detecta en aproximadamente un 25% de la población general (1). En nuestra práctica clínica diaria, frecuentemente nos encontramos en la situación de tener que tomar decisiones acerca del tratamiento de prevención secundaria que involucra a un paciente menor de 60 años, que ha padecido un accidente cerebrovascular isquémico (ACV), y que durante la realización de estudios complementarios tendientes a esclarecer su etiología, descubrimos la persistencia de un FOP y es incierto si el defecto está patogénicamente relacionado al evento índice o es un hallazgo incidental. Este problema no es infrecuente y llega a objetivarse entre el 15-44% de los pacientes con ACV criptogénico (2).

Creemos que al comenzar a evaluar este desafío clínico, uno de los principales objetivos es definir qué consideramos ACV criptogénico. Una definición muy simplificada podría incluir todo ACV al cual no se le identifica una causa; sin embargo esto depende en gran medida de los algoritmos de estudio del paciente en cuestión y del razonamiento clínico al interpretar su sintomatología y los resultados de los estudios complementarios. El segundo punto en cuestión es, a la luz de lo expuesto, definir el tratamiento adecuado con respecto a la prevención secundaria para evitar la recurrencia del evento: tratamiento médico con drogas antiplaquetarias/anticoagulantes o además, considerar el cierre percutáneo del FOP.

Esta decisión se torna realmente dificultosa, ya que a pesar que las guías de prevención secundaria para ACV isquémico asociada a FOP no recomiendan el cierre percutáneo(3), este procedimiento se realiza muy frecuentemente en centros de Estados Unidos y Europa(4), fuera de protocolo, por elección de los pacientes y médicos. Consecuentemente, la estrategia óptima para prevenir el embolismo paradójico y de esta forma realizar prevención secundaria en pacientes con FOP asociado a ACV isquémico, no está aclarada.

Tres estudios aleatorizados han comparado el tratamiento médico vs el cierre percutáneo del FOP en términos de recurrencia de ACV o crisis isquémicas transitorias (5-7). En total, 2303 pacientes han sido incluidos en los 3 estudios, con un promedio de edad de 45 años. La tasa de recurrencia de ACV y crisis isquémica transitoria fue de 3,7% vs 5,2% (RR, 0.73; 95% IC, 0.50-1.07; p = 0.10) en la rama tratamiento percutáneo vs tratamiento médico respectivamente en el análisis de intención de tratamiento, con seguimiento promedio de 2,6 años (8). Sin embargo, el estudio RESPECT (7), que fue el único que incluyó un análisis de comparación en base a como se trataron efectivamente los pacientes, encontró beneficios en la rama tratamiento percutáneo. La tasa de ACV recurrente fue de 1,05% en el tratamiento percutáneo vs 3,3% en el grupo con tratamiento médico (HR, 0.27; 95% IC, 0.10-0.75; p= 0.007). Datos recientes de seguimiento a 5 años, en el mismo estudio, muestran que el cierre percutáneo disminuye la tasa de ACV recurrente criptogénico (reducción del riesgo relativo, RRR 54%), y esta RRR se incrementa al 75% en los casos de encontrarse un FOP de tamaño grande (pasaje mayor a 20 burbujas) con o sin presencia de aneurisma del septum interauricular (excursión mayor a 10 mm o mayor a 15 mm cuando excursiona hacia derecha e izquierda). Es importante resaltar que en dicho estudio, dos de cada tres ACV recurrentes fueron de origen determinado (no criptogénico), por lo tanto no prevenibles con el cierre percutáneo de FOP (9,10). La presencia de FOP junto con ASA en otro estudio incrementó el riesgo 4 veces con respecto a pacientes sin estos hallazgos (11).

Debemos pensar también en las posibles complicaciones del cierre percutáneo. En un análisis reciente de 28142 pacientes quienes fueron intervenidos por cierre de defectos interauriculares, en donde 61 estudios fueron cierre de FOP, tuvieron una tasa de éxito en el cierre de 99,7%, con 1,1% de complicaciones mayores (0,01% de mortalidad) y 1,3% de complicaciones menores (Tabla 1) (12). En nuestra experiencia inicial no encontramos complicaciones en el seguimiento (13).

