




**REVISTA DEL
HOSPITAL ITALIANO
DE BUENOS AIRES**

Diciembre 2017 Volumen 37 Número 4

Editorial
Alfie J.

Tutores en el posgrado académico: ni directores de tesis
ni correctores ortográficos
Roni C., et al.

Predictores del uso off-label de rituximab en pacientes
adultos: un estudio piloto
Ferraris A., et al.

Tratamiento endoscópico de quistes coloideos del tercer
ventrículo
Massa D., et al.

Trasplante de médula ósea alogénico en un paciente con
fusariosis diseminada y leucemia mieloide aguda
Muñoz A. M., et al.

Linfoma primario difuso de células b grandes de mucosa
gingival, en paciente vih y ebv negativos
Richards T., et al.

Adenoma paratiroideo ectópico: ¿cuello o tórax?
Boccalatte L. A., et al.

Diagnóstico de espina bífida abierta en la ecografía de
las 11-13 semanas: revisión de la literatura
Meller C.

Subclases de HDL, sus alteraciones en diabetes
Sorroche P.

Fenómeno de crowding en central de emergencias:
una problemática mundial
Grande Ratti M. F., et al.

Llega la primavera y florecen los eritemas
polimorfos solares
Martínez Piva M. M., et al.



Por Roberto Lambertini.
Río de Janeiro, Brasil.

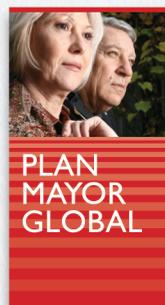
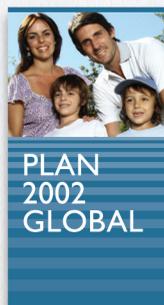
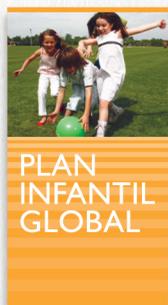
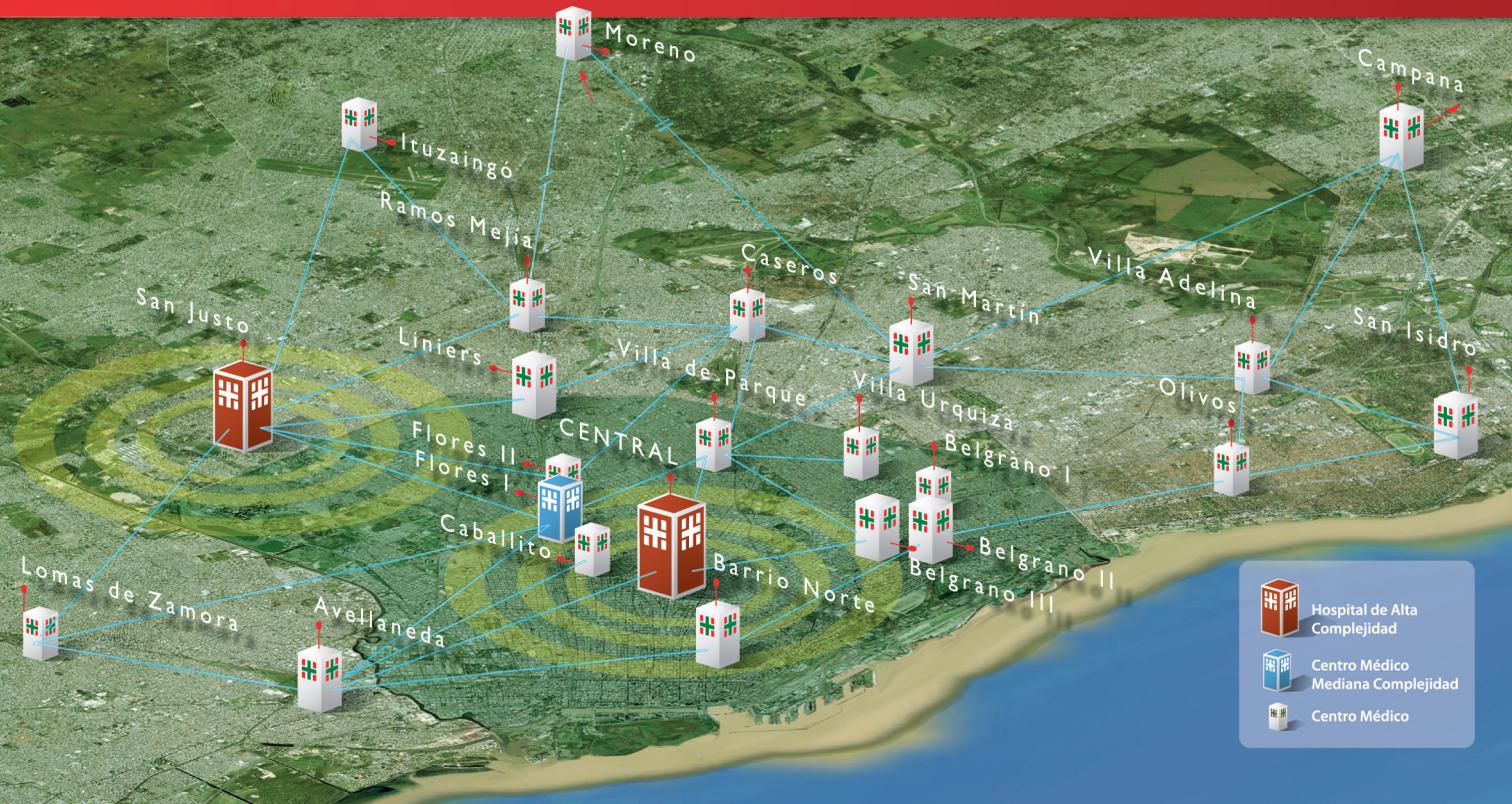


 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

ISSN 1669-2578 / ISSN-L 2314-3312
www.hospitalitaliano.org.ar/educacion/revista

SI TIENE ENTRE 0 Y 85 AÑOS,
TENEMOS UN PLAN PARA USTED.
SI VIVE EN CAPITAL O GBA,
TIENE UN HOSPITAL ITALIANO CERCA.

RED DE 23 CENTROS MÉDICOS



PLAN DE SALUD

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

0-800-777-7007

www.hospitalitaliano.org.ar



REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Director

Dr. José Alfie

Comité Editorial

Dr. Federico Angriman (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Alberto Bonetto (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Lic. Silvia Carrió (Instituto Universitario Hospital Italiano), Dr. Eduardo Durante (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Paula Enz (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Diego Faingold (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Lic. Virginia Garrote (Instituto Universitario Hospital Italiano, Argentina), Dr. Sung Ho Hyon (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Pablo Knoblovits (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. León Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Rosa Pace (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. María Lourdes Posadas Martínez (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Joaquín Álvarez Gregori (Universidad de Salamanca, España), Dr. Alberto Alves de Lima (Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina), Dr. Miguel de Asúa (CONICET, Argentina), Dr. Félix Cantarovich (Hospital Necker, Francia), Dr. Aristides Andrés Capizzano (University of Iowa, EE. UU.), Dra. María Cristina Fernández (Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina), Dr. Marcelo García Dieguez (Asociación Médica de Bahía Blanca, "Dr. Felipe Glasman", Argentina), Dr. Prof. Robert Knobler (Vienna General Hospital, Austria), Dr. Roberto Lambertini (Sanatorio Sagrado Corazón, Argentina), Dr. Juan Florencio Macías Nuñez (Universidad de Salamanca, España), Prof. Dr. Jorge Manrique (Consejo Académico de Ética en Medicina, Argentina), Dr. Roberto Manson (Duke University, EE.UU.), Dr. Santiago Méndez Alonso (Hospital Universitario Puerta de Hierro, España), Dr. Gabriel Musante (Hospital Universitario Austral, Argentina), Dr. Juan Pose (Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Uruguay), Dra. Carla Venturi (Hospital Clinic, España), Dra. María del Carmen Vidal y Benito (CEMIC, Argentina), Dr. José de Vinatea (Clínica San Pablo, Perú).

Consejo honorario

Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Marcelo Figari, Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga, Titania Pasqualini, Mario Perman, Enrique R. Soriano, Jorge Sivori. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Coordinación Editorial

Mariana Rapoport. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Corrección de textos

Prof. María Isabel Siracusa, Buenos Aires. Argentina.

Editor responsable

Publicación trimestral del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.
Tte. Juan D. Perón 4190 | 1° piso | Escalera J | C1199ABB | C.A.B.A. | Argentina
URL: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/> | E-mail: revista@hospitalitaliano.org.ar
Facebook: /RevistadelHIBA - Tel. 54-11-4959-0200 int. 9293 | Fax. 54-11-4959-0383

Sociedad Italiana de Beneficiencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2017/2018

Presidente: Ing. Franco Livini
Vicepresidente Primero: Ing. Juan Mosca*
Vicepresidente Segundo: Sr. Roberto Baccanelli

Consejeros: Ing. Roberto Bonatti, Arq. Aldo Brunetta, Ing. Roberto Chioccarelli, Lic. Paolo Dal Pino, Dr. Guillermo Jaime Etcheverry, Sr. Renato Montefiore, Cdr. Dario Mosca, Sr. Natale Rigano, Sr. Elio Squillari, Sr. Eduardo Tarditi

Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Marcelo Marchetti
Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara
Vice-Director Médico de Gestión Operativa: Dr. Juan Carlos Tejerizo
Vice-Director Médico de Planeamiento Estratégico: Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós
Vice-Director Médico de Plan de Salud: Dr. Leonardo Garfi
Vice-Director Médico Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca: Dr. Esteban Langlois
Directores Honorarios: Dres. Jorge Sivori, Héctor Marchitelli, Atilio Migues

Consejo de Administración Fundación Instituto Universitario

Presidente: Ing. Franco Livini
Vicepresidente: Ing. Juan Mosca
Vocales: Sr. Roberto Baccanelli, Prof. Dr. Guillermo Jaime Etcheverry, Ing. Jorge Firpo, Dr. Eduardo Tarditi.

Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires

Rector: Prof. Dr. Marcelo Figari
Rector Honorario: Prof. Dr. Osvaldo Blanco,
Prof. Dr. Enrique M. Beveraggi*
Vicerrector: Dr. Diego Faingold
Secretaría Académica: Mg. María Laura Eder
Secretaría Administrativa y de Gestión Financiera: Cdra. Sandra L. Solowieiczky
Consejo Académico: Prof. Dr. José María Ceriani Cernadas, Prof. Dra. Mercedes Liliana Dalurzo, Prof. Dr. Héctor Marchitelli
Prof. Dr. Lucas Otaño, Prof. Dra. Rosa Angelina Pace, Prof. Dr. Alberto Velazquez, Prof. Dr. Gabriel Waisman, Prof. Lic. Victoria Rosso, Dra. Elsa Nucifora
Asesoría Pedagógica: Lic. Norma Tauro

Instrucciones para autores, ver: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/>

Indexada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y Latindex

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Tirada: 2000 ejemplares
ISSN 1669-2578
ISSN 2314-3312 (en línea)

Edición realizada por Estudio Sigma S.R.L.
José E. Uriburu 1252 - 8º F - Buenos Aires
Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
E-mail: estsigma@gmail.com
www.estudiosigma.com.ar



DICIEMBRE 2017
VOL. 37 N° 4

SUMARIO | SUMMARY

EDITORIAL / EDITORIAL

123 Alfie J.

CARTA AL EDITOR | LETTER TO THE EDITOR

124 **Tutores en el posgrado académico: ni directores de tesis ni correctores ortográficos**
Tutors in academic postgraduate careers: neither dissertation directors nor correctors
Roni C., et al.

COMUNICACIONES BREVES | BRIEF COMMUNICATIONS

129 **Predictores del uso off-label de rituximab en pacientes adultos: un estudio piloto**
Off-label use of Rituximab and associated factors in adult patients: a pilot study
Ferraris A., et al.

136 **Tratamiento endoscópico de quistes coloideos del tercer ventrículo**
Third Ventricle Colloid Cysts Endoscopic Approach
Massa D., et al.

CASO CLÍNICO | CLINICAL CASE

142 **Trasplante de médula ósea alogénico en un paciente con fusariosis diseminada y leucemia mieloide aguda**
Allogeneic hematopoietic cell transplantation in a patient with disseminated fusariosis and acute myeloid leukemia
Muñoz A. M., et al.

146 **Linfoma primario difuso de células B grandes de mucosa gingival, en paciente VIH y EBV negativos**
Primary gingival diffuse large B-cell lymphoma in HIV/EBV negative patient
Richards T., et al.

IMÁGENES EN MEDICINA INTERNA Y CIRUGÍA | IMAGES IN INTERNAL MEDICINE AND SURGERY

149 **Adenoma paratiroideo ectópico: ¿cuello o tórax?**
Ectopic parathyroid adenoma: neck or thorax?
Boccalatte L. A., et al.

EL HOSPITAL ITALIANO EN MEDLINE | HOSPITAL ITALIANO IN MEDLINE

151 **Diagnóstico de espina bífida abierta en la ecografía de las 11-13 semanas: revisión de la literatura**
Diagnosis of open spina bifida at the 11-13-week scan: review of the literature
Meller C.

153 **Subclases de HDL, sus alteraciones en diabetes**
HDL subpopulations: alterations in Type 2 diabetes
Sorroche P.

155 **Fenómeno de *crowding* en central de emergencias: una problemática mundial**
Crowding in Emergency Department: a worldwide problem
Grande Ratti M. F., et al.

ICONOGRAFÍA DERMATOLÓGICA | DERMATOLOGY ICONOGRAPHY

157 **Llega la primavera y florecen los eritemas polimorfos solares**
Spring arrives and with it the Polymorphous light eruption
Martínez Piva M. M., et al.

160 **Reglamento general de presentación de artículos**

Editorial

En la carta al editor, Carolina Roni y la Lic. Natalia Rosli describen la conformación de un equipo de Tutores de los doctorandos en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud del Instituto Universitario del Hospital Italiano.

El uso *off-label* de medicamentos, prescripción de una droga por fuera de las condiciones especificadas en el prospecto, puede exponer a los pacientes a tratamientos potencialmente fútiles, costosos y dañinos, y a los médicos a potenciales litigios. Augusto Ferraris analiza los factores relacionados con la prescripción *off-label* de rituximab, un agente inmunomodulador, durante un período de 6 años.

Los quistes coloideos (QC) son tumores benignos que se ubican más frecuentemente en el techo del tercer ventrículo. Daniela Massa analiza la experiencia del Servicio de Neurocirugía en la resección endoscópica de los quistes coloideos del tercer ventrículo durante un período de 2 años.

Agustín Matías Muñoz presenta un caso de trasplante de médula ósea en un paciente con leucemia mieloide aguda e infección diseminada por *Fusarium*.

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente. Típicamente se presenta como masa de rápido crecimiento asociada, o no, a síntomas “B” (fiebre, sudoración nocturna y disminución de peso). Tomás Richards expone un caso atípico que se presentó como lesión ulcerada, dolorosa y persistente en las encías asociada a rápida destrucción ósea local.

