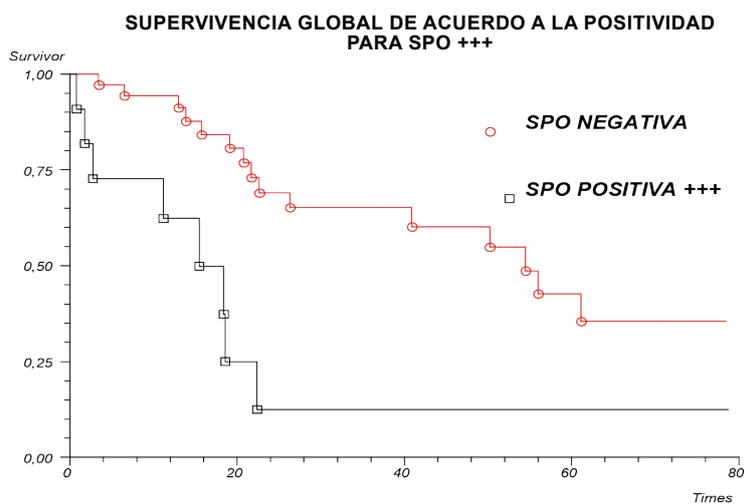


# EXPERIENCIA MÉDICA

PUBLICACIÓN DEL HOSPITAL PRIVADO UNIVERSITARIO DE CÓRDOBA S.A.



*Supervivencia Global de acuerdo a la expresión para SPO +++ (página 7)*

Sialoproteína ósea en cáncer de pulmón

Dinámica probabilística temporal de HIV

Antídotos para NACO

Infección por Clostridium difficile

Hiperparatiroidismo y litio

ISSN 1851-8443

## Experiencia Médica

Volumen 35 - Número 1 - Año 2017

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.experienciamedicahp.com.ar](http://www.experienciamedicahp.com.ar)

Registro Nacional de la Propiedad

Intelectual N° 12981

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

### DIRECTOR

Domingo Balderramo

### COMITÉ EDITORIAL

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](mailto:experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar)

Indizada en Base de Datos EBSCO

[www.experienciamedicahp.com.ar](http://www.experienciamedicahp.com.ar)

# ÍNDICE

## Artículos originales

Determinación y significancia pronóstica de la sialoproteína ósea como factor predictivo de metástasis óseas en cáncer de pulmón a células no pequeñas resecaos quirúrgicamente ..... 04  
Rodolfo Ávila, Martha V Zovak, María Kurpis, Vanesa Palla, Ana Lisa Basquiera, Juan José García, Emilio Palazzo, Mario EF Bustos, Carlos Brocca

Dinámica probabilista temporal de la epidemia de VIH/SIDA en los Estados Unidos [English]..... 09  
Javier Rodríguez Velásquez, Signed Prieto, Dharma Rodríguez

## Revisión

Antídotos específicos para los nuevos anticoagulantes orales y manejo ante una eventual hemorragia..... 15  
Carolina Carrizo, Virginia Figueroa, Nicolás Egea, Gabriela Vilte, Juan Gonzalez Grima, Brunella Bertazzo, Eduardo J. Brenna, Alejandro E. Contreras

Actualización de infección por Clostridium difficile..... 20  
Juan Pablo Caeiro, María Isabel Garzón

## Casuística

Hiperparatiroidismo primario asociado a litio..... 24  
Ana C. Di Doi, Georgina C. Gavotti, Pehuén Fernández, Lilian Ferrreira, Marcela A. Flores, Walter Douthat

## Anatomoclínico

Paciente de 40 años con insuficiencia cardíaca aguda..... 27  
Discusión: Carlos Estrada  
Modera: Pablo Lemos  
Anatomía patológica: Candelaria Mendoza  
Biología molecular: Ariel Sánchez  
Resumen de la historia clínica: Daniel Ruiz, Pamela Borgogno, Malén Konikoff

Normas de publicación..... 35

# TABLE OF CONTENTS

---

## **Original articles**

Determination and Prognosis significance of Bone sialoprotein (BSP) as a predictive factor for bone metastases in non-small cell lung cancer (NSCLC) removed surgically..... 04  
Rodolfo Ávila, Martha V Zovak, María Kurpis, Vanesa Palla, Ana Lisa Basquiera, Juan José García, Emilio Palazzo, Mario EF Bustos, Carlos Brocca

Temporal probability dynamics of the HIV/AIDS epidemic in the United States (USA)..... 09  
Javier Rodríguez Velásquez, Signed Prieto, Dharma Rodríguez

## **Review**

Specific antidotes for novel anticoagulants and bleeding management..... 15  
Carolina Carrizo, Virginia Figueroa, Nicolás Egea, Gabriela Vilt, Juan Gonzalez Grima, Brunella Bertazzo, Eduardo J. Brenna, Alejandro E. Contreras

Clostridium difficile infection update..... 20  
Juan Pablo Caeiro, María Isabel Garzón

## **Case records**

Primary hyperparathyroidism associated with lithium..... 24  
Ana C. Di Doi, Georgina C. Gavotti, Pehuén Fernández, Lilian Ferreyra, Marcela A. Flores, Walter Douthat

## **Clinical pathologic exercise**

40-year-old patient with acute heart failure Discussion:..... 27  
Carlos Estrada  
Moderator: Modera: Pablo Lemos  
Pathology: Candelaria Mendoza  
Molecular biology: Ariel Sánchez

**Publication's rules**..... 35

---

# Determinación y significancia pronóstica de la sialoproteína ósea como factor predictivo de metástasis óseas en cáncer de pulmón a células no pequeñas resecaos quirúrgicamente

Rodolfo Ávila (1), Martha V Zovak (1), María Kurpis (2), Vanesa Palla (2), Ana Lisa Basquiera (1), Juan José García (1), Emilio Palazzo (1), Mario EF Bustos (3), Carlos Brocca (1)

(1) Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(3) Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

## RESUMEN:

**Introducción:** el hueso es uno de los sitios de presentación de metástasis en pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas (CPCNP). Se ha publicado que la sobreexpresión de sialoproteína ósea (SPO) en muestras tumorales posee significancia pronóstica para la formación de metástasis óseas (MO) en cáncer de mama, próstata y pulmón. **Objetivo:** Nuestro objetivo fue evaluar si la expresión de SPO en el tumor primario se asocia a mayor riesgo de metástasis óseas en cáncer de pulmón resecao.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes CPCNP con estadios IA a IIIB que fueron completamente resecaos en el Hospital Privado Universitario de Córdoba luego del diagnóstico. Los tejidos del tumor primario fijados en formol y embebidos en parafina fueron procesados para evaluar la expresión de SPO. La SPO se evaluó por inmunohistoquímica (DAKO®). Se cuantificó su expresión de + a +++ y si la intensidad era homogénea o heterogénea (Waltregny y cols.). Se consideraron positivos los pacientes con intensidad ++ y +++ cruces.

**Resultados:** De los 56 casos resecaos entre enero de 2001 y diciembre de 2009, 47 fueron incluidos para el análisis. La media de edad fue 60,6 años; estadio I 57,4%, estadio II 21,3% y estadio III 21,3%; adenocarcinoma 53%. En el análisis histopatológico mostró: 34 casos SPO+ y SPO negativos 13 casos. El patrón de tinción mostró una alta variabilidad. En una mediana de seguimiento de 20,5 meses, 5 pacientes (10,6%) desarrollaron metástasis óseas (SPO+ 3 casos, SPO- 2 casos;  $p=0,54$ ) y 22 pacientes (46%) otro tipo de metástasis.

No hubo diferencia en supervivencia libre de metástasis ni en supervivencia global entre los SPO+ y SPO-. Cuando sólo se consideraron positivos los casos con alta intensidad de marcación (+++) hubo diferencia significativa en supervivencia global, con menor supervivencia para los casos SPO +++ (15,4 meses versus 54,4 meses;  $p=0,0086$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie, la expresión de SPO en el tumor primario no fue predictor de metástasis óseas. Sin embargo, la baja incidencia de metástasis óseas en esta serie podría explicar la diferencia con los hallazgos de otros estudios. Una alta intensidad de SPO podría asociarse a menor supervivencia global.

**Palabras clave:** sialoproteína ósea, metástasis óseas, cáncer de pulmón a células no pequeñas

## ABSTRACT:

**Background:** Bone is one of the sites of metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). It has been reported that bone sialoprotein (BSP) overexpression in tumor samples has a prognostic significance for the formation of bone metastases (BM) in breast, prostate and lung cancers. **Objective:** Our objective was to evaluate whether BSP expression in the primary tumor is associated with an increased risk of BM in patients with complete resection of lung cancer.

**Methods:** Retrospective study of NSCLC patients with stages IA to IIIB with completely resection at the Hospital Privado Universitario de Córdoba after diagnosis. The formalin-fixed and paraffin embedded primary tumor tissues were processed to evaluate BSP expression. BSP was evaluated by immunohistochemistry (DAKO®). Their expression was quantified from + to +++ and intensity was evaluated as homogeneous or heterogeneous. Patients with expression ++ and +++ were considered positive.

**Results:** Of the 56 cases with complete resection between January 2001 and December 2009, 47 were included in the analysis. The mean age was 60.6 years; Stage I 57.4%,

Recibido: 07/11/2016 Aceptado: 06/06/2017

### Correspondencia:

Rodolfo Ávila  
Servicio de Hematología y Oncología  
Hospital Privado Universitario de Córdoba  
Av. Naciones Unidas 346, CP 5016  
Te: 4688200  
Correo electrónico: rodolfoaavila@hotmail.com

stage II 21.3% and stage III 21.3%; and 53% of tumors were adenocarcinoma. In the pathology evaluation 34 cases were BSP positive and 13 cases were BSP negative. The staining pattern showed high variability. After a median follow-up of 20.5 months, 5 patients (10.6%) developed BM(3 cases BSP positive, 2 cases BSP negative,  $P=0.54$ ) and 22 patients (46%) presented another type of metastasis. There was no difference in metastasis-free survival or overall survival between BSP positive and BSP negative patients. When the subgroup of positive cases with high-intensity marking (+++) were considered, there was a significant difference in overall survival, with lower survival rates for SPO +++ cases (15.4 months) compared to BSP negative patients (54.4 months,  $P=0.009$ ).

**Conclusions:** In our series, BSP expression in the primary tumor was not a predictor of bone metastases. However, the low incidence of bone metastases in this series could explain the difference with findings from other studies. A high SPO intensity could be associated with lower overall survival.

**Keywords:** bone sialoprotein, bone metastases, non-small cell lung cancer.

## INTRODUCCIÓN

La presencia de metástasis óseas (MO) es frecuente en el carcinoma de pulmón a células no pequeñas (CPCNP), estas pueden presentarse al diagnóstico o desarrollarse durante la progresión tumoral y comprenden cerca del 35 % de las MO reportadas (1).

En el proceso de diseminación tumoral sitio específica, la interacción que se produce entre la célula invasora y el órgano huésped es crítica (2). Varios estudios han tratado de poner en evidencia los mecanismos involucrados en la invasión tumoral y la formación de metástasis óseas específicamente, se sabe que la interacción entre algunas proteínas expresadas en la membrana celular y la matriz extracelular representan un importante paso (3, 4).

Si bien se analizaron muchos marcadores involucrados en la colonización y desarrollo de metástasis esqueléticas con técnica de inmunohistoquímica como la catepsina K, osteopontin (OPN), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) y el inhibidor tisular de metalloproteinasa-1 (TIMP-1), entre otros, el único que demostró una relación significativa con la diseminación ósea e independientemente con una menor supervivencia global en cáncer de mama, próstata y más recientemente cáncer de pulmón fue la sialoproteína ósea (SPO) (5-9).

La SPO es una proteína de la matriz ósea, producida por los osteoblastos y osteoclastos, que tiene función en el metabolismo óseo normal, en la mineralización de la matriz extracelular y en el remodelado óseo (10,11), esta se expresaría en algunos tumores osteotróficos jugando un rol importante en el desarrollo de MO (5,6,12-14). Por lo tanto, existiría una subpoblación de CPCNP con predisposición al desarrollo de metástasis óseas que expresaría un patrón inmunohistoquímico diferente al de aquellos que no metastatizan en hueso. Por otro lado, se han publicado diversos estudios que demostraron que el uso de bisfosfonatos podría disminuir y retrasar la aparición de eventos óseos en algunos tumores sólidos (15-18).

Es por esto que creemos de importancia la identificación

de este subgrupo de pacientes con diagnóstico de CPCNP y sobreexpresión de SPO, que presentaría mayor predisposición al desarrollo de metástasis óseas y menor supervivencia, ya que podría beneficiarse de una intervención terapéutica preventiva con el propósito de bloquear o demorar el desarrollo de MO.

En este estudio retrospectivo nuestro propósito fue correlacionar la relación entre la expresión de SPO y la diseminación ósea, como así también su impacto en la supervivencia en pacientes con CPCNP resecaos quirúrgicamente.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

Se recolectaron de manera retrospectiva, en el período comprendido entre enero del año 2000 a diciembre del año 2009, los datos de pacientes con diagnóstico de CPCNP.

De todos ellos, fueron incluidos en este estudio aquellos con diagnóstico de CPCNP histológicamente confirmado, en estadios IA a IIIB, que hubieran sido resecaos quirúrgicamente en forma completa en el Hospital Privado Universitario de Córdoba y cuyo seguimiento haya estado a cargo del equipo de médicos de dicha institución.

En los 56 casos que cumplieron los requisitos para ingresar en nuestro estudio, se registraron los datos provenientes de las historias clínicas referentes a edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, estadio, tipo histológico y evolución. En 9 casos no fue posible realizar la marcación inmunohistoquímica para SPO debido a las siguientes razones: un caso recibió quimioterapia neoadyuvante y no se encontró tumor viable en los tacos de biopsia, 2 tacos no pudieron ser recuperados y en los 6 restantes el material guardado se encontraba no apto para la marcación. En total fueron incluidos para el análisis 47 casos.

## TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA Y SCORE

Los 47 tacos de muestras de tejidos fueron fijados en formol al 10% y embebidos en parafina. Se les realizaron cortes de 5  $\mu$ m y se procedió a la desparafinización y rehidratación de los mismos. Se bloqueó la actividad de la peroxidasa endógena con una solución de peróxido de hidrógeno al 3% en metanol durante 30 min. Se incubaron con el anticuerpo primario contra sialoproteína ósea (BSP) (policlonal de conejo, MILIPORE,) por 1 hora 30 minutos en una dilución 1/1000, se enjuagaron con buffer PBS. Se incubaron con anticuerpo secundario por 15 min. y luego con el reactivo terciario por 15 min. (LSAB+, DAKO®) lavando entre cada paso con buffer PBS. Por último se reveló la reacción inmunohistoquímica con diaminobencidina (DAB+, DAKO®). Los cortes se contracoloraron con hematoxilina, se deshidrataron y se montaron para su visualización. El proceso de la inmunohistoquímica fue realizada por una técnica de laboratorio (VP) y todos los cortes fueron revisados por la misma patóloga, que no conocía la evolución de los pacientes. Como control positivo de la técnica se utilizaron cortes de una metástasis ósea de un tumor de mama como lo indica el inserto del anticuerpo primario. Para informar los resultados se los clasificó según la distribución de la marcación en homogénea/heterogénea y según la intensidad en cruces. Los casos se clasificaron como positivos (++ y +++) o negativos (0 y +) de acuerdo a lo publicado por Waltregny y cols (5,6). Además se analizaron en forma separada los casos con +++ para SPO.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La expresión de la SPO entre paciente con y sin metástasis óseas se comparó por chi-cuadrado. La supervivencia libre de metástasis óseas y la supervivencia global se calcularon por Kaplan-Meier. La diferencia en supervivencia se calculó por logrank test.

## RESULTADOS

La edad media de los 47 pacientes en los que se realizó la marcación inmunohistoquímica para SPO fue 60,6 años (rango de 45-85), el 72,4% fueron varones, y el 93,6% presentó antecedente de tabaquismo. Los estadios de presentación más frecuente fueron IA y IB en el 57,4% de los pacientes. La histología predominante fue adenocarcinoma, seguido por carcinoma epidermoide. En la Tabla 1 se pueden ver las principales características clínicas e histológicas de los 47 pacientes analizados.

De los 47 pacientes analizados, 34 (72,4%) presentaron tinción positiva para SPO (Grupo A). En 13 (27,6%) la tinción fue considerada negativa (Grupo B).

En la Tabla 2 se puede observar el resultado de los patrones de tinción para sialoproteína ósea (SPO).

En la Figura 1 se puede ver la expresión de SPO con patrón homogéneo +++, en un carcinoma escamoso. En la figura 2 se puede ver la expresión de SPO con patrón heterogéneo +++, en un adenocarcinoma.

## MENOR A MAYOR AUMENTO

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 20,5 meses. De los 47 pacientes en los que se pudo obtener la marcación para SPO, veintitrés presentaron desarrollo de metástasis en diferentes sitios, pero sólo cinco de ellos progresó a nivel óseo. Veinticuatro pacientes no desarrollaron metástasis.

En la Tabla 3 se puede observar el número de pacientes con desarrollo de metástasis óseas y los que no presentaron metástasis. De los 5 pacientes que desarrollaron metástasis óseas, 3 casos fueron positivos para SPO y 2 casos negativos ( $p=0,54$ ).

La supervivencia global para todo el grupo (mediana) fue 40,9 meses (IC 95% 6,543644 to 75,256356); la supervivencia global de acuerdo a la positividad para SPO fue para el grupo A, SPO positiva 50,2 meses (IC 95% 21,7 a 78,8) y para el grupo B, SPO negativa 22,63 meses (IC 95% 19,13 a 72,83);  $p=0,6519$  (Fig. 3)

La supervivencia libre de metástasis óseas fue en el grupo A SPO positiva de 48,7 meses (IC 95% 17,97 a 78,77; en el grupo B SPO negativa de 11,03 meses (IC 95% 4,3 a 42,93).  $P=0,5257$  (Fig. 4).

Además se analizaron los casos con positividad +++ (heterogénea y homogénea) para supervivencia global y sobrevida libre de metástasis. No hubo diferencias en la supervivencia para metástasis óseas pero encontramos diferencia para supervivencia global con peor supervivencia para los pacientes SPO positiva (Fig. 5) mediana 15,43 meses (IC 95% 10,7 a 20,11 meses) versus 54,46 meses (IC 95% 46,96 a 61,97 meses);  $p=0,0086$ .