Debido a lo expuesto, y hasta que nueva evidencia clarifique este complejo desafío clínico, sugerimos realizar una "evaluación comprensiva" del paciente tendiente a superar las restricciones absolutas para el cierre percutáneo marcadas por los tres estudios mencionados, planificando la estrategia más adecuada para cada individuo. Basándonos en el estudio RESPECT y su seguimiento a largo plazo, proponemos la prevención secundaria de ACV con cierre percutáneo de FOP

Recibido 11/10/2016 - Aceptado 13/11/2016

Correspondencia:

Alejandro Contreras. Servicio de Cardiología.
Hospital Privado Universitario de Córdoba. Av. Naciones Unidas 346,
X5016KEH, Córdoba, Argentina
TE +54 351 4688220. FAX: +54 351 4688818
Correo electrónico: aletreras@hotmail.com

en pacientes menores de 60 años que presenten ACV isquémico criptogénico (Tabla 2), asociado a un FOP grande con aneurisma del septum interauricular (10,14,15) (Fig 1).

Tabla 1. Complicaciones mayores y menores

Complicaciones intraprocedimiento	Frecuencia (IC 95%)
Embolización	0,1% (0 - 0,2%)
Taponamiento cardíaco	0,2% (0,1% - 0,2%)
Complicaciones vasculares	1,3% (0,9% - 1,7%)
Arritmia	1,7% (1% - 2,5%)
Complicaciones en el seguimiento	
Trombosis dispositivo	0,7% (0,4% - 1%)
Arritmia	3,3% (1,1% - 5,5%)
Fractura del dispositivo	0,3% (0,1% - 0,6%)

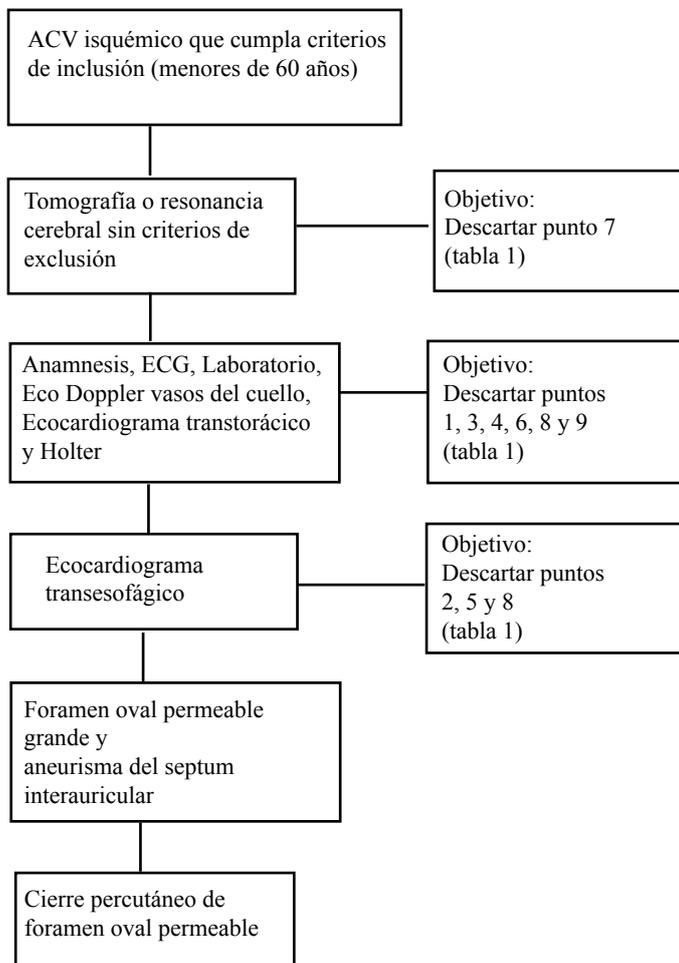


Figura 1. Metodología de estudio

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de cierre percutáneo de foramen oval permeable (5). Accidente cerebrovascular (ACV). Ventrículo izquierdo (VI). Fracción de eyección (FE).