Luis Alejandro Boccalatte y Eduardo Luis Mazzaro presentan las imágenes correspondientes a un caso de un adenoma paratiroideo ectópico, que luego de meses de búsqueda elusiva fue ubicado delante de las vértebras T1 y T2.

En la sección El Hospital Italiano en Medline, César Meller analiza la experiencia internacional en el *screening* ecográfico de espina bífida abierta en el primer trimestre de embarazo, en particular el corte medio-sagital de la cabeza fetal en las 11-13 semanas. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son notablemente heterogéneas en composición, estructura, metabolismo y función. Patricia Sorroche comenta la relación entre el pobre control glucémico y la alteración de la composición y función de las HDL en pacientes con diabetes tipo 2. María Florencia Grande Ratti y Bernardo Martínez describen las características del fenómeno de *crowding* o de saturación en la Central de Emergencias.

El eritema polimorfo solar es la fotodermatosis más frecuente y suele aparecer en primavera con la primera exposición intensa al sol. María Manuela Martínez Piva describe un caso típico de erupción polimorfa solar que respondió de forma adecuada a medidas de fotoprotección.

Dr. José Alfie
Director de Revista

Tutores en el posgrado académico: ni directores de tesis ni correctores ortográficos

Distintos trabajos nacionales han relevado la baja tasa de graduación en posgrados argentinos^{1,2}. Los estudios indican que la mayoría de los estudiantes de posgrado cursan todos los seminarios o cursos obligatorios de los programas académicos pero no entregan (terminan y defienden) la tesis requerida para obtener la titulación. Esta situación es conceptualizada como un fenómeno internacional bajo las siglas ABD (*All But Dissertation*)^{3,4}, es decir, Todo Menos la Tesis. Incluso en maestrías o doctorados donde la elaboración de una tesis resulta el compendio de artículos científicos publicados en revistas de impacto reconocido, esto suele ser un requerimiento y no un proceso educativo que se favorece y acompaña. Ante este panorama, es posible formular dos interrogantes: ¿Qué factores ocasionan que los estudiantes no realicen sus tesis de posgrado? ¿Qué acciones ejercen las instituciones de posgrado para revertir esta situación? Nos proponemos responder a las preguntas delimitadas a través de identificar posibles causas para la situación denominada ABD y describir acciones que suelen ejercer las instituciones para hacerle frente. Asimismo, presentamos una de las estrategias institucionales que desarrolla el Doctorado en Ciencias de la Salud del Instituto Universitario del Hospital Italiano (IUHI) para acompañar la producción escrita de los estudiantes: la implementación de un Equipo de Tutores.

El proceso de escribir una tesis de posgrado

Se ha señalado que los motivos por los cuales los estudiantes no realizan sus tesis de posgrado pueden ser múltiples y relativos a factores de índole personal, laboral, económica, política, institucional y/o académica⁵. Respecto de las razones académicas, varios estudios sostienen que las dificultades para escribir pueden convertirse en un obstáculo para titularse en posgrado⁶. No obstante ello, la escritura en este nivel es un tema de interés investigativo reciente en los contextos hispanohablantes⁷. Comúnmente, las publicaciones se han centrado en indagar carencias o deficiencias de la escritura de los profesionales para explicar por qué sus producciones escritas no alcanzan los estándares esperados. En oposición a ello, otro grupo

de publicaciones focaliza el complejo proceso de carácter educativo y sociocultural que se atraviesa al escribir una tesis de maestría o doctorado. Se postula que elaborar una tesis implica desarrollar conocimientos disciplinares de tipo conceptual, metodológico, retórico y escritural⁸. Esta escritura académico-científica demanda adentrarse en la cultura investigativa de una comunidad disciplinar, aprendiendo sus métodos, formas de análisis, argumentación y discursos específicos^{9,10}. Entonces, quien elabora una tesis de posgrado debe desarrollar competencias profesionales nuevas en su formación^{11,12} y, por lo tanto, una nueva identidad. Es decir, no solo se trata de aprender “a escribir” sino de aprender a pensar y hacer ciencia, donde la argumentación escrita es central.

Si bien el proceso de escribir una tesis parecería a simple vista estrictamente cognitivo, también representa una situación vital vinculada al desarrollo de una nueva identidad profesional, la del investigador, y, por lo tanto, emocional^{13,14,15}. En ese proceso se transitan ambigüedades respecto de qué quiero, qué puedo y cómo logro los objetivos que esta formación plantea. Asimismo se identifican cambios subjetivos y conflictos inherentes al pasaje de ser receptor a ser productor de conocimiento, esto es, ligados a la construcción y asunción de una nueva identidad enunciativa de autor¹⁶. A las transformaciones subjetivas se les suma el hecho de que una tesis de posgrado requiere mayor elaboración que otros escritos, como la publicación científica a la que la mayoría se encuentra habituado, por lo cual es difícil para el tesista observar avances¹⁷. Por lo antedicho, para atravesar este proceso es necesario forjar la perseverancia ante los fracasos, la tolerancia a la ambigüedad y la percepción de autoeficacia¹⁸. Los estudios concluyen que la escritura de una tesis de posgrado requiere nuevas capacidades y competencias; por ende, implica inevitablemente seguir aprendiendo^{19,20,21}.

*¿Qué hacen las instituciones de posgrado para acompañar la escritura de las tesis?**

Se ha relevado que lo más usual en nuestro país es el ofrecimiento de talleres de tipo general al inicio de la cursada²², que pueden ser aplicables a una monografía, tesina, manuscrito para publicación científica o tesis, lo que continúa la tradición de los cursos *ad hoc* y de pre-

* Iniciativas institucionales, según su orden de aparición:

<https://writingcenter.boisestate.edu/>

<https://writing.princeton.edu/center>,

<https://pennstatelearning.psu.edu/tutoring/writing>,

http://www.metro.inter.edu/facultad/esthumanisticos/crem_intro.asp

<http://carle.itam.mx/tutorias/>

<http://centrodeescritura.javerianacali.edu.co/>

http://www.unsl.edu.ar/index.php/main/ver_noticia/1293

http://www.fch.unicen.edu.ar/index.php?option=com_content&view=section&id=69&Itemid=199.

tensión universal (para todos las mismas “recetas”) a fin de enseñar a leer y escribir²³. En el proceso de investigación y escritura propiamente dicha, los alumnos se encuentran con estos talleres al comienzo de los programas académicos y suelen recibir escasos apoyos de sus directores de tesis dado que estos esperan que los maestrandos o doctorandos escriban en forma autónoma²⁴. En consecuencia, gran parte de los tesisistas trabajan solos y los programas de posgrado brindan poco o nulo acompañamiento para llevarlo a cabo. La “desinstitucionalización” de la labor de producir un texto científico, hacer una tesis²⁵, invisibiliza la importancia de un soporte externo que provea el andamiaje adecuado para este proceso²⁶ y ofrezca retroalimentación²⁷.

Existen otras estrategias institucionales destinadas a abordar la escritura académica que, a diferencia de los cursos extracurriculares, se extienden en el tiempo y se ofrecen a lo largo de las carreras. Varios estudios que relevamos muestran que mayoritariamente estas iniciativas se implementan en el nivel universitario de grado y escasamente en el nivel de posgrado. Los primeros programas institucionalizados de escritura académica surgieron en el Reino Unido y los Estados Unidos, para luego influenciar a otros países como Canadá y Australia²⁸. Estos programas se materializan en algunas ocasiones en Centros de Aprendizaje o Centros de Escritura en los que trabajan tutores: estudiantes de grado o posgrado capacitados y supervisados para recibir consultas de los alumnos y brindar ayuda y asesoramiento en los borradores escritos^{29,30}. Algunas universidades estadounidenses que poseen estos centros son: Boise State University, Princeton University y Pennsylvania State University (véase nota al final del artículo). Durante la última década, gran cantidad de universidades latinoamericanas comenzaron a implementar algunas de estas acciones³¹: centros de escritura con tutores en la Universidad Interamericana (Puerto Rico), Instituto Tecnológico Autónomo de México, Universidad Javeriana de Cali (Colombia), tutores de lectura en la Universidad Nacional de San Luis (República Argentina) y tutores de lectura y escritura en la Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (República Argentina).

Además de estas iniciativas conformadas por centros o tutores de escritura o por ambos, también se han identificado diversas experiencias de revisión entre pares en el ámbito anglosajón³²⁻³⁶. En nuestro país, la Universidad de San Andrés propone un Taller de Escritura Académica, a cargo de la Dra. Paula Carlino, en el cual se propician las prácticas de revisión colectiva y entre pares como retroalimentación necesaria para la reescritura de los propios textos de los doctorandos^{37,38}.

Escritura epistémica

Bajo las propuestas de revisión entre pares, tutores o centros de escritura o entre todos ellos subyace una concepción de la escritura como herramienta de aprendizaje y no solo como

canal para comunicar lo sabido. Esta perspectiva entiende que el trabajo con un otro que revisa el texto y brinda retroalimentación permite superar la “prosa basada en el escritor”³⁹ que se guía únicamente por el pensamiento del autor. Precisamente, la posibilidad que ofrece la escritura como soporte externo de “volver” sobre lo escrito para revisarlo, reflexionar y reorganizar el pensamiento, se ve potenciada por la retroalimentación que ofrece el tutor o el par académico o ambos. De esa forma, se estimula a considerar e internalizar la perspectiva del lector para adaptar el texto a sus necesidades de lectura. En este diálogo que se establece entre un lector-prueba y el autor se favorece que el texto escrito se convierta en una herramienta para pensar, aprender y desarrollar las prácticas académicas cada vez más ajustadas a los contextos reales de ejercicio^{40,41}. A esto se lo denomina la función epistémica de la escritura^{42,43}.

Sistema de tutores: la propuesta del Doctorado en Ciencias de la Salud del IUHI

Considerando la baja tasa de graduación en posgrados y teniendo en cuenta que ofrecer acompañamiento solo al inicio de las carreras no es suficiente para revertir esta situación, el Doctorado en Ciencias de la Salud del IUHI diseñó su Programa académico con una propuesta novedosa. Este Programa brinda a los doctorandos acompañamiento en la preparación de sus Planes de tesis y Tesis a través de un cuerpo estable de tutores, profesionales con experiencia previa en este proceso. Actualmente, el equipo se encuentra integrado por 22 tutores, provenientes de disciplinas variadas como: psicología, biología, bioquímica, medicina, comunicación social, letras e ingeniería. Gran parte de estos profesionales son doctores, magísteres o se encuentran finalizando sus posgrados. Para la capacitación de los tutores, las autoridades del Doctorado ofrecen diversos espacios: una capacitación sistemática anual (recientemente se dictó un curso de introducción a la tutoría en proyectos de investigación en Ciencias de la Salud y un taller focalizado en Prácticas de revisión y retroalimentación de los escritos), encuentros trimestrales de acompañamiento, elaboración de informes de tutoría, entre otros. Además, sus actividades de tutoría se entran tanto con los contenidos de los Seminarios como con el Taller de Tesis que se dicta dentro del Programa.

Basándose en la potencialidad de la escritura como instrumento de pensamiento y desarrollo de nuevos conocimientos, y en los antecedentes de otras universidades nacionales y extranjeras, el enfoque de Tutoría en este Programa pretende asistir el proceso de desarrollo de una investigación y tesis doctoral en torno al trabajo escrito de los doctorandos, y a través de esto institucionalizar el acompañamiento al investigador en formación. El Programa incita a los doctorandos a utilizar la escritura desde el inicio, como apoyo para la actividad intelectual y como soporte de la diversidad de desafíos que la investigación les va presentando. Es decir,

promueve que se escriba *para pensar y hacer*, y no que se piense *para luego escribir*. Así, el papel principal de los tutores es constituirse en lectores académicos-prueba que acompañen dicha producción escrita a lo largo de los dos años de duración del Programa, ofreciendo retroalimentación mediante comentarios que fomentan la revisión sustantiva de los textos y los procesos de investigación que estos involucran.

Para activar la potencialidad epistémica de la escritura, el Programa de Doctorado forma a los tutores para que realicen una revisión global de los textos, distinguiendo cuestiones del “proceso” (del hacer la investigación), de “reflexión” (por qué hago lo que hago definiendo conceptos, estructura y efecto retórico de los argumentos), de “preocupaciones para el final” (como la ortografía, la gramática, la tipografía)⁴⁴. Es por ello que los tutores, al trabajar sobre la producción escrita de sus tutorados, trascienden el papel de correctores de aspectos lingüísticos y gramaticales para considerar el texto en el conjunto de su actividad científica. No obstante, cabe destacar que –si bien los tutores ofrecen estrategias y apoyos necesarios para que los tutorados revisen y puedan mejorar sus producciones⁴⁵– son estos últimos junto con los Directores los responsables de su propio proceso.

Entonces, al conformarse en lectores-prueba de la producción escrita de los doctorandos, los tutores no reemplazan el papel fundamental de un director de tesis. El Director tiene atribuciones intransferibles vinculadas con determinar y orientar acerca de la concepción metodológica y los instrumentos más adecuados para el desarrollo de la investigación y elaboración de la tesis, además de evaluar periódicamente su desarrollo. No obstante, dado que el contacto y la frecuencia de encuentros con los directores de tesis en algunas ocasiones es breve y/o esporádico, el dispositivo académico de acompañamiento que brindan los tutores resulta también un apoyo emocional⁴⁶ para superar el aislamiento y el desánimo^{47,48}, lo que se traduce en un “pensar con”. Trabajos nacionales muestran que la demora de respuestas de los directores a sus tesis, la escasez de tiempo dedicado y las sensaciones de soledad y aislamiento fueron referidas por algunos magistri y maestrands como obstáculos para elaborar sus tesis⁴⁹.

En el Programa del Doctorado en Ciencias de la Salud del IUHI, la modalidad de interacción tutores-tutorados se configura de acuerdo con las posibilidades e intereses de los segundos y puede realizarse en forma presencial o virtual (vía correo electrónico [e-mail], Skype, Google Drive, etc.). El primer día de cursada de la cohorte se presenta formalmente a los tutores y se establece el encuadre de trabajo, en concreto, los motivos sobre los cuales se puede acudir a los tutores: sobre la producción de los trabajos finales de los seminarios, sobre la elaboración del Plan de Tesis y sobre el desarrollo de la tesis misma. A partir de allí, las interacciones se desarrollan espontáneamente,

aunque desde el Programa se sugiere que los tutores fomenten el contacto con aquellos alumnos que no lo hayan establecido por sí mismos.

Para valorar el funcionamiento de las tutorías, el Programa solicita a los tutores la entrega de informes en los que se expliciten las acciones de seguimiento realizadas, las características de los borradores escritos revisados y el estado de avance de la investigación de los doctorandos. El análisis que realizamos de estos informes revela que:

- la demanda de revisión de textos aumenta en los momentos en que los doctorandos deben entregar trabajos finales de seminarios o avances de tesis.
- no todos los doctorandos requieren en igual medida a sus tutores.

- aquellos que poseen un vínculo fluido y cotidiano con sus directores de tesis o pertenecen a algún grupo de investigación, establecen contacto con sus tutores en menor medida, de forma más específica y aislada.