Tabla 1. Características clínicas e histológicas de los pacientes (n=47)

Variable	Nº	%
Edad media (rango)	60,6 (45-85 años)	72,4/27,6
Sexo, varones/mujeres	34/13	
Antecedentes de tabaquismo		
Si	44	93,6
No	3	6,4
Estadio al diagnóstico		
IA	10	21,2
IB	17	36,2
IIA	2	4,3
IIB	8	17
IIIA	8	17
IIIB	2	4,3
Histología		
Adenocarcinoma	23	49
Adenocarcinoma con diferenciación escamosa	1	2,1
Adenocarcinoma con diferenciación neuroendócrina	1	2,1
Carcinoma Adenoescamoso	2	4,3
Carcinoma Epidermoide	14	29,8
Carcinoma Poco Diferenciado	1	2,1
Carcinoma de Células Grandes	5	10,6

Tabla 2. Patrones de tinción inmunohistoquímica para sialoproteína ósea (n=47)

Patrón IHQ	Nº de pacientes	Porcentaje (%)
<b>Positivos</b>	<b>34</b>	<b>72,4</b>
Heterogéneo++	22	46,8
Heterogéneo+++	5	10,7
Homogéneo++	1	2,1
Homogéneo+++	6	12,8
Negativos	13	27,6

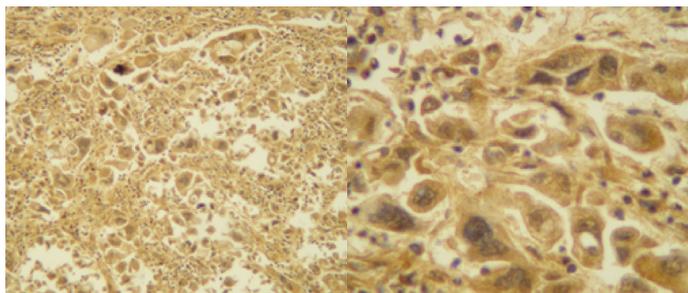


Figura 1. Expresión de sialoproteína ósea (SPO). Patrón homogéneo +++ en carcinoma escamoso. Menor y mayor aumento.

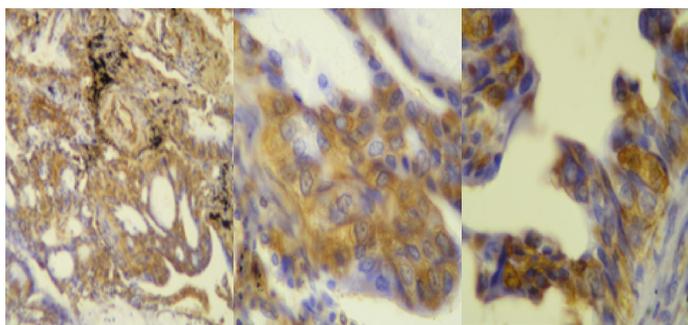


Figura 2. Expresión de sialoproteína ósea (SPO). Patrón heterogéneo +++ en adenocarcinoma. Menor a mayor aumento

Tabla 3. Pacientes con desarrollo de metástasis (n=47)

Variable	Nº	%
Metástasis No Óseas		
Sí	23	48,9
No	24	51,1
Metástasis Óseas		
Sí	5	10,6
No	42	89,4

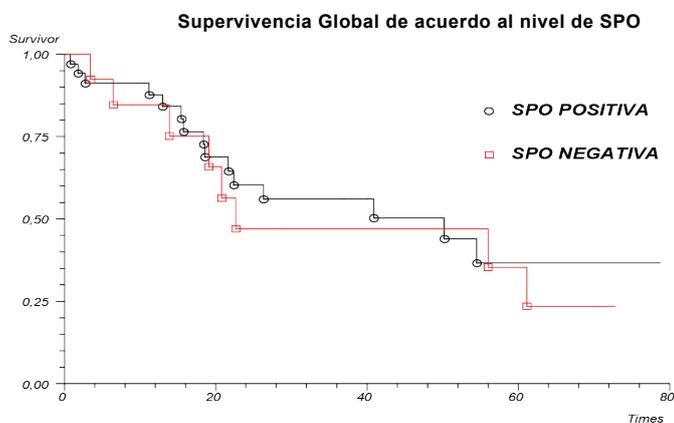


Figura 3. Supervivencia global agrupada de acuerdo a la expresión de SPO.

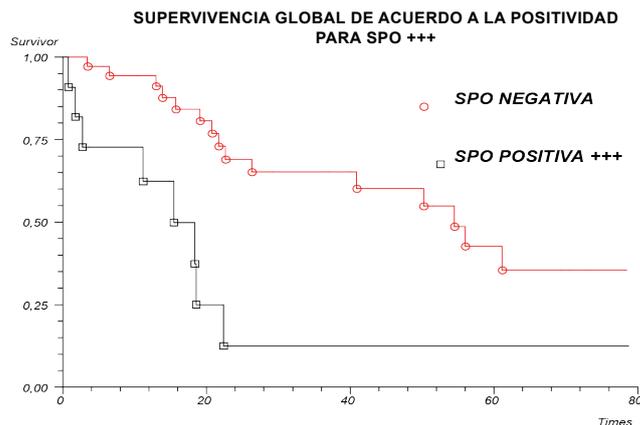


Figura 4. Supervivencia libre de metástasis óseas de acuerdo a SPO

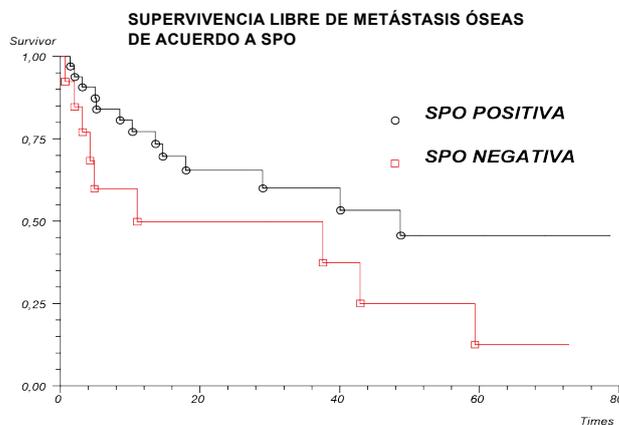


Figura 5. Supervivencia Global de acuerdo a la expresión para SPO +++

DISCUSIÓN

El crecimiento de la evidencia actual en relación al rol pronóstico que jugaría la expresión de SPO en el desarrollo de MO en diferentes tumores sólidos, entre ellos el CPCNP, podría tener un rol importante en el manejo futuro de estos pacientes, ya que identificar un grupo con alto riesgo para el desarrollo de metástasis óseas podría ayudar a mejorar la modalidad de tratamiento con el uso de medicamentos útiles en esta situación como los bifosfonatos. Estudios con estos medicamentos han demostrado su eficacia en reducir y retrasar los eventos óseos en pacientes con MO (17) y también retrasar la diseminación ósea en pacientes con tumores sólidos recurrentes o metastásicos (15,18), lo que sugeriría su aplicación como preventivo a la formación de MO.

Dos estudios recientes, uno de origen italiano publicado por Papotti y cols. (8) y otro de origen chino publicado por Li Zhang y cols. (9), han podido demostrar que la sobreexpresión de SPO en pacientes con diagnóstico de CPCNP resecados quirúrgicamente se correlaciona con una mayor predisposición al desarrollo de MO y con un peor pronóstico que aquellos que no la sobreexpresan. Ambos estudios utilizaron un método similar para la marcación inmunohistoquímica de SPO.

En su trabajo, Papotti y cols. presentaron sobreexpresión de SPO el 40% de los pacientes y la positividad fue considerada independiente del porcentaje de células tumorales marcadas; solo las muestras que no presentaron ningún tipo de marcación (0%) fueron interpretadas negativas. En este trabajo la positividad fue similar en los distintos tipos histológicos (adenocarcinoma vs no adenocarcinoma) y no se realizó correlación con otras variables clínico patológicas.

En el trabajo de Li Zhang y cols. la sobreexpresión de SPO estuvo presente en el 70% de los pacientes y se consideraron positivos aquellos pacientes que tuvieron más del 50% de células tumorales marcadas. En el estudio se vio que aquellos con adenocarcinoma presentaron mayor porcentaje de positividad para SPO que los no adenocarcinoma (39,1% vs 6,2%), lo que llamo la atención ya que el adenocarcinoma es más propenso al desarrollo de metástasis a distancia y que el grupo de pacientes con estadios más avanzados presentaron menor supervivencia libre de metástasis.

Ambos estudios han podido demostrar la fuerte relación entre la positividad de SPO con el desarrollo de metástasis óseas, el peor pronóstico y la menor supervivencia libre de progresión ósea. Estos datos sugieren que la SPO podría ser utilizada como en marcador predictivo de alto riesgo en pacientes con CPCNP al momento de la cirugía.

En nuestro trabajo intentamos reproducir estos resultados para evaluar la posibilidad de utilizar este marcador como factor pronóstico en este grupo de pacientes y obtuvimos una sobreexpresión en el 79,2 % de las muestras, consideramos negativos aquellos que presentaron intensidad de marcación en + y como positivos los que presentaron ++ y +++ cruces. No encontramos relación entre el tipo histológico y la expresión de SPO. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de metástasis ni en supervivencia global entre los SPO+ y SPO-, pero si pudimos ver que aquellos que tuvieron una fuerte marcación (+++) presentaron diferencia en supervivencia global. Sin embargo en nuestra serie solo 5 pacientes presentaron desarrollo de metástasis óseas, lo que creemos podría explicar esta falta de significancia estadística en nuestros resultados.

## CONCLUSIÓN

En nuestro grupo de pacientes, la expresión de SPO en el tumor primario no fue predictor de metástasis óseas. Sin embargo, la baja incidencia de metástasis óseas en esta serie podría explicar la diferencia con los hallazgos de otros estudios. Una alta intensidad de SPO podría asociarse a menor supervivencia global.

## BIBLIOGRAFÍA

- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80:1588-94.
- Horak CE, Steeg PS. Metastasis gets site specific. *Cancer Cell* 2005;8: 93-5.
- Cho NH, Hong KP, Hong SH, Kangs S, Chung KY, Cho SH. MMP expression profiling in recurrent stage IB lung cancer. *Oncogene* 2004; 23: 845-51.
- Brubaker KD, Vassella RI, True LD, Thomas R, Corey E. Cathepsin K mRNA and protein expression in prostate cancer progression. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 222-30.
- Waltregny D, Bellahcène A, Van Riet I, Fisher LW, Young M, Fernandez P, et al. Prognostic value of bone sialoprotein expression in clinically localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1000-8.
- Waltregny D, Bellahcène A, de Leval X, Florin B, Weidle U, Castronovo V. Increased expression of bone sialoprotein in bone metastases compared with visceral metastases in human breast and prostate cancers. *J Bone Miner Res*. 2000;15:834-43.
- Bellahcène A, Castronovo V, Ogbureke KUE, Fisher LW, Fedarko NS. Small integrin-binding ligand N-linked glycoproteins (SIBLINGs): multifunctional proteins in cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8(3):212-26.
- Papotti M, Kalebic T, Volante M, Chiusa L, Bacillo E, Cappia S, et al. Bone sialoprotein is predictive of bone metastasis in resectable non-small-cell lung cancer: a retrospective case-control study. *J Clin Oncol* 2007;24:4818-24.
- Li Zhang, Xue Hou. Predictive significance of bone sialoprotein and osteopontin for bone metastases in resected Chinese non-small-cell lung cancer patients: A large cohort retrospective study. *Lung Cancer*. 2010 Jan;67(1):114-119.
- Ganss B, Kim RH, Sodek J. Bone sialoprotein. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999;10: 79-98.
- Hunter G, Goldberg H. Modulation of crystal formation by bone phosphoproteins: role of glutamic acid-rich sequences in the nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein. *J Biol Chem* 1994;302:175-9.
- Bellahcène A, Kroll M, Liebens F, Castronovo V. Bone sialoprotein expression in primary human breast cancer is associated with bone metastases development. *J Bone Miner Res* 1996;11:665-70
- Bellahcène A, Maloujahnoum N, Fisher LW. Expression of bone sialoprotein in human lung cancer. *Calcif Tissue Int* 1997;61:183-8.
- Diel IJ, Solomayer EF, Seibel MJ, Pfeilschifter J, Maisenbacher H, Gollan C, et al. Serum bone sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastasis. *Clin Cancer Res* 1999;5:3914-9.
- Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol* 2005;23:8219-24.
- Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-21.
- Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Kelekis A, Galanos A, Vlahos L. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol* 2005;22:195-201.
- Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Scarpa S, Baldi A. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:2893-7.

# Probabilistic temporal dynamics of HIV/AIDS epidemic in the United States

Javier Rodríguez Velásquez (1,2) MD, Signed Prieto (1), Dharma Rodríguez (1)

(1) *Insight Group, Research Center Clínica del Country, Bogotá, Colombia*

(2) *Universidad Militar Nueva Granada - Bogotá, Colombia.*

## ABSTRACT

**Background:** Several mathematical models have been applied for the study of HIV/AIDS epidemic dynamics in The United States, looking for causal associations of its dynamics with the phenomenon.

**Methodology:** It was built a probability total space in the basis of probability occurrence of annual ranges about 2,500 and 1,500 infected from 1981 to 2005; in this way the temporal dynamic of the epidemic was quantified. The mean quadratic deviation was evaluated for 25 groups of ranges and a prediction of the infected number in 2006 was developed based on the probabilistic behavior of the last group.

**Results:** It was predicted that AIDS cases in The United States for year 2006 were between 37,500 and 40,000 for the ranges of 2,500 and between 38,000 and 39,500 for the ranges of 1,500. In both cases the real value was contained into the predicted interval; that means a 100% success in the prediction.

**Conclusions:** Analysis in time about dynamics of the loading of probabilities shows an acausal mathematical order that allows to do temporal predictions of the HIV epidemic infected number in a simple way and that is applicable to Public Health.

**Keywords:** Epidemic, HIV, AIDS, Probability, Prediction, Public Health.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Algunos modelos matemáticos han sido aplicados al estudio de la dinámica de la epidemia de VIH/SIDA en Estados Unidos, buscando asociaciones causales de su dinámica con el fenómeno.

**Metodología:** Se construyó un espacio total de probabilidad con base en la probabilidad de aparición de rangos anuales de 2.500 y 1.500 infectados desde el año 1.981

al 2.005, cuantificando la dinámica temporal de la epidemia. Se evaluó la desviación cuadrática media de 25 grupos de rangos y se desarrolló una predicción del número de infectados para el año 2006 con base en el comportamiento probabilista del último grupo.

**Resultados:** Se predijo que los casos de SIDA en Los Estados Unidos para el año 2006 estuvieron entre 37.500 y 40.000 para los rangos de 2.500 y entre 38.000 y 39.500 para los rangos de 1.500; el valor real fue contenido en el intervalo predicho en ambos casos, lo cual significa una exactitud del 100% en la predicción.

**Conclusiones:** El análisis de la dinámica del cargamiento de las probabilidades en el tiempo evidencia un orden matemático acausal que permite realizar predicciones temporales del número de infectados de la epidemia de VIH de una forma simple y aplicable a la salud pública.

**Palabras Clave:** Epidemia, VIH, SIDA, Probabilidad, Predicción, Salud Pública.

## INTRODUCTION

AIDS is an important cause of morbidity and mortality around the world. In 2009, the United Nations estimated that 33.3 million people worldwide were living with Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection; during that same year, the number of annual AIDS-related deaths worldwide was estimated as 1.8 million [1.6 million–2.1 million] (1,2). Sub-Saharan Africa remains as the most severely affected region, with approximately 22.5 million infected in 2009 (2). According to UNAIDS epidemiological report, The United States has reported the highest number of infected in all countries; in North America there is an average of 1,500,000 people living with HIV and 26,000 deaths attributable to AIDS by the year 2009 (2). Despite the strategies implemented to prevent the disease, it remains a public health problem (2).

Probability is a mathematical measure that assesses the possibility of the occurrence of a given event in an experiment that can present a finite set of events (3-6); some of the fundamental theories, as quantum physics and statistical mechanics, express laws of nature with the calculus of probabilities. Since the HIV/AIDS epidemic is an irregular and complex phenomenon, it will be study from the theory of probability and the loading of probabilities for a better understanding of its dynamics and so make possible to predict the number of infected cases in future.

The application of acausal mathematical and physical

Recibido: 29/12/2016 Aceptado: 06/02/2017

### Correspondence:

Javier Rodríguez Velásquez  
Cr 79b No. 51-16,  
Interior 5 Apt 102. Bogotá, Colombia  
Phone: 571-313 4057252  
Email: grupoinight2025@yahoo.es;

theories in the study of the epidemics dynamics have allowed to predict the infected cases number in big populations as countries, and small ones as municipalities; it also have allowed predictions for annual periods or even for a given epidemiologic week. For example, the prediction about the trajectory of the Malaria epidemic for the years 2005, 2006 and 2007 by calculating the speed and acceleration, the usage of second-order differential equations and the representation in polar coordinates by means of using concentric circular attractors (7). Another characteristic example is the prediction of Malaria outbreaks in periods of weeks for Colombia's municipalities, through the application of probability, entropy and entropy / Boltzmann constant relation (S/k) (8). Based on random walk a prediction about the Dengue epidemic in Colombia was made for the year 2007, obtaining a value that corresponds to the 90.4% with respect to the real infected number reported (9). It was also made a prediction about the annual infected number in Colombia of epidemics as Malaria (10) and Dengue (11), based on the load of probabilities in bounded time ranges, with a success percentage over 90% in both cases.

From this perspective, it is possible to assess whether the ranges, seen as events of a sample space, are equally probable or not, by using the mean quadratic deviation (4). The study of the dynamics of HIV/AIDS epidemic will allow making predictions for the HIV/AIDS cases number in the United States for 2006.

In this work, we will apply previously methodology applied to the malaria (10) and dengue (11), epidemic, thus the dynamics of HIV/AIDS epidemic will be characterized in an objective and reproducible way, establishing the quantitative probabilistic behavior of the increase or decrease of the cases number per year and predicting the infected number of VIH/AIDS for 2006 year.

## DEFINITIONS

**Probability of a range:** The probability of a range is defined as the number of frequency of times that the total number of annual infected in United States has been contained in this range, divided between the total of frequencies that corresponds to the total of years.

$$P(r) = \frac{\text{Frequency of range}}{\text{Total Frequency of ranges}} \quad \text{Equation 1}$$

**Mean quadratic deviation of a range:** To study if a group of ranges is equally probable or not, which means if there is a loading of the probability for specific events of the sample space, the formula of deviation equally probable is used4:

$$P(Rn) = \frac{\text{Frequency of range}}{\text{Total Frequency of ranges}} + \frac{1}{2\sqrt{N}} \quad \text{Equation 1}$$

Where N is the number of events of the sample space, this is the total of frequencies.

## METHODOLOGY

The values reported by the U.S. Health institute for the annual cases number of HIV / AIDS from 1981 to 2005 were grouped in ranges of 2.500 and 1.500 infected. These ranges were analyzed through a space of probability construction for each of the defined range types, where the presentation of each specified range is considered as an event. Based on the space of probability, the probability of occurrence of each event is established (see definitions).

This space of probability quantifies the possibility of a recorded total value for the HIV/AIDS infected number for a specific year in The United States, to be included in the established ranges. The range's extension was chosen considering that the annual variation of the infected number for the last years, with respect to the year of prediction, was close to these ciphers.

Then, probability spaces that quantify sets of ranges of 2,500 grouped in three were defined, so as sets of ranges of 1,500 grouped in four. The conformation of those sets was done in this way, given that since 1998 the epidemic tended to stabilize, and the annual variability of the defined ranges was three and four respectively. In these spaces the probability was calculated for each range with respect to the total set. The mean quadratic deviation of each range was also determined in order to establish if it exists or not a loading of the ranges, through the subtraction of the probability and its mean quadratic deviation. Finally an arithmetic average of the numbers that name the ranges of the last three years was made, and the range of infected number that correspond to the average value was established by a rule of three.