CRITERIOS DE INCLUSION

ACV criptogénico en los últimos 270 días. ACV definido como déficit neurológico focal agudo de presunto origen isquémico y uno de los siguientes: 1) síntomas que persisten por 24 hs o más o 2) síntomas de menos de 24 hs de duración, con imagen (resonancia o tomografía) nueva, de infarto cerebral

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Placa aterosclerótica de vasos extracraneales, que ocluya la luz en más del 50% y se corresponda con el territorio isquémico.
2. Tumor o trombo intracardiaco.
3. Aquinesia o aneurisma del VI. Miocardiopatía dilatada con FE menor de 35%.
4. Prótesis válvulas cardíacas.
5. Placas en el arco aórtico mayores de 4 mm de espesor.
6. Aleteo auricular/ fibrilación auricular intermitente o crónica (Sugerimos descartar aleteo auricular o fibrilación auricular con Holter de al menos 48 hs, o de ser posible, dispositivos de monitoreo más prolongado) (16, 17)
7. Infarto lacunar posiblemente secundario a enfermedad de pequeños vasos: ACV isquémico, en el territorio de una arteria pequeña penetrante y cualquiera de los siguiente, 1) historia de hipertensión arterial, 2) historia de diabetes, 3) edad mayor o igual a 50 años, o 4) resonancia o tomografía del SNC mostrando leucoaraiosis
8. Disección arterial
9. Test positivos para algunos de los siguientes estados de hipercoagulabilidad: títulos moderados-altos de anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos antibeta 2 glicoproteína I, anticoagulante lúpico, hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C, déficit de proteína S, déficit de antitrombina III, factor V de Leiden, resistencia a proteína C activada, mutaciones de gen de protrombina.

* Considerar análisis de metabolitos de cocaína en orina (18)

Conflicto de intereses: los autores Alejandro E Contreras y Aldo H Tabares de no poseen conflictos de intereses. Alejandro R Peirone es Consultor y Proctor de pfm Medical, Proctor de St Jude Medical, Proctor de Occlutech Medical y Proctor de Cera Lifetech Science.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saric M, Armour AC, Arnaout S, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. J Am Soc Echocardiogr 2016;29:1-42.
2. Contreras A, Brenna E, Salomone O, Amuchastegui LM.

Prevalencia de foramen oval permeable en pacientes con accidente cerebrovascular o accidentes isquémico transitorio criptogénicos. *Rev Argent Cardiol* 2009; 77: 493-5.

3. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2014; 45: 2160-236.

4. Verma SK, Tobis JM. Explantation of patent foramen ovale closure devices: a multicenter survey. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv* 2011; 5: 579-85.

5. Furlan AJ, Reisman N, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991-9.

6. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083-91.

7. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092-100.

8. Udell JA, Opatowsky JR, Khairy P, Silversides CK, Gladstone DJ, O'Gara PT, et al. Patent foramen ovale closure vs medical therapy for stroke prevention: meta-analysis of randomized trials and review of heterogeneity in meta-analyses. *Can J Cardiol* 2014; 10: 1216-24.

9. Carroll JD. RESPECT: a prospective randomized trial of PFO closure in patients with cryptogenic stroke-long term results. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2015. October 15; 2015. San Francisco. CA

10. Love BA, Diener HC. PFO. "please figure out," or now "potentially figured out". *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 918-20.

11. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740-6.

12. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, Zaya U, Sezenoz B. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: Meta-analysis of 28142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:1123-38.

13. Contreras AE, Lucero C, Diaz J, Brenna EJ, Montañó Martínez MR, Peirone AR. Cierre percutáneo de foramen oval permeable en pacientes con crisis isquémica transitoria o accidente cerebrovascular isquémico. *Experiencia Medica* 2010;28:50-4.

14. Khan AR, Bin Abdulhak AA, Sheikh MA, Khan S, Erwin PJ, Tleyjeh I, et al. Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Am CollCardiolCardiovascInterv*2013; 12: 1316-23.

15. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke. *J Am CollCardiol* 2016; 67: 907-17.

16. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478-86.

17. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467-77.

18. Silver B, Miller D, Janowski M, Murshed N, Garcia P, Penstone P, et al. Urine toxicology screening in an urban stroke and TIA population. *Neurology* 2013; 80: 1702-09.

INFORMACION PARA LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACIÓN

Experiencia Médica es la publicación oficial del Hospital Privado Universitario de Córdoba desde el año 1983. Tiene como objeto la publicación de trabajos de científicos básicos y clínicos destinados a promover la docencia e investigación y así brindar las herramientas para la asistencia médica

Experiencia Médica considerará para su publicación los trabajos de investigación relacionados con todas las especialidades médicas como así también los relacionados con la docencia en medicina.