- los que tienen pocos encuentros con sus directores o aún se encuentran en su búsqueda, consultan asiduamente a los tutores.

Sobre el sistema de tutorías también fue posible recabar algunas opiniones de alumnos. Hacia el final de las cursadas presenciales (tres semanas intensivas por año), se administra a los doctorandos una encuesta que indaga puntos de vista sobre organización general, desempeño docente y campus virtual, y se solicita valoración numérica de cada ítem. Pese a que la encuesta no inquiriere específicamente por el sistema de tutorías, tras su procesamiento identificamos que algunos alumnos refieren en forma espontánea a este equipo de tutores. Se valora el “contar con tutores” (evaluación del primer presencial, cohorte I, agosto de 2016), se destacan “las actividades con los tutores” (evaluación del segundo presencial, cohorte I, noviembre de 2016), su “acompañamiento” (evaluación del tercer presencial, cohorte I, marzo de 2017) y “los tutores” (evaluación del primer presencial, cohorte II, marzo de 2017).

Otro modo de valorar el sistema de tutorías es ponderar la entrega de Planes de Tesis de la primera cohorte, en la cual los tutores han trabajado intensamente con los doctorandos. Hacia fines de marzo se recibieron 35 planes (95%) de un total de 37 alumnos (los dos restantes han demorado la entrega de sus planes debido a motivos personales). Cada uno de los 35 planes recibidos fueron enviados a un evaluador disciplinar y un evaluador metodológico, quienes aprobaron 16 de ellos y requirieron alguna revisión de otros 16 (al momento de la elaboración de este artículo están siendo evaluados los planes restantes). Estos datos indicarían que, entre otros factores, el acompañamiento de los tutores ha sido fructífero para que los doctorandos elaboren y entreguen, a un año de haber comenzado su formación, planes de tesis sólidos aprobados por investigadores-evaluadores de excelencia.

CONCLUSIONES

El desarrollo de los posgrados en nuestro país ha tomado reciente protagonismo en las universidades. Estas enfrentan institucionalmente el desafío de lograr que sus estudiantes logren titularse y anticiparse al problema que en otras regiones se conceptualiza como ABD.

Ante esto, nuestro IUHI propone para su Doctorado en Ciencias de la Salud, entre otras estrategias, la conformación de un equipo de Tutores que acompañe el desarrollo de los investigadores en formación. Teniendo en cuenta los resultados positivos en este primer año de implementación y puesta en marcha de este enfoque de tutorías, destacamos la necesidad de que los programas académicos de posgrado asuman la responsabilidad de colaborar con el aprendizaje de la escritura académica. Esta no solo implica “buena sintaxis” sino aprender a participar de una comunidad, la de la investigación, en la que la argumentación es, junto con la metodología, una de las herramientas centrales para la producción de conocimiento.

REFERENCIAS

1. Lvovich D. Resultados e impactos de los programas de apoyo a la formación de posgrado en Argentina. En: Luchilo L, compilador. Formación de posgrado en América Latina: políticas de apoyo, resultados e impactos. Buenos Aires: Eudeba; 2010. p. 51-86.
2. Pérez Lindo A. Experiencias y perspectivas de los posgrados en educación superior. Ponencia presentada en: 1er Congreso Argentino y Latinoamericano de Posgrados en Educación Superior. 2006; Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina.
3. Carnegie Mellon University. Doctoral student status and all but dissertation processing. Pittsburgh, PA: the University; 2014 Sept 30 [citado 2017 ago 28]. Disponible en: <http://www.isri.cmu.edu/education/se-phd/docs/abd-process.pdf>.
4. Novotney A. The misuse of PhD(c): why a designation used by some students is seen as unethical. *Monitor on Psychology*. 2016;47(8):36.
5. Arakaki J, Spinelli H. Características sociodemográficas, económicas, laborales, y académicas de estudiantes de Maestría y su relación con el armado y presentación de tesis. *Perspectivas Metodológicas*. 2016;17(1): 103-128.
6. Carlino P. ¿Por qué no se completan las tesis en los posgrados? Obstáculos percibidos por maestrandos en curso y magistri exitosos. *Educere*. 2005;9(30):415-420.
7. Choís P, Jaramillo L. La investigación sobre la escritura en posgrado: estado del arte. *Lenguaje*. 2016; 44(2):227-259.
8. Carlino P. La escritura en la investigación. En: Documentos de Trabajo N° 19. Victoria, Pcia. De Buenos Aires: Universidad de San Andrés; 2006. p. 5-46.
9. Knight N, Zuber-Skerritt O. “Problems and methods in research”: a course for the beginning researcher in the social sciences. *Higher Education Research and Development Journal*. 1986; 5(1): 49-59.
10. Street B. Academic literacies: position paper. Ponencia presentada en: Simposio New Directions in Literacy Research. 1999; Tokyo, Japón.
11. Maxwell JA. *Qualitative research design: an interactive approach*. Thousand Oaks, CA: Sage; 1996.
12. Wisker G, Robinson G, Trafford V, et al. Recognising and overcoming dissonance in postgraduate student research. *Studies in Higher Education*. 2003;28(1):91-105.
13. Cadman K. Constructing a thesis. A question of identity? Quality in Postgraduate Research: making it happen conference. Adelaide, South Australia: The University of Adelaide; 1994.
14. Lovitts B. Being a good course-taker is not enough: a theoretical perspective on the transition to independent research. *Studies in Higher Education*. 2005;30(2):137-154.
15. Morrison-Sounders A, Moore S, Newsome D, et al. (2005). Reflecting on the role of emotions in the PhD process. The reflecting practitioner. Ponencia presentada en: 14° Teaching Learning Forum. Australia, Perth: Murdoch University; 2005.
16. Carlino P. Leer textos científicos y académicos en la educación superior: obstáculos y bienvenidas a una nueva cultura. *Uni-Pluri/Versidad*. 2003;3(2): 17-23.
17. Appel M, Dahlgren L. Swedish doctoral students’ experiences on their journey towards a PhD: obstacles and opportunities inside and outside the academic building. *Scandinavian Journal of Educational Research*. 2003;47(1):89-110.
18. Bandura W. Autoeficacia. *Pensamiento y acción*. Fundamentos sociales. Barcelona: Martínez Roca; 1987.
19. Prior PA. Writing/disciplinarity: a sociohistoric account of literacy activity in the academy. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1998.
20. Rose M, McClafferty KA. A call for the teaching of writing in graduate education. *Educational Researcher*. 2001;30(2):27-33.
21. Swales JM, Feak CB. *Academic writing for graduate students: essential task and skills*. 2nd ed. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press; 2004.
22. García de Fanelli A. La formación de posgrado en las ciencias sociales argentinas: oportunidades y restricciones para la innovación. *Education Policy Analysis Archives*. 2001;9(29):1-26.
23. Carlino P. Alfabetización académica diez años después. *Revista Mexicana de Investigación Educativa*. 2013;18(57):355-381.
24. Reisin S, Carlino P. Factores que favorecen u obstaculizan la finalización de una maestría. *Memorias del Primer Congreso internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología*. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Psicología; 2009. Tomo I, p.368-371.
25. Carlino P. Revisión entre pares en la formación de posgrado. *Lectura y Vida*. 2008;29(2):20-31.
26. Love A, Street A. Supervision as collaborative problem-solving: an integrative approach to post-graduate research education. En: Kiley M, Mullins G, editors. *Quality in Postgraduate Research: managing the new agenda*. Adelaide, South Australia: The University of Adelaide; 1998. p. 149-159.
27. Kiley M. Expectation in a cross cultural postgraduate experience. En: Kiley M, Mullins G, editors. *Quality in Postgraduate Research: managing the new agenda*. Adelaide, South Australia: The University of Adelaide, 1998. p. 189-202.
28. Carlino P. Representaciones sobre

Como mostramos en este artículo, asumir tal responsabilidad a través de iniciativas limitadas y extracurriculares no parece ayudar a revertir los bajos índices de graduación en posgrado. Los espacios propuestos deben apuntar a una formación constante y sistemática de la escritura académica⁵⁰. Promover el acceso de tutores como lectores académicos a lo largo del desarrollo de la tesis es una de las estrategias que pueden asumir las instituciones de posgrado para hacerse cargo de la escritura académica de sus estudiantes.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Luis Catoggio y Fernando Vázquez, directores del Doctorado en Ciencias de la Salud del IUHI, por acompañar esta apuesta de gestión educativa.

Lic. Carolina Roni y Dra. Natalia Rosli

Doctorado en Ciencias de la Salud, Instituto Universitario del Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: carolina.roni@hospitalitaliano.org.ar

- la escritura y formas de enseñarla en universidades de América del Norte. *Revista de Educación*. 2005;336:143-168.
30. Carlino P. Enseñar a escribir en la universidad: cómo lo hacen en Estados Unidos y por qué. *Revista Iberoamericana de Educación*. 2002;2(2):57-67.
31. Carlino P. Enfoque contrastivo para estudiar las culturas académicas: la supervisión de tesis de posgrado en Argentina y en Australia. *Actas de las XI Jornadas de Investigación en Psicología*. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires. Facultad de Psicología; 2004. Tomo I, p.169-173.
32. Carlino P. Tutorías de escritura en Latinoamérica. Ponencia presentada en: Jornada sobre Escritura en las disciplinas en ocasión de la visita y conferencia del Prof. Charles Bazerman. Buenos Aires. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Filosofía y Letras; 2014.
33. Bridwell-Bowles L, De Vore K, Littlefield H. Peer responde/group work. *Instructor's guide for identity matters*. Mimeo, s.d.
34. Coffin C, Curry MJ, Goodman S, et.al. *Teaching academic writing*. London: Routledge; 2003.
35. Gocsik K. *Using peer groups*. Hannover, NH: Dartmouth College Writing Center; 1997.
36. Princeton Writing Program. *The Writing Center Tutoring Handbook*. Princeton, NJ: Princeton University; 1998.
37. Topping KJ. The effectiveness of peer tutoring in further and higher education: a typology and review of the literature. *Higher Education*. 1996;32:321-345.
38. Carlino P. Revisión entre pares en la formación de posgrado. *Lectura y Vida*. 2008;29(2):20-31.
39. Carlino P. Helping doctoral students of education to face writing and emotional challenges in identity transition. En: Castello M, Donahue C, editors. *University writing: selves and texts in academic societies*. London: Emerald; 2012. p. 217-234.
40. Flower L. Writer-based prose: a cognitive basis for problems in writing. *College English*. 1979;41:19-37.
41. Hayes J, Flower L. Writing research and the writer. *American Psychologist*. 1986;41(10):1106-1113.
42. Scardamalia M, Bereiter C. Development of dialectical processes in composition. En: Olson D, Torrance N, Hildyard A, compiladores. *Literacy, language and learning: the nature and consequences of reading and writing-* Cambridge: Cambridge University Press; 1985. p. 307-329.
43. Wells G. Apprenticeship in literacy. *Interchange*. 1987;18(1/2):109-123.
44. Wells G. Talk about text: where literacy is learned and taught. *Curriculum Inquiry*. 1990;20(4):369-405.
45. Purdue University. *Higher Order Concerns (HOCs) and Later Order Concerns (LOCs)*. West Lafayette, IN: the University; 2000.
46. Colombo L, Cartolari M, Zambrano J. Los lectores de textos intermedios: una ayuda clave en el proceso de las tesis. Ponencia presentada en: Tercer Encuentro Nacional de Investigadores en Desarrollo Cognitivo y Educación. 2014; San Carlos de Bariloche, Argentina.
47. Colombo L, Cartolari M. La escritura de las tesis: el rol de las relaciones entre pares. Ponencia presentada en: 5to Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología, 20a Jornadas de Investigación, 9no Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. 2013; Buenos Aires, Argentina.
48. Miller N, Brimicombe, A. Disciplinary divides: finding a common language to chart research journeys. Ponencia presentada en: 33º Annual Standing Conference on University Teaching and Research in the Education of Adults Conference. 2003; University of Wales, Bangor.
49. Ngongo R. Self-esteem enhancement and capacity building in the supervision of Master's students. En Kiley M, Mullins G, editors. *Quality in Postgraduate Research: making ends meet*. Advisory Center for University Education. Adelaide, South Australia: University of Adelaide; 2000. p. 248-249.
50. Carlino P. ¿Por qué no se completan las tesis en los posgrados? Obstáculos percibidos por maestrandos en curso y magistri exitosos. *Educere*. 2005; 9(30):415-420.
51. Moya C, Vanegas I, González C. Escribir hoy en el posgrado. *Escritura académica y producción de conocimiento*. Bogotá: Universidad Externado de Colombia; 2013.

Predictores del uso *off-label* de rituximab en pacientes adultos: un estudio piloto

Augusto Ferraris, Nicolás Tentoni, Alejandro Gabriel Szmulewicz, Nicolás Meyer, María Agustina Arslanian, Guido Iglesias y Federico Angriman

RESUMEN

Introducción: comprender los factores que condicionan el uso *off-label* de los agentes monoclonales es crucial para su utilización racional. El objetivo de nuestro estudio fue describir la prevalencia de uso *off-label* de rituximab y los factores médicos, clínicos y socioeconómicos que se vinculan con dicha práctica.

Métodos: estudio de corte transversal retrospectivo. Incluimos pacientes adultos con una primera indicación de rituximab entre 2010 y 2016. La exposición primaria fue definida como el momento de la pérdida de patente de rituximab. Otros factores considerados fueron el diagnóstico de base y las comorbilidades, así como también datos referentes a los médicos tratantes. El evento primario fue la prevalencia de prescripción *off-label* de rituximab. Utilizamos un modelo de regresión logística para estimar la asociación entre el tiempo y el evento primario.

Resultados: de 160 pacientes adultos que iniciaron tratamiento con rituximab y fueron potencialmente elegibles se tomó una muestra aleatoria; 22 de ellos fueron incluidos en el análisis final. La prevalencia de uso *off-label* fue del 30,4% (IC 95%, 13,9 a 54,9%). No evidenciamos un cambio en el patrón de prescripción de rituximab asociado al tiempo de caída de la patente. El único factor predictor de dicho uso fueron las internaciones previas (7 vs. 1, $p = 0,04$).

Conclusión: el uso *off-label* de rituximab es frecuente en nuestra población. Futuros estudios deberían estar dirigidos a determinar los factores asociados a esta práctica, así como a estimar el impacto en términos de eficacia y potencial toxicidad en esta población.

Palabras clave: rituximab, prescripción, *off-label*, factores predictores.

OFF-LABEL USE OF RITUXIMAB AND ASSOCIATED FACTORS IN ADULT PATIENTS: A PILOT STUDY ABSTRACT

Background: the description of those characteristics that are associated with the off-label use of monoclonal antibodies remains paramount if we are to maximize the rational use of available resources. Our main objective was to describe the prevalence of off-label use of Rituximab, in addition to its associated factors (for example, prescribing physician and patient's clinical and socioeconomic characteristics).