## RESULTS

The minimum ranges of annual infected in the period 1981-2005 was 1 in both ranges, of 2.500 and of 1.500, corresponding to an infected number that varies from 0 to 2.500 and from 0 to 1.500 respectively. The highest number of infected was 32 for the ranges of 2.500 and was 54 for the ranges of 1.500, belonging to an infected number that varies from 77,500 to 80,000 and from 78,500 to 80,000 respectively

Table 1: Ranges determination of the infected number per year

Year	Infected Number	Ranges		Year	Infected Number	Ranges	
		2.500	1.500			2.500	1.500
1981	339	1	1	1994	73086	30	49
1982	1201	1	1	1995	69984	28	47
1983	3153	2	3	1996	61124	25	41
1984	6368	3	5	1997	49379	20	33
1985	12044	5	9	1998	41829	17	28
1986	19404	8	13	1999	38811	16	26
1987	29105	12	20	2000	36087	15	25
1988	36126	15	25	2001	39206	16	27
1989	43499	18	29	2002	39250	16	27
1990	49546	20	34	2003	39690	16	27
1991	60573	25	41	2004	38807	16	26
1992	79657	32	54	2005	37662	16	26
1993	79879	32	54				

The frequency values of ranges occurrence were between 0 and 6, and the probability values were between 0 and 0.24 for ranges of 2,500 (Table 2). The frequency values of ranges occurrence and ranges probability for ranges of 1,500 are not shown, but they respectively were between 0 and 3, and between 0 and 0.12

It was found that the probability values for sets of 4 ranges groups varied in the interval  $[0 - 1.00]$ ; the values of mean quadratic deviation for these sets varied between  $[-0.5 - 1.50]$ , finding that the differences between them and the probability value (expected value) vary in the interval  $[-0.50$  to  $0.50]$  (Table 3).

It was found that the minimal value for the calculated differences for the 2,500 and 1,500 ranges sets were associated to a set that contains the ranges 16 to 18 and 25 to 28, for each ranges set respectively; the last ones are those that precisely contain the last five years, demonstrating so the loading of probabilities in time in this ranges set and it justifies the using of probabilities in this interval of time in order to predict the epidemic dynamics.

The obtained values of infected number that correspond to the years 2003, 2004 and 2005, for the ranges of 2,500 infected were in the range 16, while for the ranges of 1,500 infected were in the ranges 27 and twice in 26. The average evaluation of these values showed for 2006 that in the ranges of 2,500 corresponds to 16 and in the ranges of 1,500 to 26.33 (Table 4).

Values that was later corroborated with the diagnoses of HIV Infection in The United States, by year of diagnosis and selected characteristics, reported by the Center for Disease and Control and Prevention (Atlanta) according to "HIV/AIDS Surveillance Report 2009", where infected number corresponding to year 2006 was 39 329, finding that the prediction was 100% accurate in both cases.

Table 2: Frequency and probability for the ranges of 2,500 cases.

Range	Frequency	Probability	Range	Frequency	Probability
1	2	0,08	17	1	0,04
2	1	0,04	18	1	0,04
3	1	0,04	19	0	0
4	0	0	20	2	0,08
5	1	0,04	21	0	0
6	0	0	22	0	0
7	0	0	23	0	0
8	1	0,04	24	0	0
9	0	0	25	2	0,08
10	0	0	26	0	0
11	0	0	27	0	0
12	1	0,04	28	1	0,04
13	0	0	29	0	0
14	0	0	30	1	0,04
15	2	0,08	31	0	0
16	6	0,24	32	2	0,08

Table 3: Frequency values (F), Probability values (P), Mean Quadratic Deviation (+ MSD, - MSD) and the differences between them (+ MSD-P, - MSD-P) for the 4 ranges groups.

Range	F	P	+MSD	- MSD	+MSD -P	- MSD - P
1	2	0,50	0,750	0,250	0,25	-0,25
2	1	0,25	0,500	0,000	0,25	-0,25
3	1	0,25	0,500	0,000	0,25	-0,25
TOTAL	4					
4	0	0,00	0,500	-0,500	0,50	-0,50
5	1	1,00	1,500	0,500	0,50	-0,50
6	0	0,00	0,500	-0,500	0,50	-0,50
TOTAL	1					
7	0	0,00	0,500	-0,500	0,50	-0,50
8	1	1,00	1,500	0,500	0,50	-0,50
9	0	0,00	0,500	-0,500	0,50	-0,50
TOTAL	1					
10	0	0,00	0,500	-0,500	0,50	-0,50
11	0	0,00	0,500	-0,500	0,50	-0,50
12	1	1,00	1,500	0,500	0,50	-0,50
TOTAL	1					
13	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
14	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
15	2	1,00	1,354	0,646	0,35	-0,35
TOTAL	2					
16	6	0,75	0,927	0,573	0,18	-0,18
17	1	0,13	0,302	-0,052	0,18	-0,18
18	1	0,13	0,302	-0,052	0,18	-0,18
TOTAL	8					
19	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
20	2	1,00	1,354	0,646	0,35	-0,35
21	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
TOTAL	2					
22	0	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
23	0	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
24	0	0,00	0,000	0,000	0,00	0,00
TOTAL	0					
25	2	1,00	1,354	0,646	0,35	-0,35
26	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
27	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
TOTAL	2					
28	1	0,50	0,854	0,146	0,35	-0,35
29	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
30	1	0,50	0,854	0,146	0,35	-0,35
TOTAL	2					
31	0	0,00	0,354	-0,354	0,35	-0,35
32	2	1,00	1,354	0,646	0,35	-0,35
TOTAL	2					

Table 4. Ranges associated to the 2006 prediction, and values for the upper and lower limits of predicted infected number.

Prediction		Range 2.500	Range 1.500
2006		16	26,3
Infected: limit	Lower	37.500	38.000
Infected: limit	Upper	40.000	39.500

## DISCUSSION

This is the first work in which it is made a prediction of the cases number of the HIV/AIDS epidemic in The United States based on the ranges of the last three years, which is independent of causal factors. When the behavior of the epidemic is considered as a dynamic system, the probability theory application reveals a self-organization that allows to do temporal predictions, that may facilitate decision-making in Public Health. This methodology was originally developed for the Malaria epidemic in Colombia (10); it has been demonstrated its applicability to the Dengue epidemic (11), and in this study to the VIH/AIDS epidemic in The USA, results that suggest its generalization for other epidemics.

It have been developed mathematical models on the HIV/AIDS; most of them use statistical analysis across multivariate regression and make predictions with iteration nonlinear methods (12), others use computer models to make projections of the epidemic (13) and other are based on exponential models (14-16).

According to the calculation of the mean quadratic deviation to the probability values in chosen periods, it was revealed that the HIV epidemic dynamics has a kind of "probabilistic inertia", which means that there is a loading of probabilities. Giving support to the evaluation of the HIV epidemic when recent years are taken, because these values are within limited values and none of them deviates considerably from the expected value. The predicted value was compared to the actual cases number reported by the Atlanta's CDC (Center for Disease and Control and Prevention) (17), and it was determined the success degree of the prediction about the range in which the infected number will be, finding that it was 100%.

This work was based on the records of the Department of Health and Human Services of The United States, which before 2006 does not had exact methodologies to estimate the infected number, presenting so a sub-registration (18-19). The CDC has revealed that the historical trend analysis suggests that the annual number of new infections was never lower than 40,000 and that it has been more or less stable since the 1990 decade (20). A work of Hall H. et al., showed that in 2006 the HIV infected number was 56,300, number that is substantially higher than the previous estimates of 40,000 annual new infections (21).

The application of Physical and Mathematical theories also have been allowed to advance on the solution of another related problems to the human health. In this way, it has been developed characterizations and predictions in the immunology and molecular biology area, useful for the vaccines development. Some of them, are stand out the development of a predictive theory about the malaria peptides binding to HLA class II (22) and the creation of a theory for the prediction of binding peptides to Red Blood Cells, which results show a sensibility of 95% and a specificity of 90% (23). These theories also make possible predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count (24). It has been made morphometric characterizations and diagnostics to the health and sick prototypes differentiation of cells as erythrocytes (25), cervical epithelial cells (26-28), and coronary arteries in an

animal experimental model (29). In cardiology field, diagnostic methodologies and predictions have been developed for cardiac dynamic (30-34), and predictions in the Intensive Care Unit (35).

This work is a temporal limited prediction, unlike that made for 820 municipalities in Colombia (8), which was an accurate prediction in time and space, calculated for weeks. Nevertheless the prediction developed in this study is also important because can make annual predictions in a precise way.

## ACKNOWLEDGEMENTS:

This article is product of the Project Evaluación física y matemática de variables hemodinámicas de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos fundamentada en la geometría fractal y los sistemas dinámicos: Cuantificaciones de aplicación clínica en 14 horas, developed in the Center of Investigations of the Country Clinic, in Alliance with the Universidad Militar Nueva Granada.

We thank the Universidad Militar Nueva Granada, for their support to our investigations. Specially to the Vice-Rector of research and the Medicine Faculty. We extend a special thank to the Doctor Nydia Alexandra Rojas, Director of Research on the Medicine Faculty, to the Doctor Jorge Luque, Dean of the Medicine Faculty, to the Doctor Yanneth Méndez, Academic Vice-Rector and to the Eng. Marcela Iregui, Vice-Rector of Researchs.

We also thank the Center of Investigations of the Country Clinic, specially to the Doctors Tito Tulio Roa, Director of Medical Education, Jorge Ospina, Medical Director, and Alfonso Correa, Director of the Research Center; to the Doctor of the Center Adriana Lizbeth Ortiz, epidemiologist, the nurse Silvia Ortiz, for their support on our researchs.

## DEDICATION:

To my children.

There is no conflict of interests

## REFERENCES

1. Cohen M, Shaw G, McMichael A, Haynes B. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1943-54.
2. WHO, UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on the Global AIDS epidemic 2010. p. 18 [Internet] [Updated 2010]; [Cited 2011 Julio 12]. In: <http://www.UNAIDS.org>
3. Laplace Pierre. Ensayo filosófico sobre las probabilidades. Barcelona: Altaya; 1995.
4. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Vol. 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, S.A.; 1964. p. 6~1 - 6~16.
5. Mood A, Graybill F, Boes D. Introduction to the theory of statistics. 3rd ed. Singapore: Mc. Graw-Hill; 1974.
6. Blanco L. Probabilidad, notas de clase. Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Matemáticas y Estadística; 1996.

7. Rodríguez J, Prieto S. Dinámica de la epidemia de Malaria. Predicciones de su Trayectoria. *Rev Med* 2010; 18(2): 12-20.
8. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2010; 27(3): 211-8.
9. Rodríguez J, Correa C. Predicción temporal de la epidemia de dengue en Colombia: dinámica probabilista de la epidemia. *Rev Salud Pública* 2009; 11(3): 443-53.
10. Rodríguez J. Dinámica probabilista temporal de la epidemia de malaria en Colombia. *Rev Med* 2009; 17 (2): 214-21.
11. Rodríguez J, Vitery S, Puerta G, Muñoz D, Rojas I, Pinilla L, et al. Dinámica probabilista temporal de la epidemia de dengue en Colombia. *Rev Cubana Hig Epidemiol*.2011; 49(1)
12. Löytönen M, Arbona SI. Forecasting the AIDS epidemic in Puerto Rico. *Soc Sci Med* 1996; 42(7): 997-1010.
13. Ding Y Computing back-calculation estimates of AIDS epidemic. *Stat Med* 1995; 14(14): 1505-12.
14. Stillman, G., & Stacey, K. Designing an applications task for Mathematical Methods using AIDS data. In: C.Vale, J. J. Roumeliotis, & J. Horwood (Eds.). *Valuing mathematics in society*, Proceedings of the 39th Annual Conference of the Mathematical Association of Victoria. Melbourne: Mathematical Association of Victoria; 2002. p. 470-480.
15. Fazekas de St Groth C, Solomon PJ. Short-term prediction of the AIDS epidemic using empirical models. In: P. J. Solomon, C. Fazekas de St Groth, & S. R. Wilson (Eds.), *Projections of acquired immune deficiency syndrome in Australia using data to the end of September 1989*. Canberra, ACT: Australian National University, National Centre for Epidemiology and Population Health. Working Paper No. 16 1990. p. 11-17).
16. Solomon PJ, Doust JA, Wilson SR. Predicting the course of AIDS in Australia and evaluating the effect of AZT: A first report (Working Paper No. 3). Canberra, ACT: Australian National University, National Centre for Epidemiology and Population Health; 1989.
17. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention-Atlanta, Georgia. HIV Surveillance Report. Diagnoses of HIV Infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2009, Vol 21. Table 1a: Diagnoses of HIV infection, by year of diagnosis and selected characteristics, 2006-2009—40 states with confidential name-based HIV infection reporting.
18. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention-Atlanta, Georgia. HIV/AIDS Surveillance Report. U.S. HIV and AIDS cases reported through December 2001 Year-end edition Vol. 13, No. 2. Table 21: AIDS cases and deaths, by year and age group, through December 2001, United States.
19. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention-Atlanta, Georgia. HIV/AIDS Surveillance Report. Cases of HIV infection and AIDS in the United States and Dependent Areas, 2006, Vol. 18. Table 3: Estimated numbers of AIDS cases, by year of diagnosis and selected characteristics, 2002-2006 and cumulative—United States and dependent areas.
20. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Incidence. In <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/index.htm>. July 5, 2011.
21. Hall H, Song R, Rhodes P, Prejean J, Lee L, Karon J, Brookmeyer R, Kaplan E, McKenna M, Janssen R. Estimation of HIV Incidence in the United States. *JAMA* 2008; 300 (5): 520-9.
22. Rodríguez J, Bernal P, Prieto P, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, et al. Predicción de unión de péptidos de Plasmodium falciparum al HLA clase II. Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. *Archivos de alergia e inmunología clínica*. 2013; 44(1): 7-14.
23. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. *Inmunología*. 2010; 29(1):7-19.
24. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mora J, Bravo J, Soracipa Y, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics*. *BMC Medical Physics*. 2013; 13:3.
25. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: Geometric diagnosis of erythrocyte. *J. Med. Med. Sci*. 2012; 3(11): 715-720.
26. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic Geometric Cellular Organization. *BMC Medical Physics* 2014, 14(2):1-9.
27. Rodríguez J. Nuevo método fractal de ayuda diagnóstica para células preneoplásicas del epitelio escamoso cervical. *Rev UDCA Act & Div Cient*. 2011; 14(1):15-22
28. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Domínguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervix cell evolution from normality to cancer. *J Can Res Ther* 2015; 11(1): 98-104.
29. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. *BMC Medical Physics* 2010; 10:1-6.
30. Rodríguez-Velásquez J, Prieto S, Domínguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, et al. Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. *Rev. Fac. Med*. 2014;62(4):539-46.
31. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weiz G, Soracipa Y, et al. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf – Mandelbrot law. *Journal of Modern Physics* 2015, 6: 1881-1888. <http://dx.doi.org/10.4236/jmp.2015.613193>
32. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa C, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. *J. Med. Med. Sci*. 2013; 4(8): 370-381.
33. Rodríguez J, Prieto S, Bernal P, Izasa D, Salazar G, Correa C, Soracipa Y. Entropía proporcional aplicada a la evolución de la dinámica cardíaca. Predicciones de aplicación

clínica. En: Rodríguez LG, Coordinador. La emergencia de los enfoques de la complejidad en América Latina: desafíos, contribuciones y compromisos para abordar los problemas complejos del siglo XXI. Tomo 1,1a ed. Buenos Aires: Comunidad Editora Latinoamericana; 2015. p. 315-44.

34. Rodríguez J, Prieto S, Flórez M, Alarcón C, López R, Aguirre G, et al. Physicalmathematical diagnosis of cardiac dynamic on neonatal sepsis: predictions of clinical application. *J.Med.Med. Sci.*2014; 5(5): 102-108.

35. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical Mortality predictions on ICU.*J.Med.Med. Sci.* 2015; 6(8): 102-108.

# Antídotos específicos para los nuevos anticoagulantes orales y manejo ante una eventual hemorragia

Carolina Carrizol, Virginia Figueroa, Nicolás Egea, Gabriela Viltel, Juan Gonzalez Grimal, Brunella Bertazzol, Eduardo J. Brenna, Alejandro E. Contreras  
 I Servicio de Cardiología. Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

## RESUMEN

Cuatro nuevos anticoagulantes orales son una alternativa a los antagonistas de la vitamina K, cuya principal ventaja en la práctica clínica es la administración a dosis fijas, sin necesidad de monitoreos de anticoagulación periódicos. A pesar de tasas de sangrados similares a los antagonistas de la vitamina K y menor tasa de sangrados intracraneales, una de las principales desventajas de su uso es la carencia de antídotos específicos.

Hasta el momento se ha aprobado un anticuerpo monoclonal como antídoto de dabigatran llamado idarucizumab y se encuentra bajo investigación un factor Xa modificado (andexanet alfa) y una molécula sintética (ciraparantag) que revierten los efectos de los anti factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban). Presentamos la evidencia disponible hasta el momento de estos antídotos específicos y el eventual manejo ante un paciente con sangrado que comprometa la vida.

**Palabras clave:** nuevos anticoagulantes, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, antídotos.

## ABSTRACT

Four novel oral anticoagulants are an alternative to vitamin K antagonists and their main advantage in clinical practice is fixed doses administration and periodic anticoagulation monitoring is not required. Although bleeding rates are similar to vitamin K antagonists and have a lower rate of intracranial bleeding, a drawback to its use is the lack of specific antidotes.

A monoclonal antibody as dabigatran antidote called idarucizumab has been approved, a modified Xa factor (andexanet alfa) and a synthetic molecule (ciraparantag) that reverse the effects of anti-factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) are under investigation. We present the evidence available of these specific antidotes and the management of

patients with threatening life bleeding.

**Keywords:** novel anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, antidotes.

## INTRODUCCIÓN

Durante más de medio siglo los antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron los únicos anticoagulantes orales disponibles para uso clínico. A pesar de que los AVK son muy eficaces en la prevención de la tromboembolia, su uso es limitado por su estrecho margen terapéutico que requiere frecuentes monitoreos y ajustes de dosis. Desde el año 2010, cuatro nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de vitamina K (NACO) han sido aprobados para su uso clínico. Estos actúan inhibiendo ya sea trombina (dabigatran) o el factor X activado (rivaroxaban, apixaban, y edoxabán) y ofrecen ventajas potenciales sobre los AVK con menos interacciones medicamentosas (1).

En ensayos clínicos, los NACO fueron al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención de ictus y eventos embólicos sistémicos en pacientes con fibrilación auricular y se asociaron con menores tasas de accidente cerebrovascular hemorrágico en comparación con warfarina (2-4). Para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, los NACO no fueron inferiores a la terapia estándar (incluyendo enoxaparina subcutánea o heparina seguida de warfarina o acenocumarol), con disminución importante del riesgo de sangrado (5).

Aunque los NACO reducen el riesgo de hemorragia en relación con la warfarina, persiste la preocupación respecto al manejo de la hemorragia relacionada con su uso (6).

La tasa anual de sangrado mayor reportada con dabigatran fue del 2.71% y 3.11% con dosis de 110 mg y 150 mg respectivamente, en ambos casos menor que para warfarina (3,36%), aunque solo significativamente menor en la dosis de 110 mg (p 0,003). El riesgo de sangrado gastrointestinal fue significativamente superior en los pacientes que recibieron 150 mg dabigatran comparado con warfarina (3).