La revista adhiere a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, por lo que los manuscritos deberán elaborarse siguiendo sus recomendaciones, que pueden ser consultadas en <http://www.icmje.org>.

Todas las contribuciones podrán ser enviadas para su publicación en español o en inglés. El envío de un artículo a Experiencia Médica implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. Los autores serán responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente el material, ya sea texto, tablas o figuras.

Los artículos originales, revisiones, casuísticas y otros que los editores consideren pertinentes, serán revisados anónimamente por dos miembros del Comité Editorial. El Comité de Redacción, atendiendo las críticas de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones cuando lo considere necesario. Este dictamen será informado por la Secretaría Editorial al autor responsable.

Asimismo, el Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, siempre que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo.

Una vez aprobada la publicación del trabajo, los artículos aceptados quedarán como propiedad permanente de la Revista Experiencia Médica y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso del Comité Editorial de la revista. El autor cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, de forma exclusiva a Experiencia Médica los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo.

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor, se deberá obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Autoría. En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que cumplan cada uno de los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en sus posibles revisiones.
3. Haber aprobado la versión final enviada para su publicación.

Conflicto de intereses. Los autores deberán especificar cualquier relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado. Incluso si los autores consideran que no los hay, deberán indicarlo.

Responsabilidades éticas. Cuando se describan experimentos que se hayan realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conformaron con las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Cuando se describan experimentos en animales, se deberá indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional, o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

Consentimiento informado. Los autores deberán mencionar en el apartado de Métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras la obtención del consentimiento informado. Si se reproducen fotografías o datos de pacientes (incluyendo los nombres, iniciales, o nombre del hospital de los pacientes), éstos no deben ser identificativos de los mismos. En todos los casos, los autores deberán haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente (o del padre o tutor en caso de pacientes menores) que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel e Internet. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros hospitalarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

ENVIO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por vía electrónica (e-mail) a la dirección: experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar. En el cuerpo del mensaje se indicará el nombre del autor principal con los siguientes datos de contacto: Institución de trabajo; teléfono/fax y dirección de correo electrónico.

El autor principal es el responsable por el contenido vertido en el artículo y por todos los autores que figuran en el mismo.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

1. Primera página. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo de hasta 130 caracteres (sin incluir espacios); título corto (45 caracteres sin incluir espacio); nombre y apellidos de los autores; nombre y dirección completos del centro de trabajo; sección a la que corresponde el artículo y consignar si existe o no conflicto de interés.

2. Resumen. Los manuscritos se enviarán con un resumen (ver especificaciones de cada sección en español y en inglés incluyendo este último el título del trabajo. El resumen deberá reunir las siguientes características: 1) ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) seguir en su redacción el esquema general del artículo, 4) no incluir material o datos no citados en el texto, ni hacer referencia a tablas y/o figuras.

3. Palabras clave. Todos los artículos deberán incluir 3 a 6 palabras clave en español y en inglés, de acuerdo con el MeSH de Index Medicus/Medline, disponible en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>.

4. Bibliografía. Las referencias bibliográficas deberán comprobarse por comparación con los documentos originales. Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa entre paréntesis, vaya o no acompañada del nombre de los autores. Se citarán todos los autores cuando fueran seis o menos. Si fueran más, el sexto será seguido de la expresión et al. Los nombres de las revistas deberán abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/linkout/journals/jourlists.fcgi?type>

Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas; no podrán emplearse como tales observaciones no publicadas ni comunicaciones personales, pero las mismas sí podrán citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados pero aún no publicados, se incluirán en las citas bibliográficas como “en prensa”, entre corchetes.

En el listado de referencias, los artículos, libros, y demás publicaciones se presentarán de acuerdo a las Normas de Vancouver, como lo indican los siguientes ejemplos.

Revista

a) Artículo de revista estándar. Relacionar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, relacionar solo los seis primeros añadiendo la expresión et al.

Ej.: Solter NA, Wasserman SL, Auster KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med.* 1976;294:687–90.

b) Trabajo publicado por una Institución (autor no especificado).

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gammaglutamyltransferase in blood. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976;36:119–25.