Methods: we designed a retrospective cross-sectional study which included patients starting treatment with Rituximab between 2010 and 2016. Our main exposure was the time when Rituximab's patent expired. Other potential factors associated with the off-label prescription pattern were baseline diagnosis and comorbidities in addition to the main characteristics of the prescribing physician. The main outcome was the prevalence of off-label use of Rituximab. We used a multivariate logistic regression model in order to estimate the association between time and our main endpoint.

Results: out of 160 eligible patients that started treatment with Rituximab we included 22 adult patients in our main analysis by conducting a random sampling procedure. The prevalence of off-label use was 30.4% (95% CI, 13.9 to 54.9%). We did not find a change in the prescription pattern of Rituximab with regards to time and patent expiration. The only factor associated with off-label use were previous hospitalizations (7 vs. 1, $p = 0.04$).

Conclusions: the off-label use of Rituximab is common in our population. Future studies evaluating distinct factors associated with such use as well as its impact in both potential efficacy and toxicity are warranted.

Key words: rituximab, prescription, off-label, risk factors.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 129-135.

INTRODUCCIÓN

El uso *off-label* de medicamentos –prescripción de una droga por fuera de sus condiciones especificadas en el prospecto– es una práctica frecuente¹⁻⁶. Representa para los

agentes quimioterapéuticos tanto orales como intravenosos aproximadamente un 30% del total de prescripciones⁵⁻⁸. Varios trabajos previos han estudiado los motivos que inclinan a los médicos a recetar medicamentos en forma *off-label*, siendo el uso con fines paliativos y la falta de respuesta a terapéuticas previas los principales motivos. La falta de tratamientos aprobados para una enfermedad específica, la mayor seguridad del fármaco implicado o su mayor eficacia en el escenario utilizado también representan una importante proporción de las causas restantes^{1,7,9}.

Recibido: 28/08/17

Aceptado: 18/09/17

Facultad de Medicina (A.F., N.T., A.G.S., N.M., M.A.A., G.I., F.A.), Universidad de Buenos Aires. Servicio de Clínica Médica (A.F., N.T., F.A.), Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina
Correspondencia: augusto.ferraris@hospitalitaliano.org.ar

El rituximab constituye un caso particular entre los agentes quimioterapéuticos. Su mecanismo de acción involucra múltiples vías de inmunomodulación, incluidas la citotoxicidad celular y mediada por complemento, así como la depleción de células B^{10,11}. Esto hace que sea un fármaco de potencial aplicación en aquellos escenarios clínicos que están signados por una alteración de la autotolerancia, por ejemplo en los rechazos agudos de trasplantes, enfermedades dermatológicas severas, patologías reumatológicas diversas y enfermedades de probable mecanismo autoinmunitario como la púrpura trombocitopénica trombótica. Algunos informes previos describieron una prevalencia de prescripción *off-label* de rituximab, que varía desde el 15 al 75%^{6,8,12,13}. Sin embargo, esos estudios presentan varias limitaciones, ya que fueron llevados a cabo en cohortes que incluían únicamente médicos oncólogos⁶, períodos acotados de tiempo⁷, o consideraban las indicaciones en forma retrospectiva subestimando entonces potencialmente la prevalencia de la prescripción *off-label*. Además, ningún estudio de nuestro conocimiento ha descrito esta problemática en el ámbito local.

Comprender los factores clínicos que condicionan el uso *off-label* de los agentes monoclonales y particularmente de rituximab resulta crucial para lograr su uso racional, ya que puede exponer a los pacientes a tratamientos potencialmente fútiles, costosos y dañinos, y a los médicos a potenciales litigios^{1,14,15}. En contrapartida, algunos trabajos enfatizan el papel de esta práctica en el desarrollo de terapéuticas innovadoras¹⁶.

En consecuencia, el objetivo de nuestro estudio fue describir la prevalencia de uso *off-label* y los factores médicos, clínicos y socioeconómicos que se vinculan con dicha práctica para el caso específico del rituximab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y fuente de datos

El presente es un estudio de corte transversal, retrospectivo, construido a partir de una base de datos electrónica de un hospital terciario universitario de Buenos Aires, República Argentina. Los datos fueron extraídos a partir de las evoluciones ambulatorias e intrahospitalarias de los pacientes que tuvieron al menos una prescripción documentada de rituximab entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Se registraron datos referentes al diagnóstico de base, comorbilidades, resultados de anatomía patológica y de medidas de laboratorio. También se buscaron datos referentes a los médicos tratantes, incluyendo edad, sexo, especialidad y años de práctica médica. Utilizamos el registro de la farmacia del hospital para obtener la fecha de prescripción y las medicaciones utilizadas con fines inmunomoduladores en los 180 días previos a la prescripción de rituximab. Los datos fueron recolectados por tres investigadores independientes, empleando un formulario especialmente diseñado para tal fin.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de ética institucional (número de protocolo 3174) y fue conducido de acuerdo con los lineamientos asentados por la declaración de Helsinki.

Población

Los criterios de inclusión consistieron en tener al menos 18 años al momento de la prescripción y pertenecer al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, a los fines de optimizar la disponibilidad de información de los participantes (n=174). Excluimos a aquellos pacientes que tuvieran una prescripción de rituximab previa al período especificado (n=14). Luego realizamos un muestreo probabilístico, del 14% de la muestra (n=23) para conducir el presente estudio piloto. Fueron excluidos del análisis final aquellos pacientes con información insuficiente respecto del diagnóstico principal que motivó el uso de rituximab (n=1).

Variables

Características asociadas a los pacientes

Se obtuvieron datos referentes a la edad, sexo, peso, altura, fecha inicial del diagnóstico principal que motivó el uso de rituximab, índice de masa corporal (IMC), enfermedad coronaria (es decir, diagnóstico de síndrome coronario agudo o presencia de angioplastia percutánea, *bypass* (derivación) coronario documentado o defectos de la perfusión miocárdica medidos por métodos no invasivos e invasivos), tasa de filtrado glomerular (TFG) calculada con la ecuación de la CKD-EPI¹⁷ e internaciones previas en nuestra institución.

También se obtuvo información referente a la presencia de serologías positivas para los virus hepatotropos primarios B y C (VHC, VHB) y de la inmunodeficiencia humana (VIH), utilizando métodos automatizados de búsqueda en la base de datos electrónica. Se empleó el registro de la farmacia del hospital para documentar el uso de medicación inmunomoduladora e inmunosupresora previa en los 180 días anteriores a la prescripción de rituximab, buscando las medicaciones con el código correspondiente a la *ATC classification index*¹⁸.

Características relacionadas con los médicos tratantes

Identificamos a los médicos prescriptores revisando manualmente los registros hospitalarios previos a la fecha de primera prescripción documentada de rituximab. En primer lugar, definimos la especialidad tratante de acuerdo con el diagnóstico principal que motivó el uso del monoclonal. Luego seleccionamos las evoluciones previas a la prescripción que fueran solo pertenecientes a dicha especialidad. Finalmente, identificamos al médico prescriptor como aquel que más frecuentemente había atendido al paciente en las consultas previas a la administración de rituximab. Para preservar los datos del médico se codificó su nom-

bre en una tabla solo accesible al investigador principal. Este fue responsable de buscar la información referente a edad, sexo, año de graduación y número de matrícula del médico tratante.

Exposición y evento primario

La exposición primaria fue definida como el momento de caída de la patente de rituximab en febrero de 2013^{17,18}. Otros potenciales predictores considerados *a priori* incluyeron las características de los médicos tratantes, el diagnóstico basal y la carga de comorbilidad de los pacientes y el índice de actividades de la vida diaria. El evento primario fue la prevalencia de uso *off-label* de rituximab, definida como cualquier indicación por fuera de las aprobadas para ese fármaco al 19/04/2011, fecha de aprobación para el uso de rituximab en el tratamiento de la granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica (Tabla 1). Nuestra muestra incluyó pacientes con prescripciones posteriores a todas las fechas de aprobación y la única para granulomatosis con poliangéitís fue realizada en 2016.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se resumieron como media y desvío estándar o como mediana y rango intercuartil (RIC), de acuerdo con la distribución observada. Las proporciones se resumieron utilizando proporciones. Para evaluar la distribución de las variables continuas entre los grupos de pacientes con prescripción *on-label* y *off-label* utilizamos el test de Wilcoxon. Para aquellas variables binarias, utilizamos el test exacto de Fisher. Se calculó el intervalo de confianza (IC) exacto binomial de 95% para la proporción de prescripciones *off-label*. Con el fin de evaluar la variación en la prevalencia de prescripción de rituximab entre los periodos anterior y posterior a la pérdida de su patente, utilizamos un modelo de regresión logística modelando el tiempo como un *spline* lineal con

un nudo en el momento de cambio (febrero de 2013). Dicho modelo permite comparar explícitamente el cambio del impacto del tiempo sobre la prescripción de rituximab antes y después de la caída de la patente.

Se estableció un nivel de significancia estadística de 0,05 sin ajuste por múltiples testeos estadísticos. Todos los valores informados son el resultado de testeos a dos colas. Utilizamos STATA v. 14.1 para todos los análisis (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS

De los 174 pacientes iniciales, 14 fueron excluidos por presentar una prescripción previa de rituximab. De los 160 restantes, 22 fueron incluidos en el análisis final (Fig. 1). La prescripción *off-label* de rituximab representó el 30,4% del total de prescripciones (IC 95%, 13,9 a 54,9%). Más de la mitad de las prescripciones *on-label* son atribuibles a su uso como tratamiento de primera línea en el linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes. Las prescripciones *off-label* fueron sumamente variadas, sin seguir un patrón de uso claro (Tabla 2).

La muestra estuvo conformada predominantemente por pacientes mujeres adultas mayores, con una carga de comorbilidad moderada según el índice de Charlson y escasas internaciones previas a la administración de rituximab (Tabla 3). Tres pacientes presentaban infección por el VHB al momento de la prescripción, factor anunciado como *black-box label* de rituximab. Ninguno de ellos reactivó dicha infección. Las diferencias observadas en las variables clínicas de los pacientes fueron más notables para edad, sexo y número de internaciones previas, superando solo en esta última el umbral de significancia estadística (Tabla 3).

Respecto de las variables relacionadas con los médicos tratantes, la mayoría de ellos eran mujeres y casi la mitad pertenecía al servicio de hematología (Fig. 2). Dichas

Tabla 1. Indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration para el uso de rituximab

Indicación	Año de aprobación
Linfoma no Hodgkin de bajo grado o folicular, CD20-positivo, refractario o recaído	1997
Linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado o folicular, CD-20 positivo, terapia de primera línea	2006
Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes	2006
Artritis reumatoide	2006
Leucemia linfocítica crónica	2010
Granulomatosis con poliangéitís y poliangéitís microscópica	2011

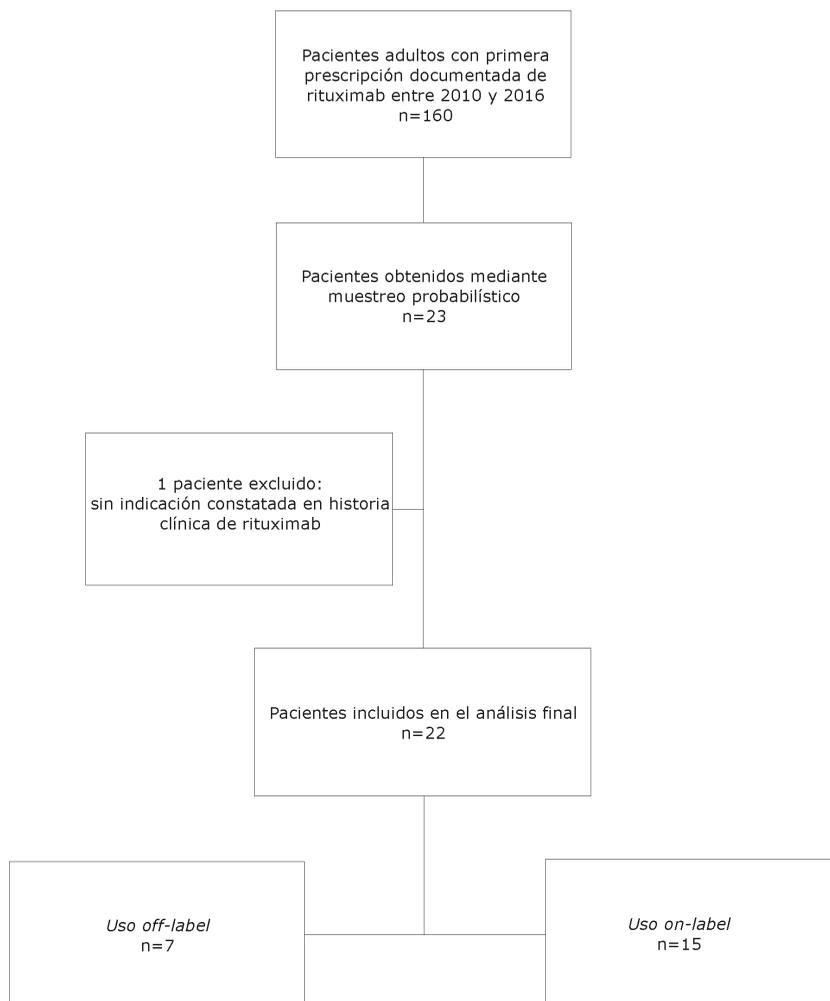


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2. Indicaciones de rituximab *on-label* y *off-label* en la muestra

<i>On-label</i> (n=15)	<i>Off-label</i> (n=7)
Linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (n=9)	Linfoma del manto, terapia inicial (n=2)
Linfoma no Hodgkin folicular, terapia inicial (n=3)	Linfoma de Burkitt (n=1)
Artritis reumatoide (n=2)	Esclerosis sistémica (n=1)
Granulomatosis con poliangeítis (n=1)	Macroglobulinemia de Waldeström (n=1)
	Rechazo de trasplante agudo (n=1)
	Neuromielitis óptica (n=1)
	Vasculitis con neuropatía (n=1)

características se mantienen en ambos grupos de pacientes, tanto aquellos con prescripciones *on-label* como *off-label*. Debido al elevado número de información faltante referente a la edad y año de graduación de los médicos tratantes, se decidió excluir esa variable del análisis final.

Finalmente, el modelo de regresión logística no reveló diferencias en el patrón de prescripción *off-label* de rituximab en los períodos previo y posterior a la pérdida de la patente, indicando que tal vez este evento no sea fundamental a la hora de determinar la prescripción del agente monoclonal.