En cuanto al rivaroxaban, la tasa anual de hemorragias mayores fue similar con rivaroxaban y warfarina (3,6% vs 3,4%), aunque la tasa de hemorragia intracerebral fue significativamente menor con rivaroxaban (0,5% vs 0,7% HR 0,67 IC 0,47-0,93). Por el contrario, las hemorragias gastrointestinales mayores fueron significativamente más frecuentes en el grupo rivaroxaban (3,2% vs 2,2%) (4).

Para el apixaban la tasa de sangrado mayor fue menor

Recibido: 08/01/2017 Aprobado: 23/05/2017

### Correspondencia:

Alejandro Contreras  
 Servicio de Cardiología  
 Hospital Privado Universitario de Córdoba.  
 Naciones Unidas 346. Córdoba. Argentina.  
 TE: 351 4688220. FAX: 351 4688818.  
 E-mail: aletreras@hotmail.com

que para warfarina (2.13% vs 3.09% anual). El sitio de sangrado mayor más frecuente fue el tracto gastrointestinal en el 31% de los casos. El apixaban se asoció con menor tasa de sangrado gastrointestinal que la warfarina, pero no fue estadísticamente significativo (HR 0.89, 95% CI: 0.70 a 1.14) (2).

Una de las principales limitaciones del uso de NACO es la carencia de antídotos para el caso de ocurrencia de sangrados mayores o que comprometan la vida o ante la necesidad de intervenciones de emergencia. En los últimos años, se han desarrollado algunos antídotos, incluso con estudios clínicos que avalan su uso y que describiremos.

## IDARUCIZUMAB

Es un fragmento (Fab) de anticuerpo monoclonal humanizado, con muy alta afinidad por dabigatrán, 350 veces más que por la trombina, por lo que se une al dabigatrán libre y unido a la trombina, inhibiendo su acción. Idarucizumab fue testeado en estudios de fase I, en pacientes voluntarios de 65 a 80 años con función renal normal, y en pacientes de 45 a 80 años con función leve o moderadamente alterada; en los cuales se pudo revertir completamente el efecto anticoagulante del dabigatrán, sin evidenciarse efecto procoagulante alguno (7-9).

El único estudio clínico que demuestra su eficacia es un estudio no controlado, de cohorte, fase III (10), realizado en 90 pacientes de 35 países. Se utilizó idarucizumab en dos grupos de pacientes: aquellos que requerían procedimiento o cirugía de urgencia, y aquellos con sangrado con amenaza de vida. En el grupo con sangrados graves se demoró en restaurar la hemostasia 11,4 horas. La reversión de la coagulación se evaluó mediante el tiempo de coagulación de trombina y tiempo de coagulación de ecarina. La hemostasia fue subjetivamente normal en 92% de los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. Este trabajo no tuvo grupo control. El estudio no fue diseñado para evaluar disminución en la mortalidad, si no eficacia en la reversión del efecto anticoagulante (11,12). No existe una alternativa como antídoto a dabigatrán.

La dosis recomendada es dos infusiones de 2,5 gramos en 50 ml de solución fisiológica, a pasar en 5 a 10 minutos, o en dos bolos consecutivos, por vía endovenosa. No requiere ajuste de dosis, por peso, función renal o edad.

En algunas ocasiones podría estar indicado 5 gramos más de idarucizumab (por ejemplo ante la recurrencia de sangrado clínicamente relevante, paciente con potencial riesgo de recurrencia de sangrado que amenace la vida o pacientes que requieran nueva cirugía de urgencia); en todos los casos asociados a pruebas de coagulación alteradas, si bien no hay estudios que lo avalen.

Por otro lado los pacientes también podrían requerir otras medidas de soporte, en adición al idarucizumab, para lograr la hemostasia; tales como hemoderivados, los cuales deberían ser utilizados según el criterio médico.

En conclusión, es el primer antídoto específico en obtener licencia por FDA para la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán, aun no disponible en Argentina. Debe ser utilizado junto a las medidas de soporte habituales, en pacientes que requieran una rápida reversión del efecto anticoagulante (pacientes con sangrado que amenace la vida o

que requieran un procedimiento de emergencia). Por lo tanto el uso de idarucizumab debería ser evaluado en cada caso en particular, evaluando riesgos, beneficios y costos, de su utilización.

## ANDEXANET ALFA

Es una proteína señuelo de factor Xa humano recombinante modificado, que es catalíticamente inactivo pero que mantiene su capacidad de unirse a los inhibidores del factor Xa en su sitio activo con una afinidad 1:1. De esta forma andexanet se une y secuestra dichos inhibidores dentro del espacio vascular restituyendo la actividad del factor Xa endógeno y reduciendo los niveles de actividad anticoagulante de estos inhibidores.

Fue evaluado en estudios de fase 2 donde se observó que la administración intravenosa de andexanet resultó en una reversión rápida y reproducible, dosis dependiente de los efectos anticoagulantes en múltiples cohortes de voluntarios sanos que recibían uno de cuatro inhibidores de factor antiXa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina). Esta reversión fue evaluada por la reducción en la actividad del anti-factor Xa y la concentración de anti factor Xa así como la recuperación en la generación de trombina. Tiene una vida media de aproximadamente 1 hora, por lo cual existen 2 modos de administración, tanto en bolo único o bolo seguido de una infusión de 1-2 horas (13).

En el estudio ANNEXA-A y ANEXXA-R se estudió la eficacia y seguridad de andexanet en voluntarios sanos. Se administró 400 mg en bolo (30 minutos) o 400 mg en bolo seguido por una infusión continua de 4 mg/min por 120 minutos para antagonizar los efectos de apixaban y de 800 mg en bolo único o seguido de una infusión de 8 mg/min por 120 minutos en la rama rivaroxaban. Todos los pacientes tuvieron una reducción mayor al 80% en la actividad del anti-factor Xa, observándose un inicio de acción a los 2-5 minutos del bolo, cuya acción perdura 2 hs. En el caso de recibir infusión continua, el efecto permanece por 2 hs finalizada dicha infusión. Se observó la presencia de anticuerpos no neutralizantes contra andexanet en el 17% de los pacientes (14).

En el estudio ANNEXA-4 (análisis preliminar, 67 pacientes) se estudió la eficacia y seguridad de andexanet en pacientes con sangrado mayor que recibían terapia anticoagulante con anti-factor Xa. En caso que recibieran apixaban o rivaroxaban con última dosis a más de 7 hs previas se realizaba un bolo de 400 mg seguido de infusión de 480 mg en 2 hs. Si recibieron enoxaparina, edoxaban o rivaroxaban con última dosis a menos de 7 hs, se realizaba un bolo de 800 mg y una infusión de 960 mg en 2 hs. Luego del bolo, la actividad anti-factor Xa disminuyó 89% en pacientes con rivaroxaban y 93% con apixaban. 4 hs post infusión estos valores descienden a 39% y 30% respectivamente. El 79% de los pacientes logró hemostasia con andexanet 20 hs post infusión. 18% de los pacientes presentaron eventos tromboticos a 30 días y hubo un 15% de mortalidad en el seguimiento, de las cuales 6 correspondieron a causas cardiovasculares. Se reinició la anticoagulación en el 27% de los pacientes a 30 días (15).

Actualmente no existen antídotos específicos contra

los anticoagulantes anti- factor Xa. Además de las medidas de generales y de soporte ante sangrados mayores, podría ser beneficiosa la utilización de andexanet. Dado los hallazgos de fenómenos tromboticos y la mortalidad en estudio realizado en pacientes con carga trombotica alta, que se corresponde con el perfil de pacientes anticoagulados, es que se requiere mayores estudios para evaluar si la frecuencia de estos eventos en este subgrupo de pacientes que recibieron andexanet excede la esperada.

**CIRAPARANTAG**

Es una pequeña molécula catiónica soluble en agua sintética que se une a inhibidores directos Xa, inhibidores directos de la trombina y heparina no fraccionada de bajo peso molecular a través de enlaces de hidrógeno no covalentes e interacciones carga-carga y es considerado un agente de reversión universal (16).

Tiene efecto a los 30 minutos, con restauración del tiempo de coagulación de sangre entera. No tiene unión significativa a las proteínas plasmáticas, no interacciona sustancialmente con las enzimas citocromo hepático o transportadores de membrana y no tiene la unión a un espectro

seleccionado de fármacos cardiovasculares y antiepilépticos (16).

Un estudio fase I-II, controlado por placebo, que evaluó la seguridad y farmacocinética de la molécula, observó una reversión completa de la anticoagulación en voluntarios sanos tratados con una dosis subcutánea de enoxaparina (1,5 mg/kg), usando ciraparantag (100 a 300 mg en bolo). La reversión de la anticoagulación se produjo rápidamente después de la inyección del antídoto y persistió por 12 a 24 hs (17).

Otro estudio que incluyó 80 pacientes sanos, anticoagulados con edoxaban (60 mg vía oral), administrado 3 horas previas al uso de un bolo de 100 a 300 mg de ciraparantag. El antídoto restauró la hemostasia basal dentro de los 10 a 30 minutos de la administración y sus efectos se mantuvieron por 24 horas. No se reportaron efectos procoagulantes ni efectos adversos significativos (18). No se encuentra aprobado en la actualidad para su uso clínico, sin embargo, es una molécula prometedora debido a sus propiedades como antídoto universal.

**MEDIDAS GENERALES Y LUGAR QUE OCUPAN LOS ANTÍDOTOS EN LA ACTUALIDAD**

Los pacientes anticoagulados con NACO que sufren

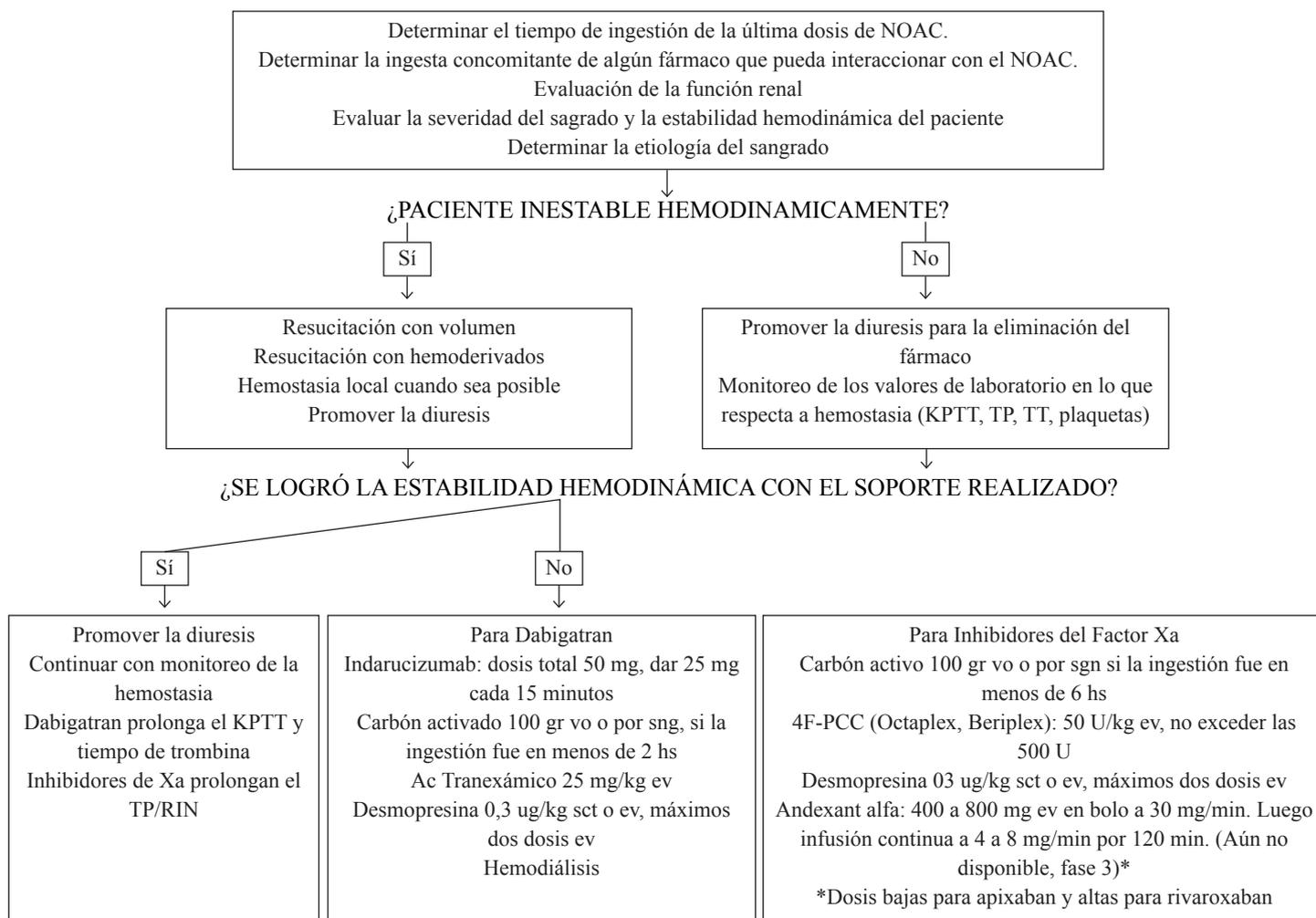


Figura 1: Estrategias adyuvantes en pacientes anticoagulados con NACO

algún tipo de hemorragia severa o con compromiso de vida deben ser manejados en unidades de cuidado intensivo y constante monitoreo hemodinámico (19).

Aunque existe poca evidencia clínica en cuanto a medidas generales en hemorragias de esta severidad se postulan las siguientes como estrategias adyuvantes ante una situación de este tipo (Fig 1).

En primer lugar es lógico y está recomendado suspender la administración de los anticoagulantes, realizar maniobras de compresión hemostática en sitios comprimibles y realizar reposición del volumen intravascular. Si la última dosis de anticoagulante fue administrada en las últimas 2 hs, se recomienda el uso de carbón activado vía oral, el cual demostró reducir en un 99% la absorción de dabigatrán (20), para los inhibidores del Factor Xa hasta dentro de las últimas 6 hs.

El uso de Concentrados de Protombina (PCC) en dosis de 50 IU/kg endovenosa es considerado razonable para el uso en pacientes con sangrados severos o con riesgo de vida (21), el cuál demostró reducir la hemorragia intracraneal y mortalidad en modelos animales con NACO, aunque no existen modelos clínicos humanos que hayan estudiado su uso.

Otro agente prohemostático al cual es razonable acudir es el Concentrado de Protrombina activado (aPCC), se administra en dosis de 80 U/kg endovenosa y su uso es preferible sobre el PCC en pacientes anticoagulados con dabigatrán (19). Tanto el PCC como el aPCC son recomendados en pacientes con hemorragias severas, no así en hemorragias de riesgo moderado.

Aunque no existen datos clínicos sobre el uso de desmopresina o agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico en pacientes con NACO y hemorragia, deben ser considerados como terapia adyuvante en eventos de sangrado moderado a severo (19). El ácido tranexámico debe administrarse en dosis endovenosa de 25 mg/kg y la desmopresina a 0,3 mcg/kg subcutánea (22).

Otras estrategias para considerar en el caso del dabigatrán en pacientes con sangrado grave o con fallo renal, es la indicación de hemodiálisis, la cual demostró remover el 68% de la droga luego de 4 horas de procedimiento (23). El apixaban y el rivaroxaban no son dializables debido a su alta unión a proteínas.

Medidas como la trasfusión de unidades de glóbulos rojos o concentrados de plaquetas, deben ser consideradas en base a la magnitud de la anemia o la plaquetopenia. Recursos como el factor VII activado (rVIIa) o el plasma fresco congelado no han demostrado eficacia en la reversión del efecto de los NACO (19) y su uso no está recomendado.

## BIBLIOGRAFÍA

1- Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM. Management of Bleeding With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Era of Specific Reversal Agents. *Circulation* 2016;134:248-61.

2- Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors,

Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-47.

3- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

4- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

5- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.

6- Hess PL, Mirro MJ, Diener HC, Eikelboom JW, Al-Khatib SM, Hylek EM, et al. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J*. 2014;168:239-47.

7- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab the antidote for reversal of dabigatran. *Circulation*. 2015;132:2412-22.

8- Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-51.

9- Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386:680-90.

10- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.

11- Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med*. 2015;373:569-71.

12- Stöllberger C, Pommer P, Schneider B, Finsterer J. Concerns about idarucizumab for dabigatran reversal. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:473-74.

13- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013;19:446-51.

14- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-24.

15- Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson M, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.

16- Milling Jr, TJ, Kaatz S. Preclinical and clinical data for factor Xa and "universal" reversal agents. *Am J Emerg Med* 2016;34:39-45.

17- Ansell JE, Lailicht BE, Bakhru SH, Hoffman M, Steiner SS, Costin JC. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2016;146:113-18.

18- Ansell JE, Bakhru SH, Lailicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014;371:2141-

2.

19- Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489-98.

20- van Ryn J, Stangier J, Hartter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.

21- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.

22- Christos S, Naples R. Anticoagulation reversal and treatment strategies in major bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med* 2016;17:264-70.

23- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.

# Actualización de infección por *Clostridium difficile*

Juan Pablo Caeiro (1), María Isabel Garzón (1)

(1) Servicio de Infectología, Hospital Privado Universitario de Córdoba

## RESUMEN

**La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una patología frecuente y problemática. Es una causa importante de diarrea en los hospitales e instituciones relacionadas con el cuidado de la salud. En esta revisión se describen nuevas propuestas diagnósticas y terapéuticas, como así también las formas de prevención y control. La recurrencia de la infección es un problema complejo y con múltiples opciones de manejo. Si bien la ICD es una infección claramente relacionada al cuidado de la salud, se han descrito infecciones adquiridas en la comunidad en gente más joven y sana.**

**Palabras clave:** *Clostridium difficile*, diarrea, antibióticos, infección asociada al cuidado de la salud.

## ABSTRACT

***Clostridium difficile* infection (DCI) is a frequent and problematic pathology. It is one of the main causes of diarrhea in hospitals and institutions related to health care. This review describes new diagnostic and therapeutic proposals, as well as forms of prevention and control. The recurrence of infection is a complex problem with different management options. Although ICD is a clearly health-related infection, community-acquired infections have been described in younger and healthier people.**

**Keywords:** *Clostridium difficile*, diarrhea, antibiotics, infection related to health care.

## INTRODUCCIÓN

En 1893 Finney y Osler describieron el primer caso de enterocolitis pseudomembranosa. El nombre de la bacteria *Bacillus difficilis* surge en 1935 por Hall-O'Toole. En 1974 Tedesco y colaboradores, sugieren la asociación entre clindamicina y colitis pseudomembranosa. Finalmente en 1978 se identifica al *Clostridium difficile* como causante de colitis pseudomembranosa.

*Clostridium difficile* (CD) es un bacilo gram-positivo,

anaerobio estricto, capaz de formar esporas que permiten una fácil diseminación en el medio hospitalario, como así también su supervivencia en el tiempo. Su transmisión es por vía fecal-oral lo que convierte al personal de la salud y al instrumental médico en una importante fuente de infección intrahospitalaria. Se lo considera el principal agente causal de diarrea nosocomial asociada principalmente al tratamiento con antibióticos. Pero también se lo ha encontrado en el ganado, comidas y el ambiente.