Libros y otras monografías

a) Autor(es) personal(es):

Osler AG. Complement: mechanisms and functions. Englewood Cliffs:Prentice-Hall; 1976.

b) Autor corporativo:

American Medical Association Department of Drugs. AMA Drug evaluations, 3rd ed. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.

c) Editor, compilador, director o autor:

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology for students and practitioners of medicine and other health sciences. 5th ed. Baltimore Williams & Wilkins; 1968.

d) Capítulo de un libro:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA, Jr, Sodeman WA, editores. Pathologic Physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974. p. 457-72.

e) Conferencias:

Yalow RS. New insights with radioimmunoassay. Special Lecture. Western Association of Physicians, 1 Feb. 1978, Carmel, California. National Center for Health Statistics.

f) Artículos en periódicos ordinarios (no revistas médicas):

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: Discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. The Wall Street Journal. 12 August 1977, 1 (col. 1), 10 (col. 1).

5. Figuras. Las figuras (gráficos, esquemas, fotografías) se seleccionarán cuidadosamente, procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto.

Deberán estar numeradas de manera correlativa y conjunta y contar con un título explicativo y una leyenda explicativa al pie.

La resolución mínima de las imágenes será de 300 dpi y deberán ser enviadas en archivo separado del manuscrito.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte digital en Experiencia Médica.

6. Tablas. Las tablas se presentarán al final del manuscrito, una por página, numeradas correlativamente. Deberán ser claras y sin rectificaciones, tener un título explicativo, y las siglas y abreviaturas se incluirán en una nota explicativa al pie.

Si una tabla ocupara más de una hoja se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente.

7. Agradecimientos. Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

SECCIONES

Artículos Originales. Son trabajos preferentemente prospectivos, de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Tendrán una extensión máxima de 4.000 palabras (sin incluir referencias) y no más de 50 referencias. El texto deberá estructurarse en: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No deberá incluir resultados o conclusiones.

b) Material y métodos. Indicarán (1) las características de la serie estudiada, (2) el criterio de selección empleado, (3) las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información, (4) el análisis estadístico realizado, descripto de forma detallada, (5) las guías o normas éticas seguidas.

c) Resultados. Relatarán, sin interpretar, las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Estos datos podrán publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Revisiones. Deben tratar sobre temáticas cuya actualización resulte pertinente y fundamentarse con una excelente revisión bibliográfica. Serán escritas a solicitud del Comité Editorial, aunque los autores interesados en contribuir en la sección podrán enviar a la Secretaría Editorial (experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar) un resumen del artículo propuesto de hasta 1000 palabras para su valoración por el Comité Editorial.

Tendrán una extensión máxima de 3.000 palabras, no más de 30 referencias y hasta 8 tablas o figuras. El resumen no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito tendrá una organización libre.

Guías y Protocolos. Su objetivo es hacer un resumen de rápida lectura acerca de alguna patología, incluyendo los puntos principales que hacen al diagnóstico diferencial de la misma. Debe incluir una actualización del tema y resumen de mecanismos fisiopatogénicos la estructura sugerida es: definición, epidemiología, fisiopatogenia, metodología diagnóstica o terapéutica.

La extensión máxima de las mismas serán 2500 palabras y no deberá superar las 30 referencias. El texto no incluirá resumen y se estructurará siguiendo las mismas recomendaciones que los trabajos originales. Se sugiere resumir la información en tablas o diagramas de flujo.

Casos clínicos/Casuísticas. Se refiere a la descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que suponen una aportación importante al conocimiento del proceso, realizando una revisión crítica de la literatura.

Tendrá una extensión máxima de 1500 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y hasta 3 figuras o tablas. El texto no incluirá resumen y se estructurará en introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al Director. Son comentarios relativos a artículos publicados recientemente tanto en la revista Experiencia Médica como en otras revistas. Tendrán una extensión máxima de 500 palabras y no más de 10 referencias. El texto no incluirá resumen y no se estructurará en apartados.

Imágenes en Medicina: presenta imágenes ilustrativas de un caso clínico. El texto tendrá una extensión máxima de 500 palabras, no más de 5 referencias bibliográficas. No incluirán resumen y el manuscrito se organizará en Caso Clínico y Comentarios.

Bioética y otros temas de interés en Medicina: Tendrán una extensión máxima 2000 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras. El resumen no será estructurado y no deberá exceder las 250 palabras. El manuscrito tendrá estructura libre.