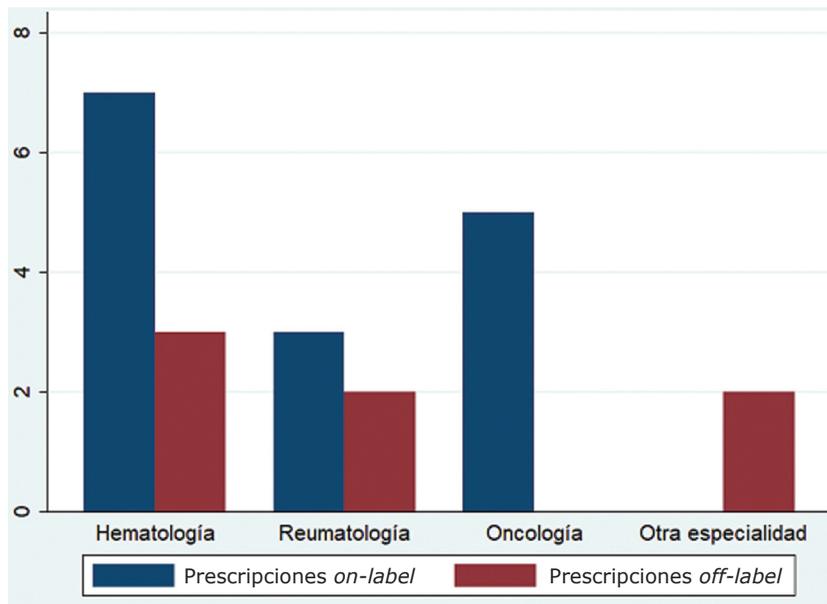


Figura 2. Frecuencia de prescripciones *on-label* y *off-label* de acuerdo con la especialidad del médico tratante.

Tabla 3. Características basales de la población incluida y de los médicos tratantes

	Muestra completa	Uso <i>off-label</i> (n=7)	Uso <i>on-label</i> (n=15)	Valor p ¹
Características del paciente				
Edad, años - (mediana, RIC)	71 (62-75)	62 (36-74)	73 (64-80)	0,14
Femenino - n, %	16 (72)	7 (100)	9 (60)	0,12
Índice de Charlson - (mediana, RIC)	2 (2-3)	2 (2-2)	2 (2-3)	0,07
IMC - (mediana, RIC)	25 (23-29)	24 (22-30)	26 (23-29)	0,65
TFG - (mediana, RIC)	86 (68-96)	84 (54-106)	88 (68-94)	0,92
Enfermedad coronaria - n, %	1 (4,6)	0 (0,0)	1 (6,7)	1,00
Infección HBV - n, %	3 (13,6)	2 (28,7)	1 (6,7)	1,00
Número de tratamientos previos - (mediana, RIC)	2 (2-2)	2 (2-3)	2 (2-2)	0,77
Internaciones previas - (mediana, RIC)	2,5 (0-6)	7 (1-14)	1 (0-3)	0,04
Tiempo entre diagnóstico y prescripción - (mediana, RIC)	40 (20-472)	28 (14-2987)	40 (20-111)	0,86
Características del médico tratante				
Femenino - n, %	15 (68)	5 (71,4)	10 (66,7)	1,00
Especialidad				
Hematología	10 (45,5)	3 (42,9)	7 (46,7)	0,16
Oncología	5 (22,7)	0 (0,0)	5 (33,3)	
Reumatología	5 (22,7)	2 (28,6)	3 (20,0)	
Otra	2 (9,1)	2 (28,6)	0 (0,0)	

RIC: rango intercuartil.

¹ Las proporciones se compararon utilizando el test exacto de Fisher y las medianas con el test de Wilcoxon.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio piloto muestran que el uso *off-label* de rituximab representa aproximadamente un tercio de las prescripciones de dicho monoclonal en nuestro medio. Además, el análisis inicial del impacto de la pérdida de patente en el patrón de prescripción de rituximab indica que, tal vez, este factor no sea determinante en la práctica clínica diaria en nuestro medio. Según lo que sabemos, este es el primer estudio exploratorio de la problemática del uso *off-label* de medicamentos monoclonales en nuestro medio y del papel de la pérdida de patente en particular.

Nuestro trabajo no reprodujo los hallazgos de estudios previos que se han centrado en los predictores de prescripción *off-label* de drogas en general y de quimioterapéuticos en particular. Factores como la edad y el sexo del médico, que se asocian al papel de los visitantes médicos como fuente de información y al uso de fármacos nuevos entre médicos varones²¹⁻²⁴ que podrían estar asociados al uso *off-label*, no difieren significativamente en nuestra muestra. La carga de comorbilidad de los pacientes medida con el índice de Charlson³ se comporta en forma similar.

Sin embargo, estos hallazgos deben ser considerados a la luz de las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el reducido tamaño muestral condiciona una falta de poder estadístico para observar diferencias en variables potencialmente asociadas al uso *off-label* de rituximab, como por ejemplo la edad del paciente y la expectativa de supervivencia medida a través del índice de Charlson. En segundo lugar, el diseño retrospectivo condiciona nuestras observaciones a aquellas efectivamente plasmadas en la historia clínica electrónica, dejando de lado potenciales factores de interés para la prescripción *off-label*. Además, la existencia de un registro subóptimo de comorbilidades en la historia clínica electrónica puede haber condicionado una tendencia hacia la hipótesis nula de las diferencias entre los grupos de pacientes con prescripción *on-label* y *off-label*. A pesar de dicha limitación, nuestro estudio muestra una diferencia en la cantidad de internaciones previas entre estos dos grupos de pacientes que podría reflejar una mayor severidad de enfermedad en el grupo *off-label*. Dicho hallazgo debe tomarse con precaución, especialmente considerando que no empleamos medidas de ajuste del nivel de significancia para múltiples tests. En tercer lugar, nuestro estudio se llevó a cabo en una población de pacientes particular, incluyendo a aquellos pertenecientes al plan de salud institucional. Esto podría afectar los resultados de dos maneras, al excluir a pacientes asegurados por otros prestadores. En primer lugar, dejando afuera a pacientes con auditorías médicas

más estrictas a la hora de aprobar la compra de rituximab, sobreestimando de esta forma la prevalencia de uso *off-label* en nuestra institución, o por el contrario, subrepresentando a pacientes que son derivados desde otros centros con patologías infrecuentes, que serían más susceptibles de ser tratados con rituximab por fuera de sus indicaciones aprobadas, subestimando de esta manera la prevalencia de uso *off-label* en nuestra muestra.

Comprender qué factores influyen en la dinámica de la prescripción médica es capital, en vista particularmente de los hallazgos de estudios recientes que han informado una mayor incidencia de eventos adversos entre usuarios de medicamentos cuando estos son prescritos en forma *off-label*⁴. Sin embargo, este tema es un campo de constante discusión. El uso *off-label* de medicaciones no es sinónimo de uso indebido; algunos estudios han revelado que muchas veces el uso clínico *off-label* precede a su testeado en ensayos clínicos¹⁶ que luego los prueban eficaces. Esto coincide con trabajos que muestran que la innovación en tecnología desarrollada por los usuarios tiende a ser original en términos cualitativos en su aplicación, empleando tecnologías ya conocidas en campos para los cuales no habían sido concebidas²⁵. En contrapartida, los productos desarrollados por los fabricantes tienden a estar orientados a optimizar usos ya conocidos de tecnologías antiguas²⁶. Además, el uso *off-label* no representa una práctica indebida en términos legales *per se*²⁷, especialmente considerando, por ejemplo, que muchas enfermedades no poseen tratamientos aprobados, ya sea por la infrecuencia de su aparición o la ausencia de interés en su investigación.

En conclusión, nuestro estudio piloto muestra que la prescripción *off-label* de rituximab es frecuente en nuestro medio, pero aún se desconoce el impacto de la pérdida de patente en dicha práctica. Quedan justificados futuros estudios para esclarecer la injerencia que poseen este factor y aquellos relacionados con las características clínicas del paciente y demográficas y profesionales de los médicos en el uso *off-label* de terapias dirigidas.

Abreviaturas

- IMC: índice de masa corporal.
- TFG: tasa de filtrado glomerular.
- CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- VHB: virus de la hepatitis B.
- VHC: virus de la hepatitis C.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- IC: intervalo de confianza.
- RIC: rango intercuartil.

REFERENCIAS

1. Levêque D. Off-label use of targeted therapies in oncology. *World J Clin Oncol*. 2016; 7(2):253-7.
2. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006; 166(9):1021-6.
3. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, et al. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care. *Arch Intern Med*. 2012; 172(10):781.
4. Wong J, Motulsky A, Eguale T, et al. Treatment indications for antidepressants prescribed in primary care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA*. 2016; 315(20):2230-1.
5. Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, et al. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community cancer center. *J Oncol Pr*. 2015; 11(2):e139-43.
6. Conti RM, Bernstein AC, Villafior VM, et al. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013; 31(9):1134-9.
7. Danés I, Agustí A, Vallano A, et al. Outcomes of off-label drug uses in hospitals: A multicentric prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(11):1385-93.
8. Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, et al. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 20]; 30(3):471-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127749>.
9. Laetz T, Silberman G. Reimbursement policies constrain the practice of oncology. *JAMA*. 1991; 266(21):2996-9.
10. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006; 6(5 1):859-66.
11. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83(2):435-45.
12. Van Allen EM, Miyake T, Gunn N, et al. Off-Label Use of Rituximab in a Multipayer Insurance System. *J Oncol Pract*. 2011; 7(2):76-9.
13. Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: The rituximab experience. *Am J Manag Care*. 2003; 9(5):393-400.
14. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, et al. Association of Off-Label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 2015; 176(1):1-9.
15. Butterly SJ, Pillans P, Horn B, et al. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital: ORIGINAL ARTICLE. *Intern Med J*. 2010; 40(6):443-52.
16. Demonaco HJ, Ali A, Hippel E Von. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. *Pharmacotherapy*. 2006; 26(3):323-32.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 [cited 2017 Aug 25];150(9):604-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839>.
18. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2017 Aug 20]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
19. GaBI Journal Editor. Patent expiry dates for biologicals: 2016 update. *Generics Biosimilars Initiat J* [Internet] 2017 [cited 2017 Aug 20];6(1):27-30. Available from: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2016-update.html>
20. GaBI Journal Editor. Patent expiry dates for best-selling biologicals. *Generics Biosimilars Initiat J* [Internet] 2015 [cited 2017 Aug 20];4(4):178-9. Available from: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-best-selling-biologicals.html>
21. Inman W, Pearce G. Prescriber profile and post-marketing surveillance. *Lancet*. 1993; 342(8872):658-61.
22. Wazana A. Is a Gift Ever Just a Gift ? *J Am Med Assoc*. 2000; 283(3):373-80.
23. Tamblyn R, Mcleod P, Hanley J. Physician and practice characteristics associated with the early utilization of new prescription drugs. *Med Care*. 2003; 41(8):895-908.
24. Haayer F. Rational prescribing and sources of information. *Soc Sci Med* [Internet]. 1982 [cited 2017 Aug 20]; 16(23):2017-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7157034>.
25. Urban GL, Von Hippel E. Lead User Analyses for the Development of New Industrial Products. *Manage Sci* [Internet] 1988 [cited 2017 Aug 25]; 34(5):569-82. Available from: <http://links.jstor.org/sici?sici=0025-1909%28198805%2934%3A5%3C569%3ALUAFTD%3E2.0.CO%3B2-2>.
26. Ogawa S. Does sticky information affect the locus of innovation? Evidence from the Japanese convenience-store industry. 1997 [cited 2017 Aug 25]; Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?sessionid=87B1A392CE38B27F68750D185ABE3EAC?doi=10.1.1.474.4551&rep=rep1&type=pdf>
27. Meadows WA, Hollowell BD. "Off-label" drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *Int J Impot Res*. 2008; 20:135-44.

Tratamiento endoscópico de quistes coloides del tercer ventrículo

Daniela Massa, Sofía Beltrame, Jorge Rasmussen, Sebastián Kornfeld, Claudio Yampolsky y Pablo Ajler

RESUMEN

Introducción: los quistes coloides (QC) son tumores benignos de crecimiento lento, que comprenden menos del 1% de los tumores intracraneales. Se presentan en adultos jóvenes y se ubican más frecuentemente en el techo del tercer ventrículo. El objetivo de este trabajo es presentar una serie de pacientes con QC del tercer ventrículo operados por vía endoscópica, analizar la técnica quirúrgica, ventajas y desventajas.

Desarrollo: se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes operados por vía endoscópica, en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Italiano de Buenos Aires, de tumores del tercer ventrículo en un período de 2 años (2013-2015), con diagnóstico de QC confirmado por anatomía patológica. Se identificaron cinco pacientes, tres mujeres y dos hombres, cuyo promedio de edad fue de 50 años. No hubo complicaciones perioperatorias y ninguno mostró recidiva en el lapso de observación.

Conclusión: la vía endoscópica es una vía técnicamente simple y con muy baja morbilidad. Si bien no siempre puede realizarse una exéresis completa, los trabajos prospectivos permitirán definir si esto resulta suficiente para el control de la enfermedad.

Palabras clave: quiste coloideo, tercer ventrículo, endoscopia.

THIRD VENTRICLE COLLOID CYSTS ENDOSCOPIC APPROACH

ABSTRACT

Colloid cysts are benign, slow-growing tumors, comprising less than 1% of intracranial tumors. They occur in young adults and are more frequently located on the roof of the third ventricle. The objective of this study is to present a series of patients with Colloid cysts operated endoscopically and analyze advantages and disadvantages of this surgical technique. We performed a retrospective review of Colloid Cysts operated endoscopically, at the Neurosurgical Department of Hospital Italiano de Buenos Aires in a period of 2 years (2013-2015). Five patients were identified, three women and two men whose average age was 50 years. No perioperative complications were observed, with no recurrences during the follow up period.

Conclusion: the endoscopic approach is technically simple and has very low morbidity. Although a complete excision can not always be performed, prospective studies will allow us to define whether it is sufficient to control the disease.

Key words: colloid cysts, third ventricle, endoscopy

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 136-141.

INTRODUCCIÓN

Los QC o quistes neuroepiteliales son tumores benignos de crecimiento lento, que comprenden menos del 1% de los tumores intracraneales y el 2% de los gliomas¹. Se presentan en adultos jóvenes y se ubican más frecuentemente en el techo del tercer ventrículo, obstruyendo el foramen del Monro. Contienen material viscoso gelatinoso con una pared fibroepitelial¹.

Cerca de la mitad de los pacientes se presentan con síntomas de hipertensión endocraneana y tienen alto riesgo de muerte súbita por hidrocefalia obstructiva aguda (5 a 12% de riesgo)¹. En la resonancia magnética (RM) se observa

una lesión isohiperintensa en T1W1, hipohiperintensa en T2W1 con leve realce poscontraste².

El tratamiento tradicional ha sido la exéresis por vía transcraneal, que presenta una alta tasa de resección total y, por ende, menor posibilidad de recidiva y reoperación, a expensas de un abordaje microquirúrgico cercano a estructuras complejas, que incluye la apertura del cuerpo calloso. La vía endoscópica es mínimamente invasiva, con menor apertura de estructuras, motivo por el cual la morbilidad e incluso las complicaciones perioperatorias son menores que con la craneotomía³⁻⁵. La aspiración del contenido del quiste seguida de la coagulación bipolar endoscópica de la pared remanente podría ser suficiente para evitar la recidiva. El objetivo de este trabajo es presentar una serie de pacientes portadores de QC del tercer ventrículo operados por vía endoscópica, analizar la técnica quirúrgica, ventajas y desventajas.