La enfermedad que produce se denomina infección por *Clostridium difficile* (ICD). Esta bacteria, a nivel del colon, produce toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina. Ambas tienen efecto citotóxico, causando permeabilidad vascular y hemorragia, pero además, la enterotoxina induce la acumulación de líquidos y células inflamatorias, mientras que la citotoxina causa destrucción del citoesqueleto del enterocito, siendo más potente que la primera.

Todas las cepas de CD toxigénicas presentan un locus de patogenicidad (PaLoc) de 19,6 kb. Este locus está formado por 5 genes (*tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE* y *tcdR*). Los genes *tcdA* y *tcdB* codifican dos toxinas A y B respectivamente, ambas responsables de la patogenicidad de CD. El gen *tcdR* actúa como regulador positivo de la expresión de *tcdA* y *tcdB*, mientras que *tcdC* actúa como regulador negativo. Los genes *tcdA*, *tcdB* y *tcdR* se transcriben durante la fase de crecimiento estacionaria, mientras que *tcdC* se expresa ya en la fase de crecimiento exponencial.

La morbilidad y mortalidad parecen estar en aumento probablemente por aparición de cepas hipervirulentas que producen más toxina que las otras cepas.

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) se define como >3 heces no formadas/24 horas, ya sea líquidas o blandas, asociada a detección de toxina A y/o B del *Clostridium*.

## EPIDEMIOLOGÍA

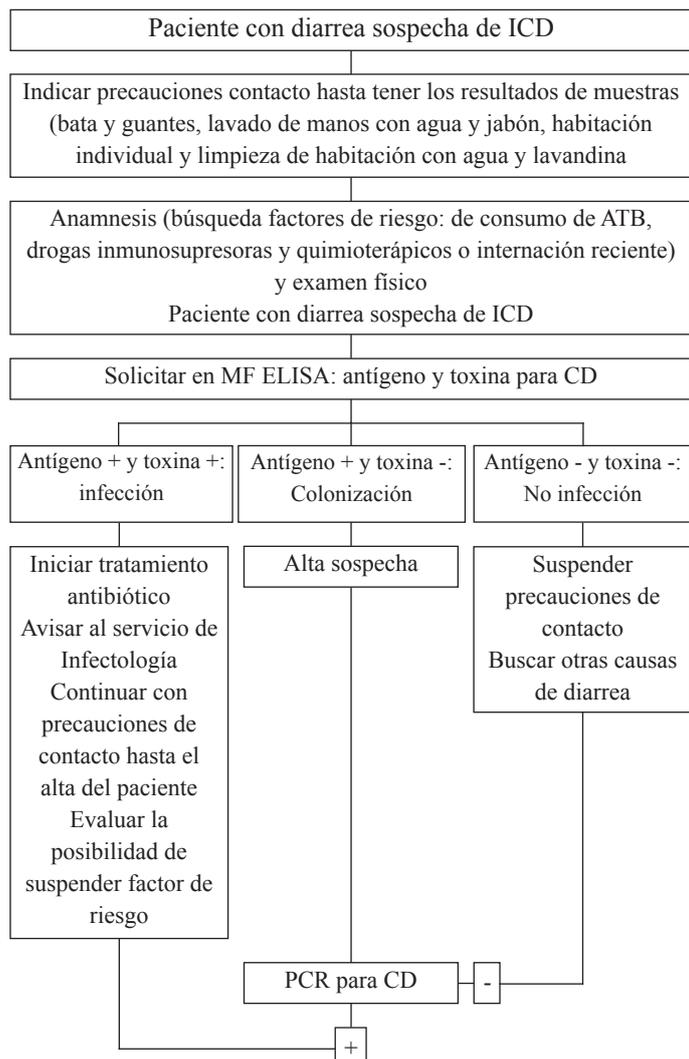
ICD ocurre en 7 casos/10.000 pacientes con un día de estadía hospitalaria en Europa (1). La tasa de incidencia de infección por *Clostridium difficile* en Argentina fue 3,1/1000 paciente día y 1,1/1000 paciente días durante 30 días de seguimiento (2). En Estados Unidos la ICD ocurre a una tasa de 150 casos/100.000 personas/año (CDC annual report 2015). Existen >500.000 pacientes infectados/año en Estados Unidos con 14.000 muertes anuales relacionadas (3). La incidencia de ICD aumenta con estadías hospitalarias más largas.

Los factores de riesgo más importantes son la edad del paciente, la exposición a antibióticos, la presencia de comorbilidades e inmunosupresión. Se describe predisposición genética en polimorfismo del gen promotor de IL-8 (4).

Recibido: 31/05/2017 Aceptado: 19/07/2017

### Correspondencia:

Juan Pablo Caeiro  
Servicio de Infectología.  
Hospital Privado Universitario de Córdoba.  
Naciones Unidas 346 Córdoba, 5016  
Tel: 351-488-810 Fax: 351-4688-880  
Email: jpcaeiro3@gmail.



**ICD:** infección por *Clostridium difficile*, **MF:** materia fecal, **CD:** *Clostridium difficile*, **PCR:** reacción de cadena de la polimerasa

Figura 1. Evaluación y manejo de paciente con diarrea por *Clostridium difficile*

## MECANISMO

La cepa de *Clostridium difficile* se clasifican por RFLP (PCR-restriction fragment length polymorphism) en 34 toxintipos según cambios en el locus de patogenicidad de PaLoc (5). Debemos conocer la cepa hipervirulenta de *Clostridium difficile*, 027/NAP/BI con delección del nucleótido 117 en *tcdC*. La cepa produce 16 veces más toxina A y 23 veces más toxina B que la cepa habitual. También tiene mayor esporulación y es resistente a fluorquinolonas (6). Es importante conocer que cepas existen en distintos lugares para evaluar nuevos métodos diagnósticos, factores epidemiológicos y una futura vacuna.

Aunque el secuenciamiento del genoma completo parece ser el método molecular más preciso para evaluación epidemiológica todavía faltan estudios para demostrar su utilidad global (7).

## CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica puede variar desde pacientes asintomáticos o con diarrea leve no complicada, hasta a una infección grave potencialmente mortal. Esta variabilidad, en su presentación clínica y curso de enfermedad, está relacionada con las características del huésped y la cantidad de inoculo. La descripción clásica de colitis pseudomembranosa en colonoscopia no es exclusiva de esta infección (colitis por anti-inflamatorios, por *Escherichia coli* enterohemorrágica, otras bacterias y colitis isquémica) (8).

La diarrea por CD es habitualmente líquida y abundante, puede asociarse a la evacuación de mucus o sangre oculta, como así también se puede acompañar de fiebre, leucocitosis y dolores abdominales. Las manifestaciones extra intestinales, como la bacteriemia y la artritis son poco frecuentes (9). Los pacientes con enfermedad severa pueden desarrollar un íleo del colon y una dilatación tóxica, acompañada de mínima o nula diarrea. Las complicaciones de colitis severa por *C. difficile* incluyen deshidratación, trastorno en los electrolitos, hipoalbuminemia, megacolon tóxico, perforación intestinal, hipotensión, insuficiencia renal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y muerte..

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* es complejo porque implica la sintomatología gastrointestinal y la detección de las toxinas involucradas en la enfermedad. Se considera "gold standard" para el diagnóstico de infección al ensayo citotóxico celular y el cultivo citotóxico (10). El problema de estas pruebas diagnósticas es la necesidad de entrenamiento para realizarlas y el tiempo que insumen en el resultado (2 a 5 días). Por lo tanto, actualmente se utilizan distintos algoritmos diagnósticos según la disponibilidad de cada centro. En nuestro medio recomendamos el siguiente algoritmo (Fig. 1). Solo se sugiere procesar heces diarreicas y no las heces sólidas. La única excepción para testear heces no diarreicas sería en presencia de íleo.

## TERAPIA

Las dos drogas disponibles en Argentina para tratar ICD son la vancomicina y metronidazol. En otros países se agrega una tercera droga que es la fidaxomicina. La vancomicina es superior al metronidazol en la infección intestinal. La superioridad de vancomicina sobre metronidazol fue confirmada en estudios randomizados que compararon tolevamer, metronidazol y vancomicina (11). Se debe discontinuar la terapia antimicrobiana inicial lo más pronto posible. Esto disminuye el riesgo de recurrencia de ICD como así también evitar el uso de agentes antiperistálticos.

Se recomienda como terapia en el primer episodio, metronidazol 500 mg cada 8 horas por vía oral por 10-14 días. En el caso de una presentación severa, se recomienda como terapia inicial vancomicina oral 125 mg cada 6 horas por 10-14 días. En la primera recurrencia se recomienda el mismo esquema del primer episodio y en la segunda recurrencia o tardía vancomicina oral 125 mg cada 6 hs. La dosis de vancomicina en casos severos es de 500 mg cada 6 horas por vía oral, enteral o rectal.

## RECURRENCIA

Los factores de riesgo más importante para la recurrencia son edad de >65 años y el uso continuo de antibióticos. Existen otros factores como el uso de inhibidores de la bomba de protones, enfermedad inflamatoria intestinal y comorbilidades. Se intentan hacer puntajes de predicción de recurrencias pero es compleja su validación en centros de salud. Lo interesante sería predecir quien va a tener recurrencia y actuar anticipadamente (12).

## FIDAXOMICINA

Es el antibiótico más nuevo desarrollado para tratar ICD. Presenta varias ventajas sobre las otras terapias. Para tratar el primer episodio de infección es igualmente efectivo que vancomicina pero con menor frecuencia de recurrencia. Afecta mínimamente la microbiota intestinal. A pesar de ser una medicación de alto costo ha demostrado costo-efectividad en estudios recientes (13).

## TRANSPLANTE DE MATERIA FECAL O MICROBIOTA

La infección por *Clostridium difficile* puede recurrir en un 25% de los casos. Existen pacientes con varias recurrencias difíciles de tratar. La disbiosis intestinal producida por antibióticos se restablece con el trasplante de materia fecal o de microbiota intestinal. La eficacia de esta terapéutica ha sido establecida aunque el procedimiento es engorroso. Se instila un filtrado de heces de una persona sana previamente estudiado para descartar infecciones transmisibles. Se administra por sonda nasogástrica o por vía rectal por colonoscopia (14).

## USO DE AGENTES ANTIMOTILIDAD INTESTINAL (ESTUDIO DE NARCÓTICOS)

Un estudio reciente demostró que el uso moderado a elevado de analgésicos narcóticos aumentaba el riesgo de adquirir ICD (15). Se recomienda no usar o moderar el uso de agentes antimotilidad con actividad opiácea cuando exista diagnóstico de la infección.

## CIRUGÍA

Se debe considerar cirugía cuando se presenta megacolon tóxico severo, perforación intestinal o empeoramiento del cuadro clínico a pesar del tratamiento médico. La cirugía puede ser colectomía subtotal con mantenimiento del recto e ileostomía terminal. Otra opción sería ileostomía en asa derivativa (16).

## PREVENCIÓN (PRECAUCIONES DE CONTACTO)

El principal modo de contagio de CD es de una persona a otra a través de la vía fecal-oral, principalmente dentro de las instalaciones hospitalarias con pacientes internados. La contaminación ambiental y la incorrecta higiene de los espacios hospitalarios o relacionados al cuidado de la salud también tienen un papel importante en la transmisión de CD en entornos de la atención médica. Por esto es necesario el aislamiento del paciente en habitación individual, minimizar el número de visitas y utilizar

protección personal con uso de bata y guantes en todo personal que atienda al paciente. Del mismo modo, la limpieza de la habitación se recomienda realizar con agua y lavandina (por lo menos 5000 ppm de cloro). Estas precauciones y limpieza deben continuarse hasta el alta del paciente. Se recomienda realizar higiene de manos con agua y jabón para eliminar las esporas. El alcohol en gel no sería efectivo para ICD. Es importante tener en cuenta que los portadores asintomáticos puede transmitir *Clostridium difficile* a pacientes hospitalizados (17).

## PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN MIENTRAS SE RECIBE ANTIBIÓTICOS

Es un problema para el médico saber qué hacer en pacientes con infección por *Clostridium difficile* y otra infección concomitante. Un estudio retrospectivo mostró que vancomicina oral disminuía la recurrencia comparada con no recibir otra profilaxis (18).

## ANTICUERPOS MONOCLONALES

Bezlotzumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 que se une y neutraliza la toxina B del *Clostridium difficile* (se administra en única infusión). Bezlotzumab disminuyó un 40% la recurrencia comparado con placebo. Ha sido aprobado por la FDA para prevenir recurrencias de ICD en pacientes en riesgo alto.

## CONCLUSIÓN

La ICD es una causa importante de diarrea en los hospitales e instituciones relacionadas con el cuidado de la salud. La principal prevención para esta infección es el uso controlado de antibióticos, la adecuada descontaminación ambiental, como así también minimizar el tiempo de internación del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davies KA, Longsawh CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1208-1219.
2. Lopardo G, Morfin-Otero R, Moran-Vazquez II. Epidemiology of *Clostridium difficile*: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 8-14.
3. F.C. Lessa, Y. Mu, W.M. Bamberg, et al., Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States, *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 825-834.
4. DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, Jiang ZD. New advances in *Clostridium difficile* infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:500-507.
5. Rupnik M, Janezic S. An update on *Clostridium difficile* toxinotyping. *J Clin Microbiol* 2016; 54:13-18.
6. Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366:1079-84.

7. Gerding DN. Whole-genome sequencing of *Clostridium difficile*: Exquisitely sensitive but not yet optimally applied. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 753-4.

8. Tang D. M., Urrunaga N. H., Von Roseninge E. C. Pseudomembranous colitis: Not always *Clostridium difficile*. *Cleve Clin J Med*.2016; 83:361-366.

9. Bouza E., Gonzalez Del Vecchio M., Reigadas E. Spectrum of *Clostridium difficile* infections: Particular clinical situations. *Anaerobe* 2016; 37:3-7.

10. Chen S, Gu H, Sun C, Wang H, Wang J. Rapid detection of *Clostridium difficile* toxins and laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections. *Infection*. 2017;45:255-262 .

11. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59:345–54.

12. Carpenter B.P., Hennessey E.K., Bryant A. M., et al. Identification of Factors Impacting Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Development of a Risk Evaluation Tool. *J Pharm Pharm Sci* 2016; 19: 349 – 356.

13. Watt M, Dinh A, Le Monnier A, Tilleul P. Cost-effectiveness analysis on the use of fidaxomicin and vancomycin to treat *Clostridium difficile* infection in France. *J Med Econ*. 2017;20:678-686.

14. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med* 2016;165:609-616.

15. Mora AL, Salazar M, Caeiro JP, Frost CO, Yadav Y, DuPont HL, et al. Moderately High Use of Opioid Analgesics Are Associated with an Increased Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Am J Med Sci* 2012; 343:277–280.

16. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011; 254:423–7.

17. Fehér C., Mensa J. A comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 207-230.

18. Van Hise NW, Bryant AM, Hennessey EK. Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients Treated with Systemic Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:651-3.

# Hiperparatiroidismo primario asociado a litio

Ana C. Di Doi (1), Georgina C. Gavotti (1), Pehuén Fernández (2), Lilian Ferreyra (1), Marcela A. Flores (1), Walter Douthat (2)

(1) Servicio de Psicología y Psiquiatría, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Nefrología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

## INTRODUCCIÓN

El litio es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento de desórdenes afectivos, no exento de complicaciones y efectos adversos. Aunque la disfunción tiroidea es el efecto secundario endocrinológico más reconocido, la hipercalcemia y un cuadro similar al hiperparatiroidismo primario pueden desarrollarse con su uso. El primer caso publicado de hiperparatiroidismo asociado a litio fue descrito por Garfinkel en 1973. Hasta la fecha se han reportado sólo 50 casos aproximadamente.

El hiperparatiroidismo primario asociado a litio generalmente se presenta con niveles de calcio sérico y hormona paratiroidea elevados, y su diferencia con el hiperparatiroidismo primario radica en que suele cursar con niveles de fosfato sérico normales, magnesio sérico elevado y calcio urinario disminuido. Todavía no hay consenso sobre la incidencia y los mecanismos que inducen esta disfunción paratiroidea. Su curso suele ser asintomático, pero puede manifestarse con debilidad, fatiga, constipación, nefrolitiasis, dolor óseo, dolor abdominal y síntomas de la esfera mental. Es un cuadro mayormente reversible. La hipercalcemia y los síntomas asociados suelen resolverse con la discontinuación del fármaco, aunque los niveles de hormona paratiroidea pueden permanecer elevados durante varios meses. El caso clínico que presentamos ilustra el potencial impacto del litio sobre la función paratiroidea.

La eficacia del litio en el tratamiento de la manía fue descrita en 1949 (1). En la actualidad, continúa siendo un pilar importante en la terapéutica aguda y de mantenimiento de dicho desorden, ya que ha demostrado disminuir no solo el número y la intensidad de episodios maníacos, sino también la morbimortalidad (2-4).

A pesar de sus amplios y conocidos beneficios, el litio puede causar efectos adversos a corto y largo plazo, que no necesariamente se relacionan con su potencial toxicidad. A corto plazo los más comunes son náuseas, temblores, aumento de peso, deterioro cognitivo, y poliuria relacionada con diabetes insípida nefrogénica. A largo plazo, deterioro de la función renal y alteraciones de la glándula tiroidea, como bocio, hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune (1). Menos frecuentemente, puede provocar

un cuadro bioquímico semejante al hiperparatiroidismo (HPT) primario (4,5).

En 1973 Garfinkel y cols. reportaron el primer caso de HPT asociado al uso de litio (6). Hasta la fecha, se han publicado aproximadamente solo 50 casos en la literatura médica mundial (2). La verdadera prevalencia aún es desconocida (7).

A pesar de que no existen diferencias significativas en la incidencia del trastorno bipolar en hombres y mujeres, el HPT inducido por litio tiene una frecuencia de presentación mayor en el sexo femenino, con una relación estimada de 3-4/ 1 (2,7,8). La edad de presentación es, en el 40% de los casos reportados, cercana a los 60 años (4,7,9).

Existen varios mecanismos propuestos por el cual el litio produce hipercalcemia e HPT, uno de ellos sugiere que el litio actuaría incrementando el umbral del mecanismo sensor del calcio dentro de la glándula paratiroidea, permitiendo la secreción de PTH a pesar de la hipercalcemia, también podría hacerlo induciendo la sobreproducción de PTH inhibiendo la acción de glucógeno sintasa quinasa 3b, o inhibiendo el transporte de calcio a través de las membranas celulares (10).

La presentación clínica suele ser anodina, aunque puede manifestarse con debilidad, fatiga, constipación, nefrolitiasis, dolor óseo, dolor abdominal, ansiedad, depresión, paranoia y alteraciones cognitivas (3,11).

Existen algunas diferencias en la presentación del HPT primario y el asociado a litio. Si bien ambos suelen cursar con niveles séricos elevados de calcio y PTHi (12), el HPT asociado a litio presenta calcio urinario bajo y vitamina D sérica disminuida (8,9) y suele revertirse ante la suspensión del fármaco (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias entre hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo asociado a litio

	Hiperparatiroidismo primario	Hiperparatiroidismo asociado a litio
Calcio sérico	Elevado	Elevado
Hormona paratiroidea	Elevada	Elevada
Fosfato sérico	Normal o disminuido	Normal
Calcio en orina	Normal o elevado	Disminuido
Vitamina D sérica	Aumentada	Disminuida
Densidad ósea	Osteopenia pronunciada	Normal / Osteopenia
Evolución ante suspensión del litio	No se resuelve	Se suele resolver

Recibido: 07/05/2017 Aceptado: 02/06/2017

### Correspondencia:

Ana Claudia Di Doi  
Servicio de Psiquiatría y Psicología  
Hospital Privado Universitario de Córdoba  
Naciones Unidas 346, X5016KEH Córdoba, Argentina  
Fax: (54 -351) 4688805  
Correo electrónico: anaclaudiadidoi@gmail.com

A continuación presentamos un caso de HPT relacionado con el uso crónico de carbonato de litio.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 66 años de edad, caucásico, consulta por dolor tipo cólico en flanco izquierdo, lumbalgia izquierda y hematuria macroscópica intermitente de 24 horas de evolución. En el examen físico presenta puño percusión izquierda positiva.

Tiene antecedentes de adenocarcinoma de próstata en remisión, tratado con prostatectomía radical dos años atrás, enfermedad renal crónica III de etiología desconocida (creatinina 1.35 mg/dL, filtrado glomerular estimado por MDRD 56 ml/min x 1,73m<sup>2</sup>), dislipemia y ex-tabaquismo (12 paquetes/año). Presenta antecedentes psiquiátricos de trastorno bipolar tipo II, diagnosticado hace 20 años, y tratado desde entonces con mirtazapina 15 mg/día, tranilcipromina 5mg/día, trifluoperazina 0.5 mg/día y carbonato de litio 1.200 mg/día, sin cambios desde su implementación, ni controles psicofarmacológicos regulares.

Sin hallazgos de importancia en los análisis sanguíneos realizados al momento de la consulta por guardia externa. En estudio de orina se objetiva hematuria microscópica y leucocituria, con resultado de urocultivo negativo. Ante la sospecha de litiasis renal se solicita ecografía de vías urinarias y radiografía directa de abdomen, sin identificar presencia de litiasis. Se realiza tratamiento sintomático.

A las 72 horas el paciente regresa a control, con persistencia de la sintomatología. Niega diarrea, vómitos e ingesta de nefrotóxicos. El examen físico no presenta cambios respecto al previo. En el laboratorio se detecta leucocitosis, trombocitosis leve, deterioro de la función renal, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, vitamina D con niveles insuficientes y litemia elevada. Presenta una fracción excretada de sodio de 0.5 compatible con presencia de daño pre-renal, con hipocalciuria asociada en reiteradas oportunidades (Tabla 2). La pielografía realizada no muestra litos, ni obstrucción de la vía urinaria.

Tabla 2. Resultados de laboratorio al ingreso hospitalario

	Valor	Unidad	Rango de referencia
Leucocitos	11.5	k/ul	4.5 - 9.4
Eritrocitos	4.3	M/ul	4.55 - 6
Hemoglobina	12.9	g/dl	13.5 - 17
Hematocrito	39.1	%	36.5 - 46
Plaquetas	377	k/ul	150 - 350
Creatinina	2.12	mg/dl	0.60 - 1.2
Urea	80	mg/dl	15 - 50
FeNa	0,5	%	1 - 3%
Calcio Total	10.9	mg/dl	8.5 - 10.4
Calcio Iónico	1.41	mMol/l	1 - 1.3
Magnesio	0.94	mMol/l	0.75 - 1.25
Fósforo	3.7	mg/dl	2.7 - 4.5
PTH(i)	115	pg/ml	10 - 65
Vitamina D	21	ng/ml	30-75
Litio	1.27	mEq/l	0.8 - 1.2
Calcio en orina	5	mg/dl	
Creatinina en orina	58	mg/dl	

PTH(i): Hormona paratiroidea intacta

Se decide internación con diagnóstico de enfermedad renal crónica reagudizada secundaria a deshidratación por hipercalcemia considerada secundaria a hiperparatiroidismo asociado a ingesta de litio. Se indica hidratación parenteral profusa con solución fisiológica 0,9% y pamidronato 90 mg EV. Se interconsulta con servicio de psiquiatría, se suspende carbonato de litio, tranilcipromina y trifluoperazina y se continúa tratamiento con mirtazapina 15 mg/día.

El paciente permanece 48 horas internado con buena evolución clínica, por lo que se decide el alta hospitalaria.

En controles ambulatorios se solicita centellografía paratiroidea marcada con sestamibi, que no muestra signos compatibles con presencia de hiperplasia o adenomas. El Servicio de Psiquiatría inicia tratamiento con ácido valproico a 250 mg/día. Ante la falta de disponibilidad de cinacalcet, se continúa tratamiento con pamidronato EV.

Durante el seguimiento se pudo objetivar regresión a valores habituales de creatinina sérica, normalización de los niveles de calcio sérico tras 18 meses de seguimiento (Fig. 1), y persistencia de valores elevados de PTHi hasta la actualidad (Fig. 2).

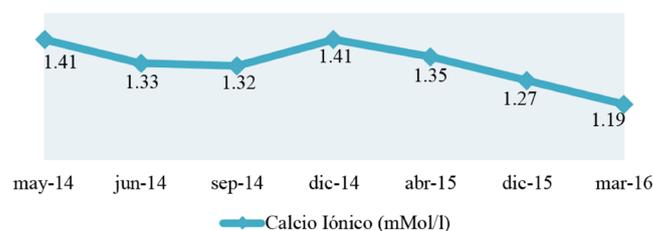


Figura 1. Evolución de valores de calcio iónico.

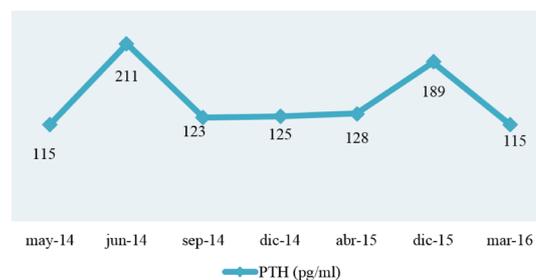


Figura 2. Evolución de valores de hormona paratiroidea (PTH).

## DISCUSIÓN

Christiansen y cols. estudiaron en 1978 los efectos del litio sobre los niveles de PTH y fueron los primeros en demostrar que los pacientes tratados con litio a largo plazo solían presentar niveles séricos elevados de PTH, calcio y magnesio en comparación con casos controles (13). El espectro de desórdenes inducidos por litio en la homeostasis cálcica es amplio e incluye casos de franco hiperparatiroidismo, así como otros de hipercalcemia sin elevaciones de los niveles de PTH o PTH elevada sin hipercalcemia asociada (14).

Los pacientes añosos tratados con litio serían más

vulnerables a desarrollar hipercalcemia e hiperparatiroidismo debido a cambios en la dinámica del calcio relacionados con la edad (7) y posibles alteraciones renales comórbidas tal como sucedió en el caso presentado.

La presentación clínica del hiperparatiroidismo suele ser mayormente inespecífica, como lo fue en el caso de este paciente, aunque puede presentarse con síntomas diversos tales como debilidad, fatiga, constipación, nefrolitiasis, dolor óseo, dolor abdominal y diversos síntomas de la esfera mental (ansiedad, depresión, paranoia y alteraciones cognitivas) (3,11).

En el caso descrito el cuadro fue descubierto tras 20 años de tratamiento ininterrumpido con litio, sin embargo la aparición del hiperparatiroidismo no parece estar relacionada con la duración total del tratamiento (5). La dosis tampoco parece tener implicancias en el desarrollo del cuadro. La discontinuación del tratamiento no siempre conduce a la normalización de los valores de calcio y PTH, por lo que muchos suelen ser candidatos a paratiroidectomía (15). Los calciomiméticos como el cinacalcet reducen la secreción de PTH, y por ende puede antagonizar los efectos del litio sobre la glándula paratiroides, sin embargo en este caso no pudo ser utilizado ya que no se encuentra disponible en nuestro país para esta indicación.

La hipercalcemia y el hiperparatiroidismo inducidos por litio son complicaciones potenciales pero poco conocidas del tratamiento con este psicofármaco y por ende se tratan de cuadros generalmente subdiagnosticados.

Previo al inicio del tratamiento con sales de litio se sugiere solicitar dosaje basal de calcio sérico y continuar con mediciones de calcemia anuales mientras se prolongue dicha prescripción. En aquellos pacientes en quienes se detecte hipercalcemia o hiperparatiroidismo previo al inicio del tratamiento con un fármaco estabilizador del ánimo no se considera apropiado que reciban litio, como así también aquellos que desarrollen hipercalcemia o disfunción paratiroidea inducida por litio deberían recibir otro estabilizador del ánimo diferente, a pesar de que la discontinuación del litio no siempre llevaría a la normalización de estas alteraciones (16).

En esta oportunidad el abordaje multidisciplinario del paciente dentro de una institución polivalente permitió arribar al diagnóstico mediante el estudio clínico, bioquímico e imagenológico del caso, pudiendo tomar medidas apropiadas para el manejo de esta complicación psicofarmacológica.

Consideramos importante la difusión de este tipo de complicaciones potenciales tanto en el ámbito médico psiquiátrico como no psiquiátrico, ya que si bien los tratamientos con litio generalmente son prescritos y monitorizados casi exclusivamente por médicos psiquiatras, éste y otros cuadros requieren necesariamente del abordaje interdisciplinario.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno para declarar

#### BIBLIOGRAFÍA

1- Janicak P. Bipolar disorder in adults and lithium: Pharmacology, administration, and side effects. Uptodate[Internet]. 2017. [fecha de acceso 22 de Abril del 2017]; 1-16. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

2- Hernandez-Lorenzo Z, Mancillas-Adame L, González-González J, Garza-Muñoz R, Villareal-Pérez J. Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio. *Rev Endocrinol Nutr.* 2012; 20(1):25-29.

3- Rifai MA, Moles JK, Harrington DP. Lithium-induced hypercalcemia and parathyroid dysfunction. *Psychosomatics.* 2001; 42(4): 359-361.

4- Rizwan MM, Perrier ND. Long-term lithium therapy leading to hyperparathyroidism: a case report. *Perspect Psychiatr Care.* 2009; 45(1): 62-65.

5- Nordenström J, Elvius M, Bågedahl-Strindlund M, Zhao B, Törring O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism.* 1994; 43(12): 1563-1567.

6- Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet.* 1973; 2(7824): 331-332.

7- Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know?. *J Affect Disord.* 2013;146: 151-157.

8- Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(2):317-23.

9- Calvo Catala J, Baixauli Rubio A, Campos Fernández C, Herrera A. Hiperparatiroidismo asociado al tratamiento con litio. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2001; 10(5):157-158.

10- Spiegel AM, Rudorfer MV, Marx SJ, Linnoila M. The effect of short term lithium administration on suppressibility of parathyroid hormone secretion by calcium in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:354-7.

11- Fuleihan GE, Silverberg SJ. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. Uptodate[Internet]. 2017. [fecha de acceso 22 de Abril del 2017];1-16. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

12- Hernandez-Lorenzo Z, Mancillas-Adame L, González-González J, Garza-Muñoz R, Villareal-Pérez J. Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio. *Rev Endocrinol Nutr.* 2012; 20(1):25-29.

13- Azriel Mira S, Jodar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F. Alteraciones tiroideas y paratiroides asociadas al tratamiento crónico con litio. A propósito de un caso. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2001;10:156-6.

14- Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery.* 2005; 137(2):127-131.

15- Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240:357-65.

16- Taylor J, Bell A. Lithium-induced parathyroid dysfunction: A case report and review of the literature. *Ann Pharmacother.* 1993 27:1040-1043.

# Paciente de 40 años con insuficiencia cardíaca aguda

Discusión: Carlos Estrada (1)

Moderador: Pablo Lemos (2)

Patología: Candelaria Mendoza (3)

Microbiología: Ariel Sánchez (4)

Resumen de la historia clínica: Daniel Ruiz (2), Pamela Borgogno (2), Mailén Konikoff (2)

(1) *Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina*

(2) *Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina*

(3) *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina*

(4) *Laboratorio de Microbiología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina*

## DISCUSIÓN CLÍNICA

Se trata de una paciente de 49 años de edad, que como antecedentes personales sólo recabamos que el padre tenía enfermedad coronaria y su madre era hipertensa. No tenía otros factores de riesgo cardiovascular. En general es una paciente sana, hasta 8 días antes del ingreso tenía actividad física regular.

Ocho días antes de su ingreso comienza con tos seca, fiebre y disnea clase funcional I. A los 5 o 6 días progresa a clase funcional II y IV y es internada en una terapia intensiva de la ciudad de Morteros. Inicialmente con tratamiento con vasodilatadores y diuréticos, relativamente estable. Mientras estaba almorzando, sufre una fibrilación ventricular, según nos cuentan presenciada pero tiene una reanimación de al menos 30 minutos. Sale del evento con ritmo sinusal pero ya en shock cardiogénico con necesidad de drogas vasopresoras.

En esa instancia comienza a gestionarse el traslado a nuestra institución. En el transcurso de su traslado desde Morteros a Córdoba sufre otro episodio de paro cardíaco. También nos informan que presentaba problemas con la ventilación y oxigenación. Quizá ahí, más que en el primer episodio, es cuando sufre los daños cerebrales hipóxicos severos. Llega a nuestro Hospital, es internada rápidamente en la Unidad Coronaria y al poco tiempo de estar en la Unidad Coronaria vuelve a presentar otro episodio de fibrilación ventricular, es reanimada, y sale con taquicardia sinusal pero con shock cardiogénico bien instalado con alta necesidad de drogas vasopresoras.

Se le colocó un catéter de Swan-Ganz que tenía un patrón cardiogénico inicial, y posteriormente como no respondía a las drogas vasopresoras y mínimas dosis de inotrópicos que le permitían, se instaló un balón de contrapulsación aórtica. Dada la gravedad de sus lesiones neurológicas valoradas inicialmente, no la incluimos en una lista de urgencia de trasplante cardíaco. La paciente progresa rápidamente a falla multiorgánica y fallece.

Vamos a analizar a esta paciente con un diagnóstico sindrómico enfocándola en lo que se refiere a insuficiencia cardíaca aguda (ICA). Para ello tenemos que descartar varias causas y

después concentrarnos en lo que probablemente haya ocurrido con la paciente.

Primero, cuáles son las causas probables de ICA: la hipertensión arterial en su forma de presentación de crisis hipertensiva o emergencia hipertensiva, con claudicación aguda del ventrículo izquierdo de desarrollo de edema agudo de pulmón. Las valvulopatías, sobre todo las valvulopatías mitrales o la disfunción valvular, ya sea por endocarditis o lo que sea de instalación aguda, cosa que para esto teníamos que valorar el ecocardiograma que se realizó. En los contextos mencionados, la paciente no tenía antecedentes de hipertensión, era una mujer sana, no se le conocía consultas médicas previas, no tenía historia de valvulopatía ni de enfermedad reumática conocida.

Otra causa de ICA es la reagudización de una insuficiencia cardíaca crónica (ICC), producida por poca adherencia a veces al tratamiento, transgresiones dietéticas, y puede ocurrir también un síndrome coronario agudo (SCA), insertado en el contexto de ICC que puede reagudizar la insuficiencia cardíaca. Lo más importante a descartar en estos casos es el SCA. Esta paciente no tenía factores de riesgo para enfermedad coronaria. De todas formas no tenía el electro las características típicas de un infarto, con supra ST o infra ST. La curva de enzimas y la troponina T no había una curva evolutiva compatible, y como dije no tenía factores de riesgo y no había tenido clínica de presentación como un infarto agudo.

Las otras causas que no sean por enfermedad coronaria, como por ejemplo el síndrome de Takotsubo que puede presentarse también como un infarto y puede evolucionar rápidamente al shock cardiogénico, pero tampoco tenía las características ecocardiográficas de lo que se ve en un síndrome de Takotsubo que es la disquinesia apical.

Nos queda finalmente el capítulo de las afecciones propias del músculo cardíaco, entre ellas las miocarditis. Siempre la miocarditis es un desafío diagnóstico por la heterogeneidad de las presentaciones clínicas que tienen. Algunos datos son importantes: en los pacientes jóvenes con muerte súbita la prevalencia está entre el 2 y el 42%, hay pacientes adultos que tienen miocardiopatía dilatada, inexplicable e idiopática, y en la biopsia endomiocárdica el 9 al 16% tienen miocarditis. Es más común en los niños, que tienen miocardiopatía dilatada, más o menos el 46% son post-miocarditis. Hay un 30% de los pacientes que tienen miocarditis que desarrollan

posteriormente miocardiopatía dilatada.

Desde 1990 hasta 2015, el número de muertes por miocarditis y cardiomiopatías es de alrededor 180.000 mil en los hombres y en las mujeres alrededor de 140.000. Si esto lo tomamos en índices de muertos por cada 100.000 habitantes, en los hombres es 5.5 por cada 100.000 y las mujeres alrededor 4.2 por cada 100.000 habitantes.

Es a veces difícil definir el diagnóstico de miocarditis. En realidad es una definición histológica y se trata como dijimos de una inflamación del miocardio y que está establecido por criterios histológicos, algunos inmunológicos e inmunohistoquímicos. Los histológicos están dados por los criterios de Dallas que considera una infiltración linfocitaria y además de eso hay degeneración y necrosis de los miocitos y también se describe la miocarditis border line que es sólo la infiltración linfocitaria del miocardio, sin necrosis de los miocitos. Hay también criterios inmunohistoquímicos no específicos que se caracteriza por lo siguiente, por ejemplo la presencia de más de 14 leucocitos mm<sup>2</sup>, incluyendo hasta 4 monocitos por mm<sup>2</sup> con el uso o presencia de marcadores como CD3 linfocitos T.

¿Cómo es la presentación de la miocarditis? Existe lo que se llama, como dijimos, la heterogeneidad de la presentación clínica que es muy importante. Tenemos desde síntomas muy leves que son dolor de pecho, leve disnea y deterioro leve de la función sistólica hasta el otro extremo, que son pacientes que en poco tiempo, como ocurrió con esta paciente, desarrollan ICA, deterioro severo del estatus hemodinámico y shock cardiogénico. En este contexto se inscribe lo que se denomina miocarditis fulminante y se caracteriza porque tiene un rápido comienzo, suelen tener fiebre o severo compromiso hemodinámico, ICA y shock cardiogénico. Después están los cuadros subagudos, las miocarditis subagudas, donde los síntomas como dijimos son del otro extremo. Son síntomas mucho más leves y tienen deterioro leve a moderado de la función sistólica.

En relación a la miocarditis crónica, si progresan los fenómenos inflamatorios o autoinmunes, o sigue la persistencia de las replications virales, se desarrolla lo que es la miocarditis crónica con disfunción sistólica, remodelado del ventrículo izquierdo y progresa a la miocardiopatía dilatada.