Recibido 12/06/17

Aceptado 26/09/17

Servicio de Neurocirugía. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: pablo.ajler@hospitalitaliano.org.ar

DESARROLLO

Material y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva de pacientes operados por vía endoscópica, en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Italiano de Buenos Aires, de tumores del tercer ventrículo en un período de 2 años (2013-2015), con diagnóstico de QC confirmado por anatomía patológica. Se utilizó un endoscopio intraventricular Storz Lotta con lente de 12° (Ventriculoscopia LOTTA® con óptica de visión frontal gran angular HOPKINS® 12° con conductor de luz de fibra óptica).

RESULTADOS (Tabla1)

Se identificaron 5 casos, tres mujeres y dos hombres, cuyo promedio de edad fue de 50 años (Figs. 1-5) Todos los pacientes

presentaban síntomas preoperatorios, siendo los más frecuentes las crisis parciales y clínica de hipertensión endocraneana.

Todos fueron operados en forma electiva por el mismo cirujano mediante un abordaje endoscópico al asta frontal del ventrículo lateral derecho. Se realizó apertura del *septum pellucidum* en aquellos casos en donde ambos ventrículos laterales no estaban comunicados espontáneamente. No hubo complicaciones perioperatorias ni posoperatorias. En todos los casos se colocó un catéter ventricular de seguridad que se retiró a las 24 horas, previa tomografía computarizada de encéfalo.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todos los procedimientos se efectuaron bajo anestesia general.

Tabla 1. Detalle de los pacientes analizados

Edad	Sexo	Tamaño	Síntomas	Días internación	GOS Alta
54	F	12 × 14 mm	Crisis parciales	3	5
42	F	11 × 11 mm	Crisis parciales + Síntomas de HTE	5	5
59	F	9 × 8 mm	Síntomas HTE	3	5
68	M	20 × 23 mm	Crisis de ausencia	7	5
27	M	16 × 17 mm	Síntomas HTE	4	5

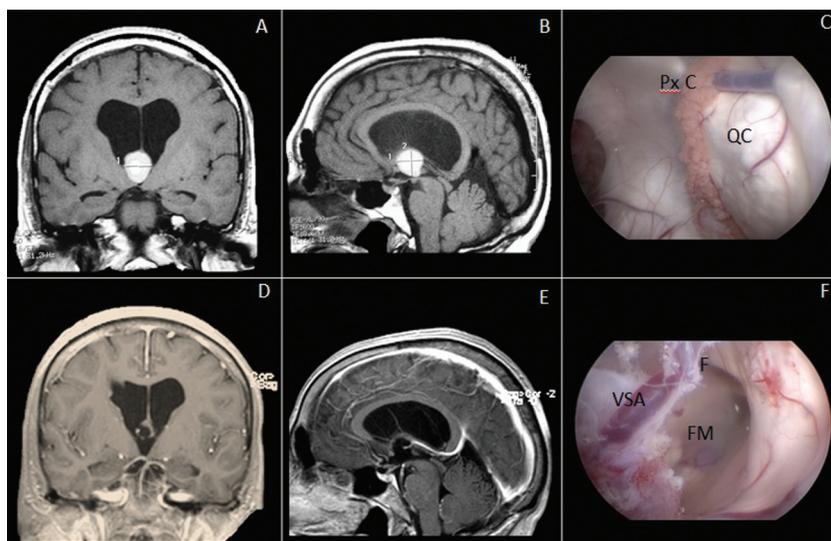


Figura 1. A, B: resonancia magnética (RM), corte coronal y sagital, T1 con cte. preoperatoria; se observa lesión en tercer ventrículo de 12 × 14 mm compatible con quiste coloideo (QC). C: imagen intraoperatoria; se observa la lesión ocupando el foramen de Monro (FM). D, E: control posoperatorio por RM con adecuada exéresis, FM permeable. F: imagen intraoperatoria; se observa adecuada extirpación con liberación de FM y preservación de vena septal anterior (VSA). Se observa el fórnix (F) como límite anterior.

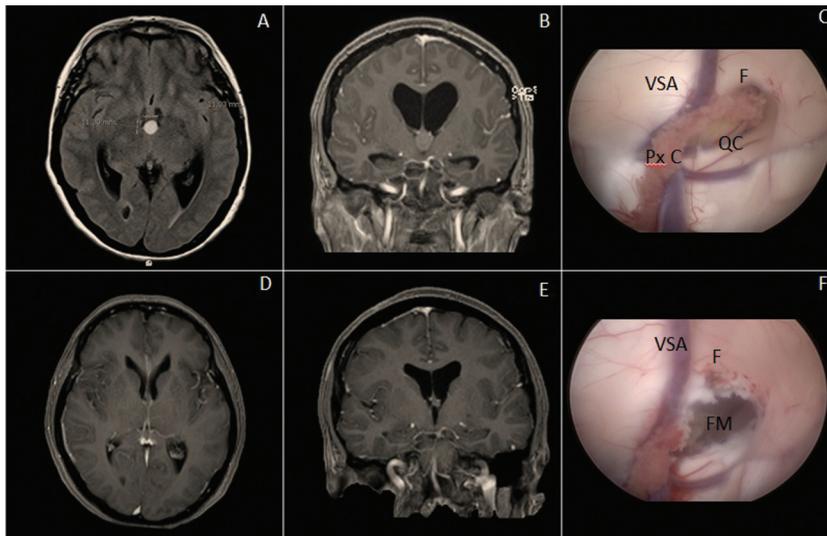


Figura 2. A, B: resonancia magnética, corte axial y coronal, T1 con cte. preoperatoria; se observa lesión en tercer ventrículo compatible con quiste coloideo (QC) de 11 x 11 mm. C: imagen intraoperatoria; se observa lesión ocupando el foramen de Monro (FM). D, E: control posoperatorio por RM con adecuada exéresis y FM permeable. F: imagen intraoperatoria; se observa liberación de FM y preservación de vena septal anterior (VSA). Se observa el fórnix (F) como límite anterior del FM.

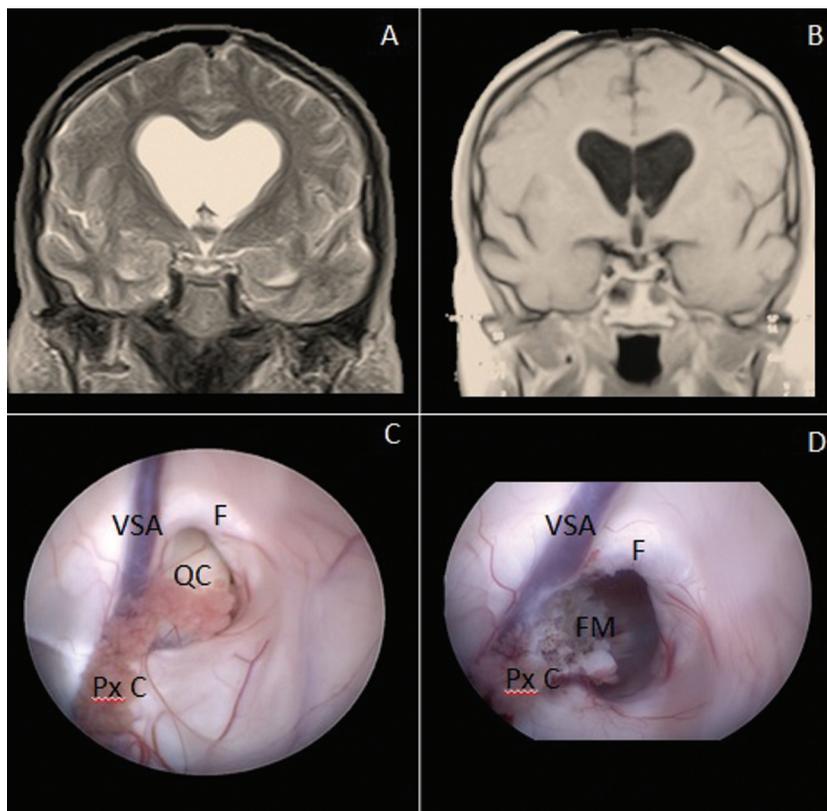


Figura 3. A: resonancia magnética, T2 coronal preoperatoria; se observa lesión en tercer ventrículo compatible con quiste coloideo de 9 x 8 mm. B: RM T1 coronal posoperatoria con adecuada exéresis. C: imagen intraoperatoria; se observa la lesión ocupando el foramen de Monro. D: imagen intraoperatoria; se observa adecuada extirpación y coagulación parcial de plexo coroideo (Px C), preservación de vena septal anterior (VSA). Se observa el fórnix (F) como límite anterior del FM.

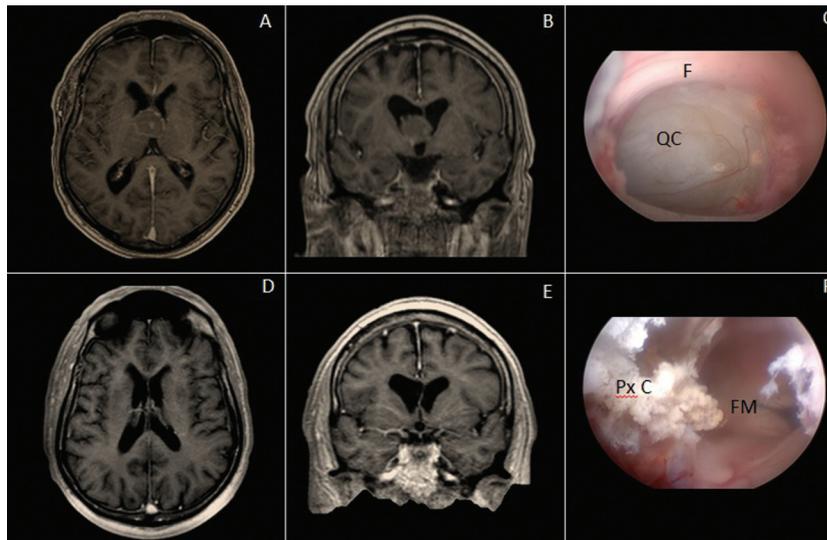


Figura 4. A, B: resonancia magnética, corte axial y coronal, T1 con cte. preoperatoria; se observa lesión en tercer ventrículo atípica de quiste coloideo (QC), la cual mide 20 × 23 mm. C: imagen intraoperatoria; se observa la lesión quística ocupando el foramen de Monro (FM). D, E: control posoperatorio por RM, T1 con cte., corte axial y coronal, con adecuada exéresis, FM permeable. F: imagen intraoperatoria; se observa adecuada extirpación con liberación de FM. Se observa el fórnix (F) como límite anterior del FM.

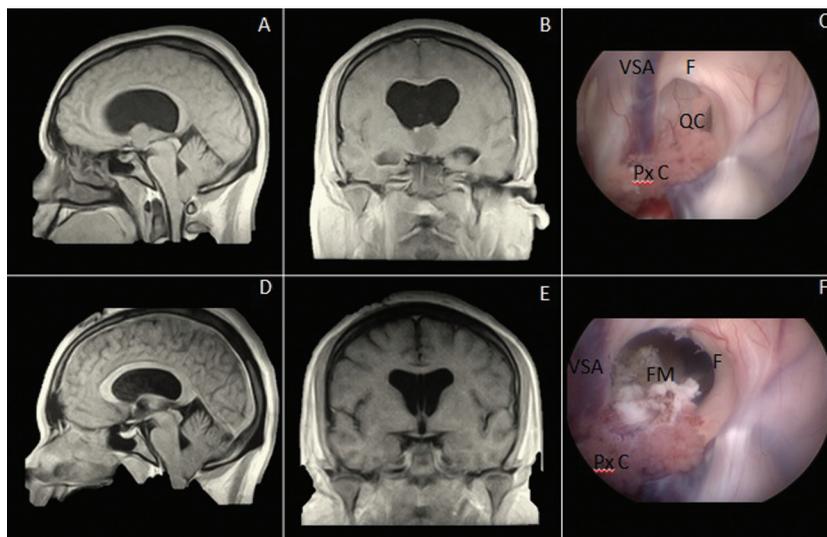


Figura 5. A, B: resonancia magnética, corte coronal y sagital, T1 con cte. preoperatoria; se observa lesión en tercer ventrículo compatible con quiste coloideo de 16 × 17 mm. C: imagen intraoperatoria; se observa la lesión ocupando el foramen de Monro (FM), adherida a la vena septal anterior (VSA) y al plexo coroideo (Px C). D, E: corte coronal y sagital de RM donde se observa correcta exéresis del quiste. F: imagen intraoperatoria; se observa adecuada extirpación con liberación de foramen de Monro. Se observa el fórnix (F) como límite anterior del FM.

En todos los casos se realizó una incisión de 4 cm paralela a la línea media, a 4 cm de esta y 4 cm por delante de la sutura coronal. La craniectomía se realizó con una fresa Codman de 14 mm (Fresa Codman® autobloqueante). Previa coagulación bipolar se procedió a la apertura dural. Se coaguló la aracnoides frontal y posteriormente se

realizó una corticectomía frontal para permitir el ingreso del endoscopio. Este se introduce mediante un trocar hasta ingresar al asta frontal del ventrículo lateral. Se identificó el QC ocupando el foramen de Monro, adherido al plexo coroideo y tela coroidea del tercer ventrículo en la mayoría de los casos. Se procede a coagular la pared del quiste con

bipolar y aspirar la totalidad de su contenido. Se disecciona la cápsula de las estructuras adyacentes teniendo especial cuidado con la tela coroidea del tercer ventrículo debido al riesgo de lesión de las venas cerebrales internas. En caso de remanente se realiza la coagulación bipolar de la cápsula. Durante todo el procedimiento, el endoscopio se encuentra fijo a la camilla, evitando movimientos bruscos que pueden dañar el tejido cerebral. Se retira el endoscopio controlando la hemostasia, pudiéndose colocar material hemostático en la corticectomía. Luego se cierran la galea y la piel.

DISCUSIÓN

La vía transcallosa ha sido el tratamiento tradicional para la extirpación de los QC del tercer ventrículo. Esta vía tiene una mayor tasa de resección total y menor posibilidad de recidiva y reoperación, pero el acceso al tercer ventrículo y al foramen de Monro implica disección cercana a estructuras críticas tales como el fórnix, los plexos coroideos, venas corticales, venas cerebrales internas, ambas cerebrales anteriores y la apertura del cuerpo calloso^{3,4,8}. La vía endoscópica requiere menos disección y apertura de estructuras, motivo por el cual la morbimortalidad e incluso las complicaciones perioperatorias serían menores que con la craneotomía de acuerdo con los resultados de los trabajos publicados a la fecha³⁻⁸. Entre las complicaciones perioperatorias más frecuentes se destacan la aparición de convulsiones, los infartos venosos y hematomas intraparenquimatosos, aunque todas ellas son más frecuentes en el abordaje transcraneal^{3,4,8}.