Cuáles son los criterios diagnósticos para sospechar una miocarditis. La clínica más o menos lo dijimos, son los dolores precordiales, a veces están incluidos los dolores pericárdicos que son pseudoisquémicos, pueden ser de reciente inicio, que se toman entre pocos días hasta 3 meses o síntomas más subagudos o crónicos cuando es mayor de tres meses y se refiere a los grados de disfunción sistólica con disnea progresiva. También refieren palpitaciones, arritmias ventriculares y se pueden presentar también como un shock cardiogénico de origen no explicado. Los criterios diagnósticos por ejemplo para el electrocardiograma son variados. Puede haber trastornos de conducción con bloqueos de primero hasta tercer grado, puede haber alteraciones del ST que pueden ser infradesnivel o supradesnivel, que habitualmente cuando hay compromiso difuso en el ecocardiograma y compromiso del pericardio puede haber supradesnivel del ST y en este caso hay que descartar firmemente la presencia de los SCA y las arritmias ventriculares, que pueden ser de distinta gravedad. Pueden ser taquicardias ventriculares, también puede tener taquicardias supraventriculares o debutar con fibrilación ventricular.

Los marcadores de necrosis muscular como siempre son la troponina T y la troponina I que tienen valores elevados y valoramos

las imágenes que es la que nos sirve para descartar otras causas de ICA como puede ser el ecocardiograma, la angiografía o la resonancia nuclear magnética (RNM). Con respecto al ecocardiograma nos sirve para descartar valvulopatías, anomalías de la contracción regional si hay sospecha de la presencia de un SCA, descartar miocardiopatías sobre todo del tipo hipertróficas. De forma importante lo que se ve habitualmente en los cuadros de ICA secundaria a una miocarditis y que progresan rápidamente al shock cardiogénico son las hipoquinesias globales, dilatación a veces de cavidades con deterioro severo de la función sistólica. En la RNM, vamos a ver los hallazgos de las miocarditis en lo que se refiere a edemas, hiperemia o fibrosis en las paredes.

¿Cuáles son las causas etiológicas que corresponden a las miocarditis? Las miocarditis pueden ser infecciosas, pueden ser bacterianas, causadas por estafilococo, estreptococo, pneumococo y meningococo entre otros. *Corynebacterium* y *Chlamydia* también son agentes importantes en estos casos y que tiene cierta predilección por las mujeres y pacientes jóvenes también, y provoca miocarditis muy graves y con deterioro severo de la función sistólica. Las espiroquetas como la *Borrelia* de la enfermedad de Lyme, dentro de los hongos se puede ver *Aspergillus*, *Actinomyces*, *Blastomyces*, *Cándida*, etc. Protozoos como el *Tripanosoma cruzi*, en nuestro caso como la enfermedad de Chagas. Otros agentes como *Triquinella* y las rickettsias pueden ser causantes. Con respecto a los virus, en lo que se refiere a miocarditis de tipo viral, los más comunes son los enterovirus de tipo Cocksackie A o B, ecovirus, poliovirus, influenza A y B, virus de la rubeola, de la hepatitis C y recientemente de las últimas epidemias el chikungunya y el virus Junin, Lassa etc. Y los virus DNA como adenovirus, parvovirus, CMV, el herpes tipo 6, Epstein Barr, también pueden causarla.

Existen las miocarditis mediadas por respuesta inmune a alérgenos como son las vacunas y a drogas como penicilina, furosemida, lidocaína, isoniácida, tetraciclinas. Por aloantígenos por ejemplo el que se presenta la miocarditis del rechazo del trasplante cardíaco por autoantígenos o asociadas a enfermedad autoinmune como puede ser lupus eritematoso o sarcoidosis. También están las miocarditis tóxicas o de hipersensibilidad a drogas, a metales pesados, hormonas o agentes físicos.

Qué sucede fisiopatogénicamente cuando ocurre una miocarditis: hay unos elementos regulatorios de la respuesta inmune como son los miocitos y las células dendríticas, hay un trigger que comienza la inflamación, que puede ser infeccioso o no infeccioso y provoca inflamación del músculo cardíaco y los síntomas que hemos descrito como dolor de pecho, insuficiencia cardíaca de distintos grados, de acuerdo al daño miocárdico producido, taquiarritmias, o cardiomiopatía aguda. Esto es la respuesta inmune que se produce por otro lado luego de la inflamación. Según esto puede haber elementos que equilibren o toleren, lo cual la hacen levemente sintomática con disminución mínima de la función sistólica del ventrículo izquierdo, o si el efecto inmune persiste hay dolores recurrentes progresión de la insuficiencia cardíaca y puede haber persistencia de la inflamación con o sin replicación viral (Fig 1).

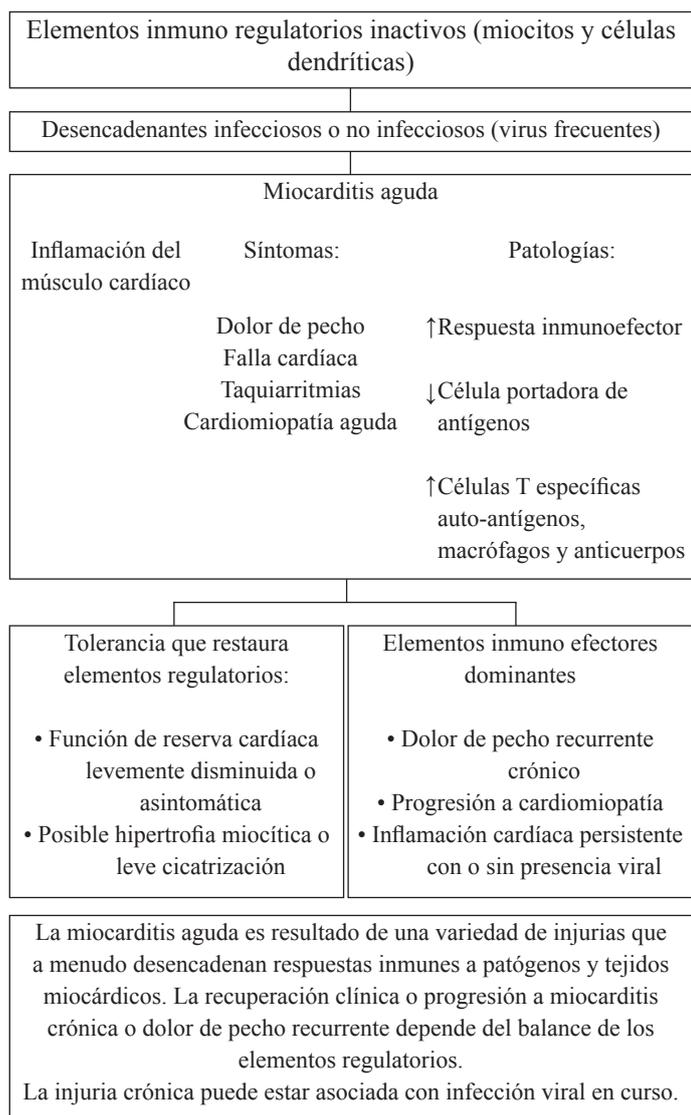


Figura 1. Modelo multifase de miocarditis. Adaptado Heymans, S. et al J Am Coll Cardiol. 2016;68(21):2348-64

En los protagonistas de la inflamación en el miocardio tenemos la fase de la respuesta temprana y la respuesta tardía, con la progresión de los fenómenos de inflamación y apoptosis y el camino final que es el deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo. En la fase temprana hay un periodo de respuesta inmune en la cual puede haber un clearance viral con eliminación del agente causal y restauración de la función sistólica de los pacientes. De acuerdo a ese equilibrio que hay entre defensas y fenómeno inflamatorio y replicación viral, de acuerdo al daño miocárdico que produzca los grados de disfunción sistólica pueden ser aún mayores.

En otra fase más esquemática se puede ver por ejemplo que el trigger puede ser infeccioso o no infeccioso, y provocan un daño del miocito, esto provoca muerte celular, liberación de citoquinas, activación del sistema inmune, y un fenómeno de miocarditis aguda. Como dijimos en la fase 2 puede haber un clearance viral, eliminación de los agentes infecciosos y resolución de la miocarditis y esta puede estar curada. Pero también puede ser que persistan los agentes microbianos y continúe la inflamación

y vaya hacia la miocarditis crónica. Y por otro lado tenemos las causas no infecciosas que también van a provocar una respuesta y ser generadores de inflamación y provocar deterioro de la función sistólica (Fig. 2).

Entonces podemos tener una miocarditis crónica microbial en la cual los agentes microbianos están presentes, no hay autoanticuerpos pero hay inflamación y destrucción celular, y esto lleva al remodelado. Tenemos una miocarditis mixta crónica que puede estar mediada por agentes microbianos e inmunes, en donde vamos a tener agentes microbianos presentes, autoanticuerpos presentes e inflamación y destrucción celular, y eso lleva también al remodelamiento.

También tenemos una miocarditis crónica autorreactiva en donde no hay agentes infecciosos pero hay anticuerpos presentes, hay inflamación y destrucción. Y posteriormente tenemos el periodo final, la miocardiopatía dilatada, en donde los agentes microbianos pueden estar presentes o no y los autoanticuerpos también pueden estar o no, pero continúa la destrucción celular y el remodelado del ventrículo izquierdo (Fig. 2).

Esto es un resumen de lo que pasa, la infección viral o bacteriana provoca infiltración linfocitaria necrosis celular, respuesta inmune para eliminar el agente causal. Puede haber autoanticuerpos, replicación viral, se perpetúan las lesiones inflamatorias y necróticas, hay disfunción sistólica y progresa a miocardiopatía dilatada.

En los fenómenos de inflamación que ocurren en la miocarditis, en lo que se refiere a los micro RNA involucrados tenemos el micro RNA del 21 al 590 que son los precursores de inflamación, y los micro RNA 221 y 222 que son más bien protectores de la inflamación. De acuerdo al balance que hay entre inflamación y replicación viral, es la magnitud del daño que puede provocar en el miocito.

Como dijimos podemos utilizar criterios histológicos e inmunohistoquímicos para el diagnóstico de miocarditis y también las imágenes del RNM ayudan mucho en el diagnóstico, los hallazgos típicos que se pueden ver son el edema de la pared y a veces parches subepicárdicos. Esto es típico de la miocarditis siempre y cuando hayamos descartado enfermedad coronaria.

Qué pasa con los métodos diagnósticos en este caso. Estamos ante una cardiomiopatía aguda inexplicable, que como en este caso requirió drogas, inotrópicas, soporte mecánico, no tuvo trastornos de conducción pero tuvo arritmias muy severas, taquicardia ventricular, y tiene insuficiencia o shock cardiogénico que no responde al manejo médico en el momento agudo. Entonces cuál es la indicación en este caso, la biopsia endomiocárdica. La biopsia endomiocárdica tiene una clase de indicación 1B. Ahora, si con el tratamiento inotrópico, drogas vasopresoras, asistencia circulatoria, el paciente se compensa y mejora, entonces valoramos en vez de la biopsia la RNM, que tiene una clase de indicación 2C.

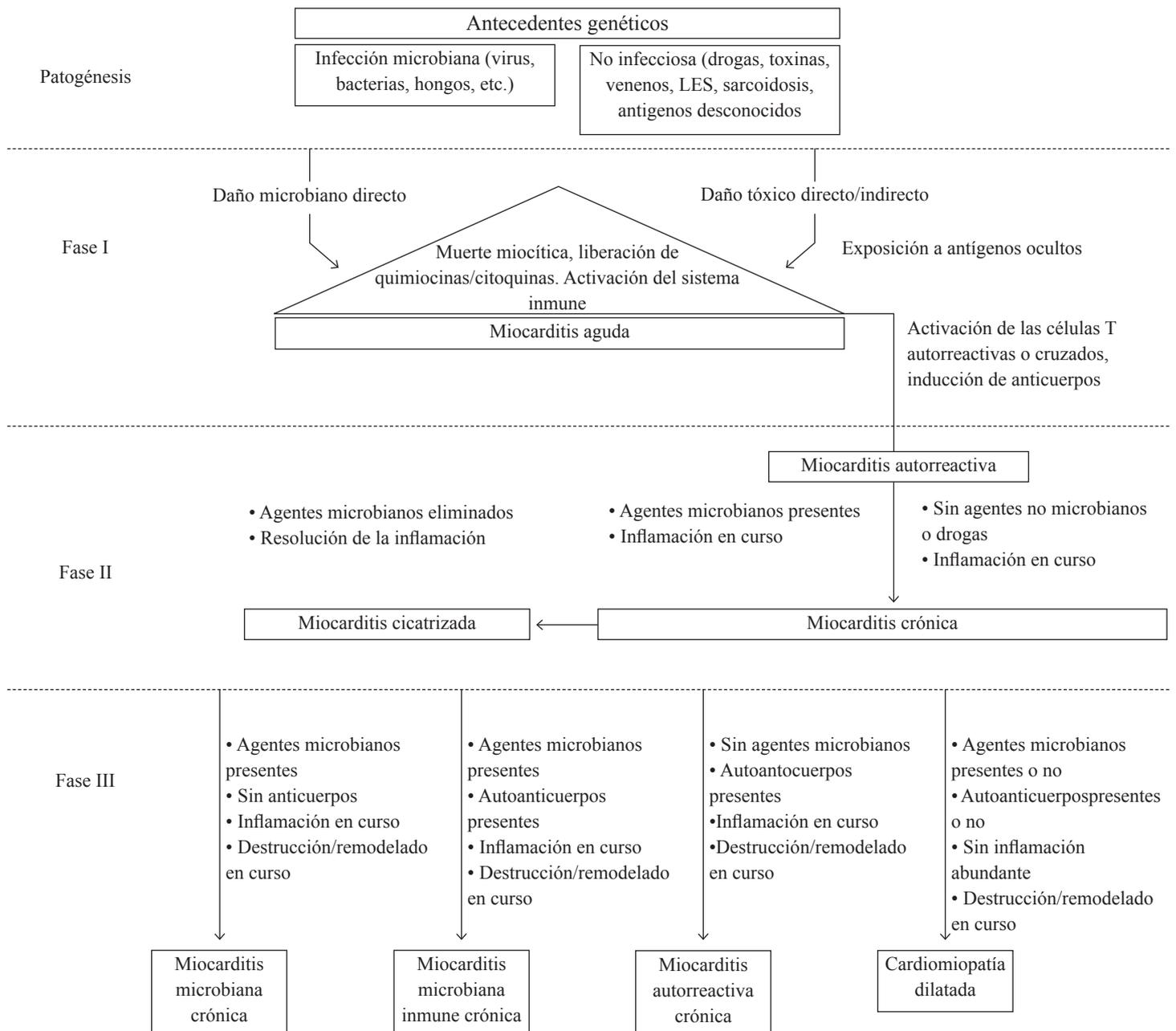


Figura 2. Mecanismos patogénicos involucrados en miocarditis y progresión cardiomiopatía dilatada. Adaptado de Alida LP Calofrio et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal (2013) 34, 2636-2648

Con respecto al tratamiento, no consideramos las miocarditis bacterianas que recibirán sus antibióticos específicos, pero sí describimos los antivirales en caso de miocarditis viral: aciclovir, ganciclovir, valganciclovir o interferón dependiendo del tipo del agente viral involucrado. Y el tratamiento inmunosupresor en los casos en los que se usan corticoides azatioprina y ciclosporina. En una serie de trials en los cuales se ensayaron los inmunosupresores. En el caso del prednisona trial fue favorable. En realidad cuando las cardiomiopatías eran inflamatorias fue favorable el tratamiento inmunosupresor que habitualmente es esteroides y azatioprina o ciclosporina.

En conclusión, tenemos una paciente que se presentó

con ICA, evolucionó a shock cardiogénico, tuvo disfunción multiorgánica, y muerte. Lo que pensamos como diagnóstico etiológico es una inflamación del miocardio, una miocarditis viral o bacteriana y va a haber también daños orgánicos secundarios al shock.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Presentamos la autopsia de una mujer de 40 años con shock cardiogénico. En la inspección externa no presentaba alteraciones a nivel de la piel, se observaba la presencia de los accesos vasculares a nivel yugular izquierdo, subclavia derecho, a nivel inguinal bilateral

y una vía periférica derecha. Además presentaba una leve distensión abdominal.

Se realizó la evisceración y fijación de todos los órganos. En la fotografía del block cardiopulmonar podemos observar la presencia de cardiomegalia (Fig 3A). La cara anterior del corazón estaba rodeado por tejido adiposo, característico del pericardio, nada que llamara la atención. A la apertura del corazón se observaba que presentaba una marcada hipertrofia, el ventrículo izquierdo medía 2 cm de espesor para un valor normal de hasta 1,5 cm. También presentaba hipertrofia del ventrículo derecho, la pared llegaba a medir hasta 1 centímetro con un valor normal hasta 0,5cm. El peso también estaba aumentado, pesaba 510 gr para un valor de alrededor de 320 gr. Se puede observar bien el engrosamiento de la pared ventricular izquierda y del tabique interventricular (Fig 3BC). Tanto

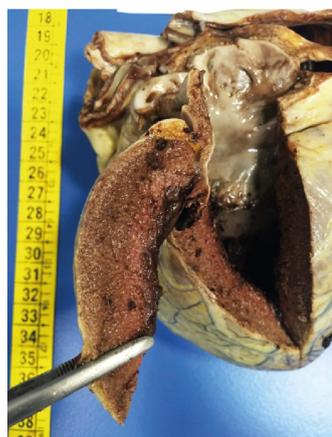


Figura 3A: Vista anterior del block cardiopulmonar donde se observa cardiomegalia. 3B-C: A la apertura, marcada hipertrofia de la pared libre del ventrículo izquierdo, del tabique interventricular y ventrículo derecho

las válvulas auriculoventriculares como la pulmonar y aórtica se encontraban dentro de parámetros normales.

En la microscopía observamos los miocardiocitos normales con un núcleo central, y también la presencia de algunos núcleos más grandes, de bordes irregulares, y el ensanchamiento o aumento del diámetro transversal de las fibras miocárdicas. Esto es lo característico de la hipertrofia cardíaca (Fig 4). En el corte transversal se observan las mismas características, los núcleos bien globulosos. Además observamos en algunas áreas la presencia de un edema intersticial, lo cual producía la separación de las células musculares, y en algunas áreas se observa que este edema era bastante abundante (Fig 5).

En algunas áreas también se observa la presencia de un infiltrado inflamatorio y se ven células mononucleares

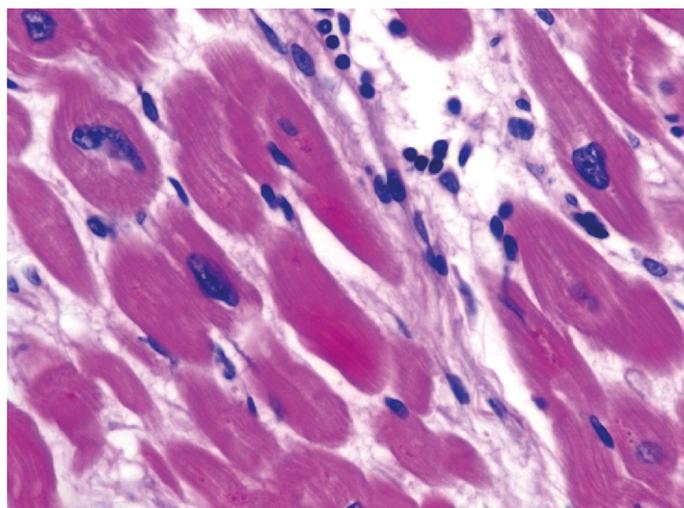


Figura 4. Núcleos de miocardiocitos agrandados de bordes irregulares, ensanchamiento del diámetro

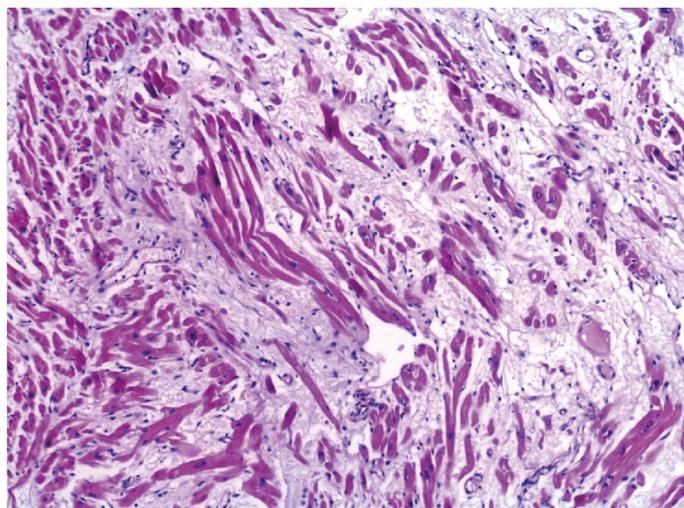


Figura 5. Edema intersticial con presencia con presencia de infiltrado inflamatorio.

correspondientes a linfocitos y algunas células plasmáticas. En algunas áreas este infiltrado era un poco más denso, e intenta introducirse dentro de las fibras musculares (Fig. 6A). A mayor aumento se puede observar que las células inflamatorias eran de tipo mononuclear. Ante esto solicitamos técnica de inmunohistoquímica. Como dijo el doctor Estrada uno se debe ayudar con la inmunohistoquímica para diferenciar si estos infiltrados inflamatorios son fisiológicos o patológicos. Pedimos CD45 que marca las membranas de los linfocitos y se observa que son más de 14 células (Fig. 6B).

Ante esto teníamos un diagnóstico de una miocarditis. Dentro de la clasificación de Dallas era una miocarditis de tipo borderline, ya que no presentaba ni degeneración de las fibras musculares ni tampoco se observaba necrosis. Nos ayudamos con la técnica de inmunohistoquímica confirmando que tampoco era un infiltrado de tipo fisiológico. En el corte del pericardio observamos que presentaba un engrosamiento por la fibrosis. La citología del

líquido pericárdico contenía células inflamatorias mononucleares con linfocitos y células plasmáticas correspondientes a una citología inflamatoria.

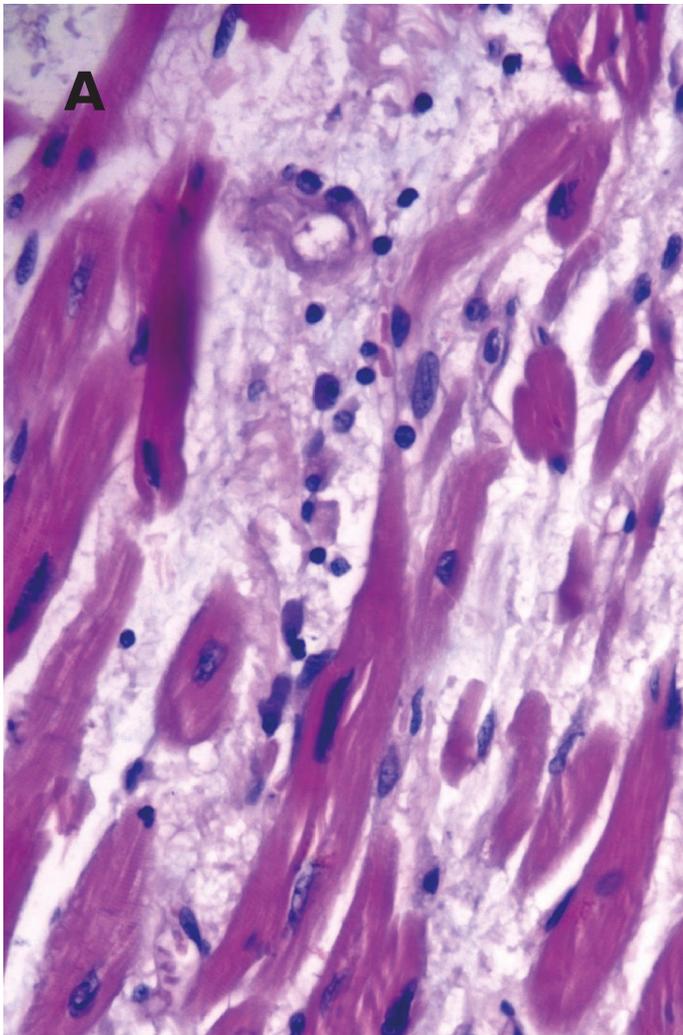


Figura 6 A: Corte transversal donde se observa infiltrado intersticial.

En la macroscopía del sistema respiratorio se apreciaba una superficie externa de coloración grisácea con puntillado negrozco que sería vinculable macroscópicamente a antracosis. Tanto el peso como las medidas se encontraban dentro de parámetros normales. En los hilos del pulmón descartamos un embolismo ya que no se observaba ningún coágulo adherido a los vasos. En el corte de la microscopía del pulmón, se apreciaba un engrosamiento de los tabiques alveolares, esto se debe al infiltrado inflamatorio mononuclear y a mayor aumento se observa la presencia de extravasación eritrocitaria y también de hemosiderofagos (Fig. 7 AB)

El hígado pesaba 1.100 kg para valores normales de 1.400, es decir no presentaba hepatomegalia y medidas eran normales, con una superficie lisa. En la microscopía lo característico era una necrosis de tipo centrolobulillar típica del shock. Todas las áreas

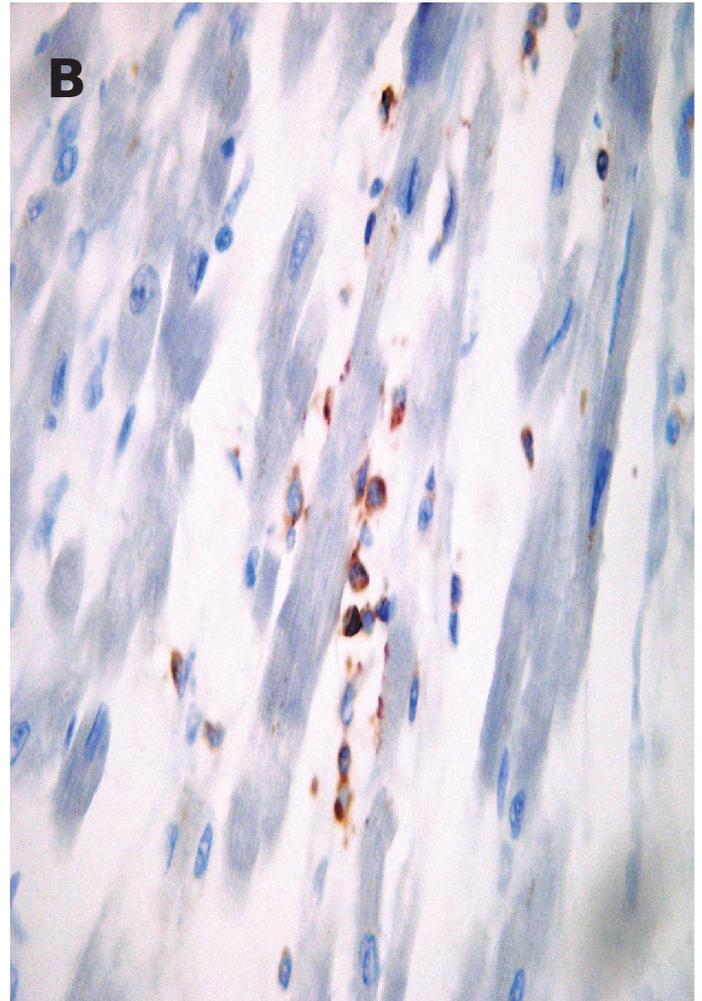


Figura 6B: Corte analizado con técnica de inmunohistoquímica CD45

alrededor de la vena central son áreas de necrosis y las más violáceas son hepatocitos que todavía están viables porque reciben el flujo de sangre de los espacios porta. A mayor aumento se puede apreciar la necrosis y los hepatocitos que continúan viables y los cambios reparativos que presenta el hígado que es la esteatosis (Fig. 8).

Respecto al sistema urinario, realizamos la apertura del riñón y se observa la palidez de la corteza con un poco de congestión a nivel de la médula, que también es lo típico de un riñón de shock. Los dos uréteres que no presentaban alteraciones y la vejiga. Lo típico, lo que nosotros esperamos encontrar en la microscopía de estos riñones es necrosis tubular aguda, y fue lo que encontramos. Estos son todos los túbulos que se encuentran revestidos por células cúbicas y se observa la pérdida de los núcleos, es decir la necrosis de estas células con el desflecamiento (Fig. 9). Incluso algunas veces se pueden encontrar los cilindros en el interior, que es lo característico de la necrosis tubular aguda en estos pacientes.

La médula ósea era normal, el compartimento medular presentaba las células adiposas y las series hematopoyéticas encontraban conservadas y sin hemofagocitosis.

Los hallazgos de la autopsia fueron: cardiomegalia de 510 gr, con hipertrofia ventricular izquierda de 2 cm, una miocarditis borderline según la clasificación de Dallas; neumonía intersticial crónica, edema y hemorragia focal intraalveolar; hígado con necrosis

centrolobulillar y riñón con necrosis tubular aguda. La causa probable de muerte es shock cardiogénico secundario a miocarditis y riñón e hígado de shock. Uno de los hallazgos, a modo anecdótico, fue una leiomioma a nivel del útero.

Ahora vamos a ver los métodos complementarios. En la autopsia como estábamos en comunicación con los cardiólogos y sabíamos que existía una sospecha de miocarditis se envió a histocompatibilidad una muestra de miocardio.

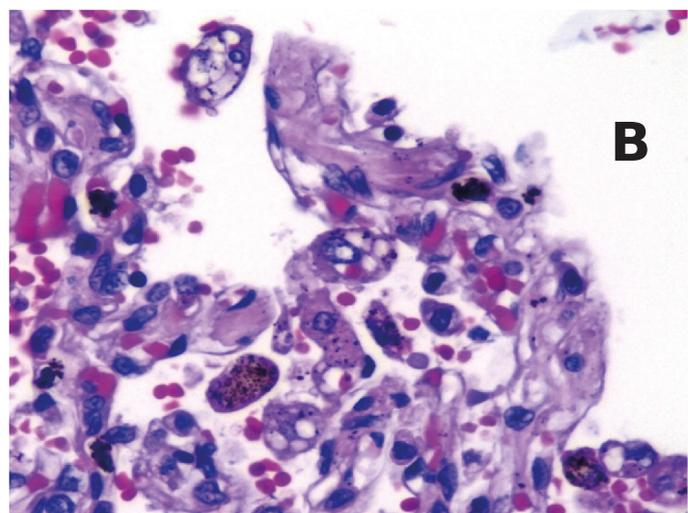
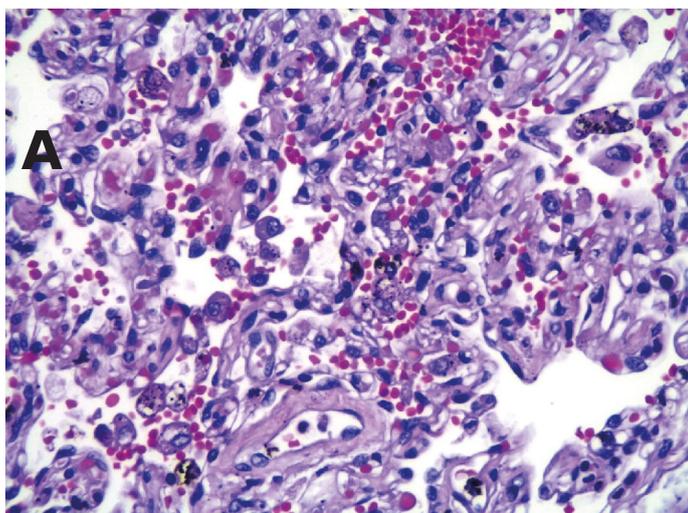


Figura 7. Microscopía del pulmón. A: Engrosamiento de los tabiques alveolares por el infiltrado inflamatorio mononuclear. B: Extravasación eritrocitaria y presencia de hemosiderofagos

#### BIOLOGÍA MOLECULAR

Recibimos una pieza de miocardio de la cual aislamos los ácidos nucleicos y le hicimos técnicas de biología molecular, específicamente PCR convencional y en tiempo real para los diferentes patógenos: enterovirus, adenovirus, Chagas, herpes 6, Epstein Barr, H1N1, micoplasma pneumoniae y clamidia pneumoniae. El resultado fue positivo para parvovirus B19.

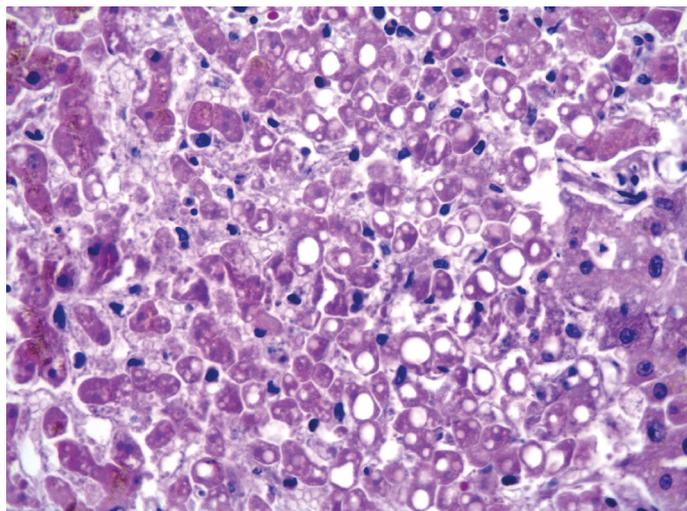


Figura 8: Microscopía del hígado con necrosis centrolobulillar, típica del shock, hepatocitos viables por el flujo de sangre de los espacios porta

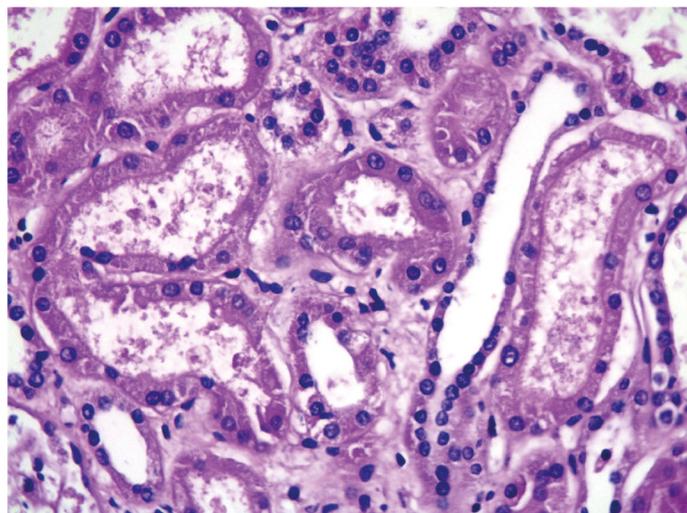


Figura 9: Microscopía del riñón con necrosis tubular aguda

En la imagen se ve el control interno en el aparato de real time donde en ese momento habíamos analizado dos pacientes. El paciente 1 es el paciente en cuestión que se discutió hoy, y el paciente 2 era otra muestra y lo que podemos ver es la amplificación de un control interno para validar la reacción. Tenemos los controles internos de ambos pacientes, un control interno de reacción y el control negativo que nos dice que está bien la reacción, que no hay contaminación (Fig 10A).

En la amplificación en el canal específico que nos va a dar el parvovirus donde tenemos el control positivo que tiene señal, una señal fuerte, bien clara, al igual que el paciente 1 que era el paciente que estamos discutiendo hoy y el paciente 2 y el control negativo en verde están sin fluorescencia, eso quiere decir que no tiene y es no detectable (Fig 10B).

### PCR en tiempo real Amplificación de PVB19

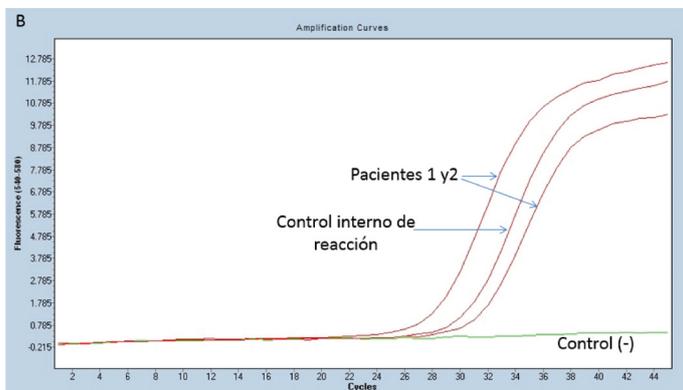
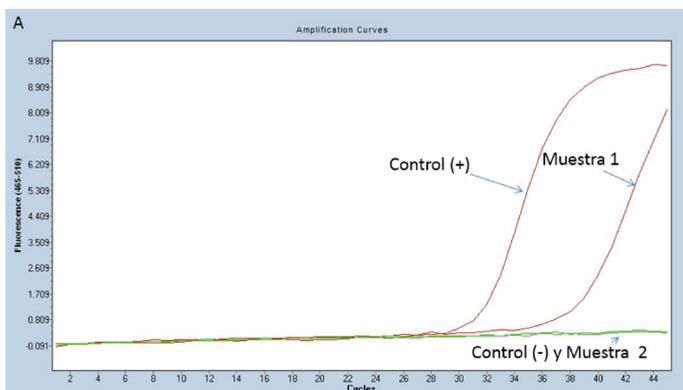


Figura 10: PCR en tiempo real. Amplificación de Parvovirus B19 mediante PCR-Realtime

A-. Se visualiza la amplificación específica del virus en 2 muestras clínicas de pacientes diferentes y los controles de reacción correspondientes. La Muestra 1, corresponde al caso que estamos reportando y su curva de amplificación positiva demuestra la presencia del genoma del Parvovirus B19 en la biopsia de miocardio analizada. La señal de fluorescencia que presenta la Muestra 2 denota la ausencia del virus. Los controles de reacción avalan los resultados observados.

La PCR-Realtime fue realizada utilizando reactivos específicos para detectar un fragmento de la región NS1 del genoma del Parvovirus B19.



B- Las curvas de amplificación positivas (color rojo), demuestran la correcta extracción de los ácidos nucleicos y la ausencia de inhibidores de la reacción desde las muestras clínicas correspondientes a los pacientes 1 y 2. Los controles de reacción avalan los resultados observados.

#### DIAGNOSTICO FINAL:

Shock cardiogénico secundario a miocarditis por Parvovirus B19.

# INFORMACIÓN 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.

## ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por vía electrónica (e-mail) a la dirección: [experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar](mailto: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 dos o menos. Si fueran más, el segundo 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: <ftp://nimpubs.nlm.nih.gov/online/journals/>.

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 Agosto 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 papel y en Internet 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, descrito 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](mailto: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.