Entre las series más importantes en la literatura citamos a Ahmed B. Sheikh y cols., que publicaron un metanálisis incluyendo a 1278 pacientes operados de quistes coloides del tercer ventrículo tanto por vía endoscópica como por vía transcraneal, y compararon resultados, morbilidad y mortalidad entre ambos grupos. Concluyeron que, si bien la tasa de resección total es mayor en la vía transcraneal (96,8% vs 58,2%), la morbilidad es menor en la vía endoscópica (10,5 % vs. 16,3%). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos tanto en la mortalidad (1,4% vs. 0,6%) como en la dependencia de derivación ventriculoperitoneal permanente (6,2% vs. 3,9%)³. Sin embargo, no se aportan datos objetivables sobre remanente o recidiva tumoral o ambos. En nuestra serie, en dos casos se realizó exéresis subtotal, sin recidivas al momento de este análisis.

Eric M. Horn y R. F. Spetzler realizaron una revisión sobre la base de 55 pacientes operados de quistes coloides por vía transcallosa y por vía endoscópica. Sus resultados demostraron que la estadía hospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes operados por vía transcraneal; ambos grupos tuvieron tres pacientes

que necesitaron reoperaciones; el grupo endoscópico tuvo dos craneotomías subsiguientes por quistes residuales y un procedimiento endoscópico repetido debido al mal funcionamiento del equipo, y el grupo de craneotomía transcallosa tuvo dos reoperaciones para recambio de catéteres de drenaje y una operación para la evacuación del hematoma epidural. El grupo de craneotomía transcallosa registró una tasa más alta de pacientes que requirieron una derivación ventriculoperitoneal (cinco versus dos) y una mayor tasa de infección (cinco versus ninguno), lo cual prolongó la estadía del paciente en la unidad de cuidados intensivos. El seguimiento demostró quistes residuales más pequeños en el grupo endoscópico que en el grupo de craneotomía transcallosa (siete frente a uno). Sin embargo, las secuelas neurológicas permanentes fueron similares en los dos grupos. Concluyeron que la endoscopia es un tratamiento altamente eficaz y seguro para el tratamiento de los quistes coloides del tercer ventrículo⁸. Si bien en algunos casos los resultados no son concluyentes, en nuestra experiencia priorizamos el abordaje endoscópico como primera opción de tratamiento.

La principal desventaja de la endoscopia consiste en una menor tasa de resección total, ya que resulta complejo realizar, mediante un solo canal de trabajo, la disección de la cápsula de estructuras vasculares adyacentes, tales como las venas talamoestriadas, septales y cerebrales internas. Esto hace que muchas veces las resecciones sean subtotales, aunque la aspiración del contenido del quiste seguida de la coagulación bipolar endoscópica de la pared remanente podría ser suficiente para evitar la recidiva. La sintomatología está, en general, relacionada con la obstrucción de ambos forámenes de Monro, por lo que el alivio suele ser inmediato.

Existen riesgos descriptos en cuanto a los quistes sintomáticos y el desarrollo de hidrocefalia obstructiva aguda: edad menor de 65 años, presencia de cefalea y diámetro del quiste (mayor de 7 mm). Otros factores también descriptos serían la hiperintensidad de la imagen en el FLAIR de la resonancia magnética¹. La discusión en la literatura se da al evaluar qué abordaje presenta mejores resultados con menor morbilidad. La endoscopia podría controlar la enfermedad, con menor invasión y tendría menor riesgo de morbimortalidad que la vía transcraneal, que presentaría mayor porcentaje de resección total.

CONCLUSIÓN

Existe consenso en determinar que el tratamiento de los QC sintomáticos es su resección. El tratamiento endoscópico, de muy baja morbilidad, es una técnica mínimamente invasiva que puede ser eficaz y segura para abordar estas lesiones.

REFERENCIAS

1. Beaumont TL, Limbrick DD Jr, Rich KM, et al. Natural history of colloid cysts of the third ventricle. *J Neurosurg.* 2016; 125(6):1420-1430.
2. Winn HR, ed. *Youmans neurological surgery.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011. vol. 2, p. 1627-8.
3. Sheikh AB, Mendelson ZS, Liu JK. Endoscopic versus microsurgical resection of colloid cysts: a systematic review and meta-analysis of 1,278 patients. *World Neurosurg.* 2014; 82(6):1187-97.
4. Gaab MR. Colloid cysts: endoscopic or microsurgical resection?. *World Neurosurg.* 2014; 82(6):1017-9.
5. Gagliardi C. *Técnicas actuales en neurocirugía endoscópica.* Buenos Aires: Ediciones de la Guadalupe; 2007.
6. Birski M, Birska J, Paczkowski D, et al. Combination of Neuroendoscopic and Stereotactic Procedures for Total Resection of Colloid Cysts with Favorable Neurological and Cognitive Outcomes. *World Neurosurg.* 2016; 85:205-14.
7. Margetis K, Souweidane MM. Endoscopic treatment of intraventricular cystic tumors. *World Neurosurg.* 2013; 79(2):S19-e1.
8. Horn EM, Spetzler R F. Treatment options for third ventricular colloid cysts: comparison of open microsurgical versus endoscopic resection. *Neurosurgery.* 2008; 62(6):E1384.
9. Quiñones-Hinojosa A. *Schmidek and Sweet Operative neurosurgical techniques.* 6th edition. EEUU: Elsevier; 2012. Vol. 1, pp. 355-6.
10. Doron O, Feldman Z, Zauberan J. MRI features have a role in pre-surgical planning of colloid cyst removal. *Acta Neurochirurgica.* 2016; 158(4):671-6.
11. Woodley-Cook J, Martínez JL, Kapadia A, et al. Neurosurgical management of a giant colloid cyst with atypical clinical and radiological presentation: Case report. *J Neurosurg.* 2014; 121(5):1185-8.
12. Osorio JA, Clark AJ, Safaee M, et al. Intraoperative Conversion from Endoscopic to Open Transcortical-Transventricular Removal of Colloid Cysts as a Salvage Procedure. *Cureus.* 2015; 7(2):e247.
13. Azab WA, Salaheddin W, Alsheikh TM, et al. Colloid cysts posterior and anterior to the foramen of Monro: Anatomical features and implications for endoscopic excision. *Surg Neurol Int.* 2014; 5:124.

Trasplante de médula ósea alogénico en un paciente con fusariosis diseminada y leucemia mieloide aguda

Agustín Matías Muñoz, Georgina Bendek, José Daniel Benso, Laura Ducatenzeiler, Lucas Fernández Otero, Alberto Giménez, Pilar Paulin, Cristian Seehaus e Irene Arma

RESUMEN

La infección diseminada por *Fusarium* se ha convertido en un problema creciente en las personas con neoplasias hematológicas malignas, principalmente en pacientes con leucemias agudas; se describen cada vez más casos en aquellos sometidos a un trasplante de médula ósea. No existe un tratamiento óptimo establecido para la fusariosis diseminada. La mortalidad global comunicada de esta infección oscila entre el 50 y el 80%. Se presenta a continuación el caso de un paciente de sexo masculino de 29 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, que presenta como complicación una fusariosis diseminada, y logra sobrellevar un trasplante alogénico de médula ósea en el Hospital Italiano de San Justo (Argentina) de forma exitosa.

Palabras clave: fusariosis diseminada, leucemia mieloide aguda, trasplante alogénico de médula ósea.

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH DISSEMINATED FUSARIOSIS AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA

ABSTRACT

Disseminated fusariosis has become an increasing problem in people with hematopoietic neoplasms, mainly in patients affected by acute leukemias, and even more in those who undergo hematopoietic cell transplantation. There is not an optimal treatment for disseminated fusariosis. The global mortality described in the literature is between 50% and 80%. We introduce a case of a 29 year old patient with diagnosis of acute myeloid leukemia complicated with disseminated fusariosis, who copes with an allogeneic hematopoietic cell transplantation with a successful outcome in the "Hospital Italiano de San Justo" (Argentina).

Key words: disseminated fusariosis, acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 142-145.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la década de 1970, la neumonía, la fungemia y la infección diseminada por *Fusarium* se han convertido en un problema creciente en las personas con neoplasias hematológicas malignas y con otros trastornos que provoquen inmunodepresión (incluido el sida)¹.

La fusariosis se produce con más frecuencia en pacientes con leucemia aguda (70-80% de los casos)^{2,3} y neutropenia prolongada (más del 90% de los casos)^{2,4}. En una revisión de 43 pacientes, la duración media de la neutropenia fue mayor de 3 semanas². También se describen cada vez más casos de fusariosis en los pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea⁵.

La infección suele manifestarse con fiebre y mialgias que no responden a los antibióticos antibacterianos de amplio espectro durante períodos de intensa neutropenia. Las lesiones cutáneas aparecen en el 60-80% de las infecciones, habitualmente como pápulas múltiples o nódulos dolorosos de localización profunda en las extremidades, pero también se han descrito en el tronco y la cara¹.

En los pacientes con neutropenia intensa, esta infección puede progresar con rapidez al fallecimiento, de una manera similar a la observada a la aspergilosis invasiva. En los pacientes en los que se observa una recuperación de los neutrófilos, la infección puede progresar con lentitud durante semanas hasta el fallecimiento o puede controlarse y al final lograrse la curación¹.

No existe un tratamiento óptimo establecido para la fusariosis diseminada. La mortalidad global comunicada de esta infección oscila entre el 50 y el 80%^{5,6}. La supervivencia casi siempre se asocia a la recuperación de la neutropenia, aunque el empleo de corticoides también dificulta la respuesta al tratamiento^{2,4,7}. En el análisis de los pacientes con buena respuesta frente a aquellos con mala respuesta en un estudio de 43 pacientes, los investigadores

Recibido 31/07/17

Aceptado 25/09/17

Servicio de Clínica Médica (A.M.M., G.B., J.D.B., L.D., A.G.C., P.P., C.S.). Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Clínica Médica (L.F.O.). Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear (I.A.). Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. (G.B., J.B., L.D., A.G., A.M., L.O., P.P.), Tomografía por emisión de positrones del HIBA (O.A., J-C-G.), Argentina.

Correspondencia: agustin.munoz@hospitalitaliano.org.ar

encontraron una asociación con neoplasias malignas en remisión (100% frente al 10%), recuentos de neutrófilos adecuados (100% frente al 66%) y ausencia de enfermedad de injerto contra huésped significativa (grado II o superior) (0% frente al 66%)².

Muchos expertos recomiendan que los pacientes con infecciones potencialmente mortales sean tratados con un antibiótico azólico de amplio espectro más anfotericina B¹. Se presenta a continuación el caso de un paciente de sexo masculino de 29 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, que presenta como complicación una fusariosis diseminada, y logra sobrellevar un trasplante alogénico de médula ósea en forma exitosa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 29 años de edad, con antecedentes de tabaquismo y consumo de drogas ilegales (marihuana y cocaína), con diagnóstico –en agosto de 2016 en otro centro– de leucemia mieloblástica aguda mínimamente diferenciada y citogenético con FLT3, NPM1 e INV16 negativos. Realizó inducción con esquema 7+3 (citarabina y mitoxantrona) el 12 de agosto, con punción aspirativa de médula ósea control el día 15, el día 35 y el día 60 sin blastos, con citometría de flujo en la que no se detectan células neoplásicas. Cursó con una neutropenia prolongada luego de la inducción de aproximadamente 1 mes y múltiples complicaciones, infecciones, esquemas antibióticos y filgrastim, entre los cuales se destacan: a) celulitis necrosante de pie izquierdo por *Citrobacter koserii* que requirió amputación de los dedos 3-4-5 y b) lesiones nodulares dérmicas diseminadas con predominio de miembros (tomografía de senos, tórax y abdominopelvis sin particularidades), con rescate de *Fusarium solani* sensible a anfotericina/voriconazol/terbinafina con requerimiento de múltiples drenajes quirúrgicos y anfotericina B liposomal, inicialmente en dosis de 3 mg/kg y luego de 4 mg/kg asociada a voriconazol intravenoso durante 35 días; luego rotó a monoterapia con voriconazol oral 200 mg cada 12 horas y alta hospitalaria a fines de octubre. Días después del alta comenzó nuevamente con fiebre y desarrollo de otros nódulos subcutáneos, momento en el que los familiares deciden la derivación al Hospital Italiano de San Justo.

Al ingreso en el Hospital Italiano de San Justo, el 07/11/2016, se presenta febril, hemodinámicamente estable, con nódulos calientes y dolorosos en tejido celular subcutáneo de miembros superiores e inferiores y pectoral izquierdo, con hematocrito 25%, leucocitosis 15 000/mm³ con predominio de neutrófilos, y plaquetas 30 000/mm³. En las primeras 24 horas se realiza una reevaluación exhaustiva, concluyendo que la infección de piel y partes blandas micótica se encuentra activa, sin otro foco evidente. Algunas de estas lesiones son punzadas; en el examen microbiológico directo se observan filamentos tabicados que no crecen en cultivos. Desde el punto de vista hemato-

lógico se realiza una punción-biopsia de médula ósea con citometría de flujo con ausencia de células neoplásicas. Se indica imipenem considerando al paciente neutropénico febril (se suspende a las 48 horas por cultivos negativos) y anfotericina 5 mg/kg/día y voriconazol intravenoso en dosis de 4 mg/kg cada 12 horas como mantenimiento, cubriendo el rescate previo de *Fusarium solani*.

Con el objetivo de reevaluar la enfermedad micótica invasiva, durante el mes de noviembre se solicita una tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero que muestra múltiples lesiones hipermetabólicas en miembros superiores e inferiores, así como a nivel esplénico y pectoral izquierdo (ver Fig. 1, columna noviembre 2016). En este contexto, se decide discontinuar el tratamiento hematológico intensivo para evitar neutropenias prolongadas y disminuir así el riesgo de progresión de la infección por *Fusarium*, e iniciar tratamiento con hipometilantes. Realiza un solo ciclo con azacitidina, que se discontinúa por toxicidad hematológica. Durante el mes de diciembre, por persistencia de la neutropenia, se realiza nueva punción-aspiración de médula ósea con citometría de flujo negativa para células neoplásicas, iniciando filgrastim con buena respuesta. Al encontrarse el paciente en remisión completa, el equipo tratante decide concentrar las fuerzas en el problema infectológico, suspendiendo transitoriamente el tratamiento oncohematológico.

A mediados de diciembre, el paciente desarrolla alteraciones del hepatograma con transaminasas aumentadas 10 veces, por lo que se discontinúa voriconazol (había cumplido 45 días totales), continuando monoterapia con anfotericina, situación no deseada pero inevitable. A principios de enero de 2017 se decide realizar nueva tomografía por emisión de positrones luego de 2 meses de tratamiento antimicótico efectivo. El examen realizado evidencia, en relación con el previo del mes de noviembre, desaparición de la mayoría de las lesiones hipermetabólicas descritas en miembros superiores e inferiores, con persistencia del foco hipermetabólico en el bazo (ver Fig. 1, columna enero 2017). Esto último motiva al equipo tratante a realizar un trasplante de médula ósea alogénico histoiéntico (hermana), al presentar menor riesgo de reactivación del *Fusarium solani*. Continúa con anfotericina en dosis de 5 mg/kg/día. A fines de enero de 2017 inicia esquema de acondicionamiento con fludarabina y melfalán con reducción de dosis al 85%; las células madre se infunden el 2 de febrero, sin complicaciones inmediatas. El *engraftment* (salida de neutropenia) se produce el día más 18. Durante los primeros dos meses postrasplante no se observan signos clínicos de reactivación fúngica. El paciente es dado de alta hospitalaria en forma exitosa el 01 de abril con voriconazol vía oral 200 mg cada 8 horas (niveles séricos en rango terapéutico sin signos de hepatotoxicidad), con un tiempo total de internación desde el ingreso de 5 meses y un tratamiento ininterrumpido con antimicóticos. Durante el mes de mayo, a los 90 días del tras-

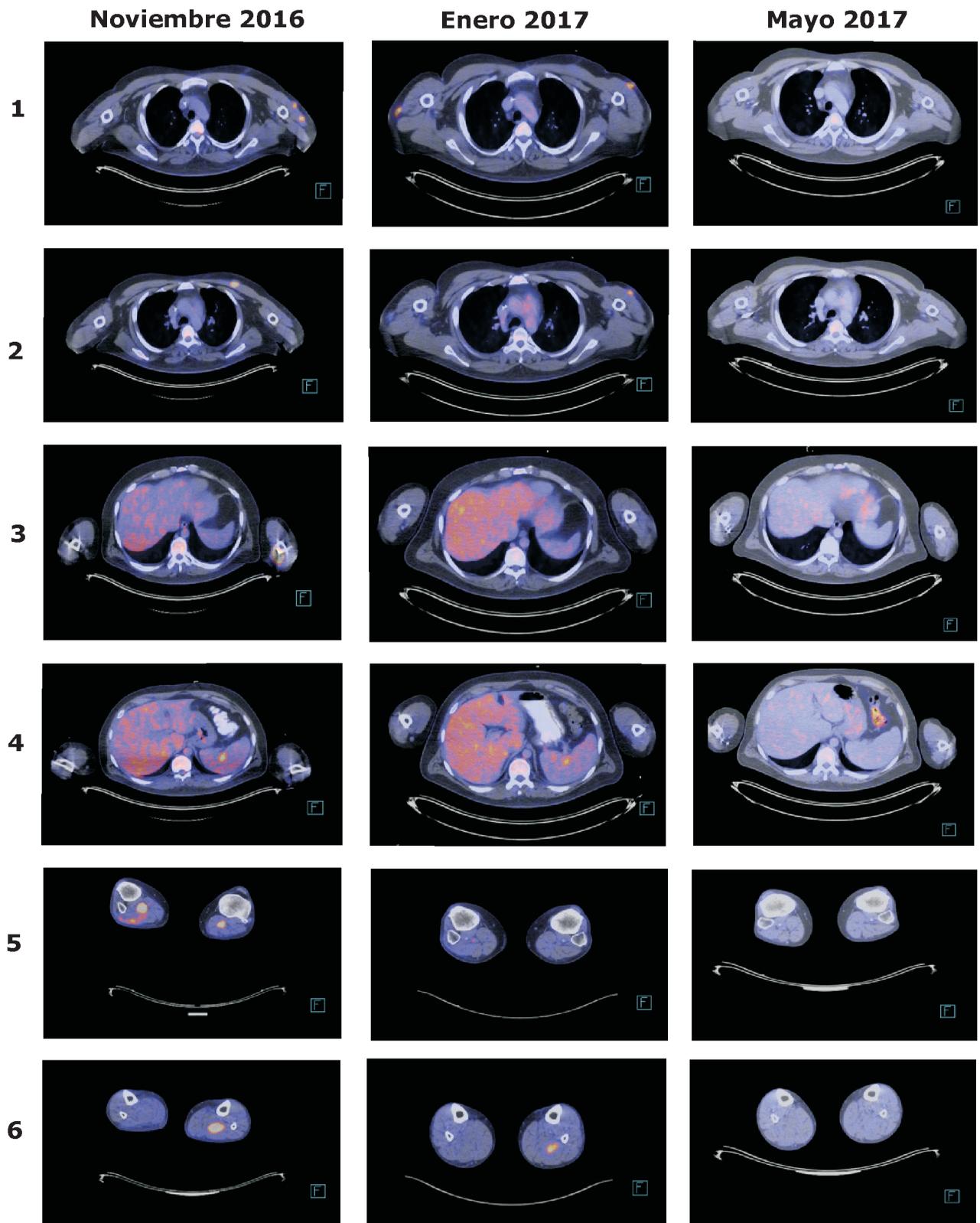


Figura 1. Imágenes de la evolución de la tomografía por emisión de positrones

plante, se realiza nueva tomografía por emisión de positrones que informa desaparición de la lesión hipermetabólica a nivel esplénico, así como de las de miembros superiores; solo persiste una tenue fijación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en los compartimentos musculares posteriores de ambas piernas (ver Fig. 1, columna mayo 2017). Se decide suspender finalmente el tratamiento de mantenimiento con voriconazol, considerándose curada la infección por *Fusarium*. Al momento de escribir este artículo, 5 meses después del trasplante, el paciente se encuentra en un excelente estado general, *engraftment* adecuado de la serie roja, blanca y plaquetas, sin requerimientos transfusionales, con un quimerismo al día más 30 y más 60 100% del donante, inmunosuprimido con sirolimus, sin signos de enfermedad injerto contra huésped (EICH), y sin rasgos de la infección micótica invasiva.

COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIONES

Se presenta un desenlace exitoso de un trasplante de médula ósea alogénico en un paciente oncohematológico con fusariosis diseminada, de elevadísima morbimortalidad en publicaciones previas. Consideramos que las siguientes variables contribuyeron al excelente resultado de la intervención: la remisión completa de la enfermedad de base posterior a la inducción, minimizar al máximo los periodos de neutropenia, ausencia de EICH y, por consiguiente, administración de corticoides por escasos periodos de tiempo. Estimamos de gran importancia la presentación de este caso, ante la ausencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen el tratamiento óptimo de la fusariosis diseminada en pacientes que se deben someter a un trasplante de médula ósea.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas, principios y prácticas. 7.a edición. Barcelona: Elsevier España; 2012. pp. 3363-4.
2. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood*. 1997; 90:999-1008.
3. Krcmery V, Jesenska Z, Spanik S, et al. Fungemia due to *Fusarium* spp. in cancer patients. *J Hosp Infect*. 1997; 36:223-8.
4. Martino P, Gastaldi R, Raccach R, et al. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect*. 1994; 28(suppl. 1):7-15.
5. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1237-42.
6. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20:695-704.
7. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer*. 2003; 98:315-9.

Linfoma primario difuso de células B grandes de mucosa gingival, en paciente VIH y EBV negativos

Tomás Richards, Luis Alejandro Boccalatte, Natalia Lucía Gómez y María Gabriela Nasiff

RESUMEN

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el linfoma más frecuente. La presentación clínica puede ser nodal o extranodal y sus síntomas dependen de la localización tumoral; en la mayoría de los casos están asociados a algún tipo de inmunodeficiencia.

Referiremos un caso de LDCBG de presentación atípica en una localización muy infrecuente. Es importante tener en cuenta estas situaciones, ya que pueden simular otros procesos patológicos, retrasando así su correcto diagnóstico y por lo tanto un adecuado tratamiento.

Palabras clave: linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, cáncer oral, cáncer encía, linfoma no Hodgkin extranodal, cavidad oral.

PRIMARY GINGIVAL DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN HIV/EBV NEGATIVE PATIENT

ABSTRACT

Diffuse large cell lymphoma B (LDCBG) is the most common type of lymphoma. It's clinical presentation can be nodal or extranodal and it's symptoms depend where the tumor is located and whether is associated or not with an immunodeficiency disease.

We present an atypical presentation of a LDCBG in a very unusual location.

It's important to consider these kind of appearance, as they can mimic other oral pathological processes, delaying their correct diagnosis and therefore an appropriate treatment.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, oral cancer, gingival neoplasms, extranodal non-Hodgkin's lymphoma, oral cavity.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 146-148.

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia de origen linfático que se caracteriza por la expansión clonal de linfocitos. Se divide en varios subtipos, de los cuales el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el más frecuente. A pesar de que los LNH ubicados en la cavidad oral son extremadamente raros¹, corresponden al segundo tumor maligno más habitual de la cabeza y el cuello luego del carcinoma de células escamosas.

El linfoma plasmablastico es el subtipo de LDCBG que tiene predilección anatómica por la cavidad oral. La localización gingival en primer lugar y la localización palatina, en segundo, constituyen los sitios más frecuentes. Suele presentarse con mayor predominancia en hombres con una edad promedio de 65 años, generalmente en el contexto de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otros estados de inmunodepresión².

La forma más común de presentación es a través de masas de rápido crecimiento en presencia o no de síntomas "B" (fiebre, sudoración nocturna y disminución de peso).

El procedimiento diagnóstico de preferencia (*gold standard*) es la biopsia y su posterior análisis anatomopatológico con inmunofenotipificación e inmunohistoquímica. A continuación se presenta el caso de un paciente masculino de 69 años con linfoma primario de encía.

CASO CLÍNICO

Este paciente de 69 años no registra antecedentes de relevancia (VIH negativo). Consulta por la aparición de una úlcera dolorosa en el trígono retromolar izquierdo.



Figura 1. Examen endo-oral: lesión en trígono retromolar izquierdo.

Recibido: 9/08/17

Aceptado: 23/08/17

Sector de Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: tomas.richards@hospitalitaliano.org.ar

(Fig. 1) de 2 meses de evolución. No refiere síntomas acompañantes y/o síntomas “B”. Sin otro hallazgo en el examen físico.

Se realizó una tomografía computarizada (TC) (Fig. 2) en la que se observan: pequeño foco de realce a nivel retro-molar izquierdo y sector de erosión en el borde alveolar mandibular. Se efectúa biopsia cuyo resultado fue no concluyente (hiperplasia linfoide reactiva). Por persistir la sospecha de proceso primario se realiza una segunda biopsia quirúrgica, la cual es positiva para LDCBG.

En las microfotografías de anatomía patológica se observa una densa infiltración constituida por células linfoides grandes con núcleos pleomórficos con cromatina heterogénea y nucléolo prominente dispuestas en nidos y playas

discohesivas, entremezcladas con histiocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfonucleares (PMN). Se reconocen vasos revestidos por endotelios prominentes rodeados por abundantes leucocitos PMN (Fig. 3). El análisis inmunohistoquímico revela: CD20 y CD30 positivos (Fig. 4) e informa un Ki-67: 70%, lo que corresponde a un estadio 1E con índice pronóstico internacional (IPI): Bajo^{3,4}. Para completar el diagnóstico etiológico se efectuaron estudios de biología molecular, en los que no se detectaron ácidos ribonucleicos virales del virus de Epstein-Barr (EBV), y punción-aspiración de médula ósea (PAMO) que reveló una médula ósea con celularidad conservada. Una vez completada la estadificación, el paciente inicia tratamiento oncoespecífico (R-CHOP).



Figura 2. Tomografía axial computada izquierda: corte axial que demuestra erosión ósea en el borde alveolar de la mandíbula del lado izquierdo. Derecha: reconstrucción 3D.

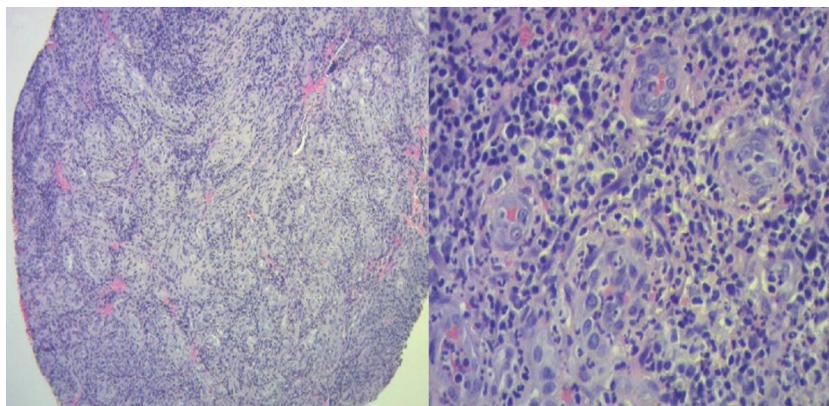


Figura 3. Fotografías microscópicas. Tinción con hematoxilina y eosina. Izquierda: 10x. Derecha: 4x.

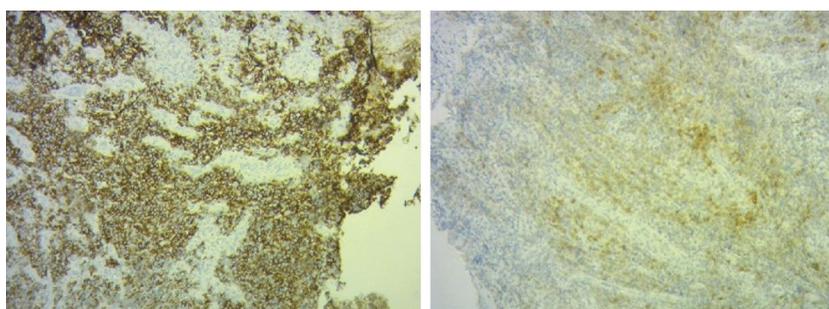


Figura 4. Fotografías microscópicas (40x) con tinción inmunohistoquímica. Izquierda: CD-20 positivo. Derecha: CD-30 positivo.

DISCUSIÓN

La localización de los LNH en la cavidad oral es infrecuente, más aún en las encías y en pacientes sin inmunocompromiso⁵. Su forma de presentación suele ser como lesiones ulceradas y dolorosas que no curan. Su semejanza con lesiones odontogénicas y una historia clínica que no contribuye (no fumador, inmunocompetente y sin síntomas "B") retrasan el diagnóstico. La mayoría de las series internacionales publicadas corresponden a pacientes VIH positivos o a otras causas de inmunodeficiencia. Otra característica de estas lesiones tumorales es la rápida destrucción ósea local, como muestra en la TC del presente caso. Además de la sospecha clínica, la biopsia y la inmunohistoquímica son la base del diagnóstico⁶. Una vez estadificado (LCR y PAMO normales, TC de tórax y abdomen), se inicia tratamiento específico.

La sobrevida en enfermedades localizadas es alta y el pronóstico suele ser muy bueno. Las series más grandes de este tipo de linfomas, en estadio IE, fueron sometidas a esquemas quimioterapéuticos similares al nuestro, con excelente respuesta, sin evidencia de enfermedad en el seguimiento a 10 años.

CONCLUSIÓN

El LNH extranodal representa alrededor del 30% de los LNH. Los linfomas primarios orales corresponden a menos del 5% de los tumores malignos de mucosa oral y al 1% de todos los linfomas.

Si bien el LDCBG de encía es una entidad infrecuente, su similitud con otros procesos endoorales obliga a sospechar su presencia.

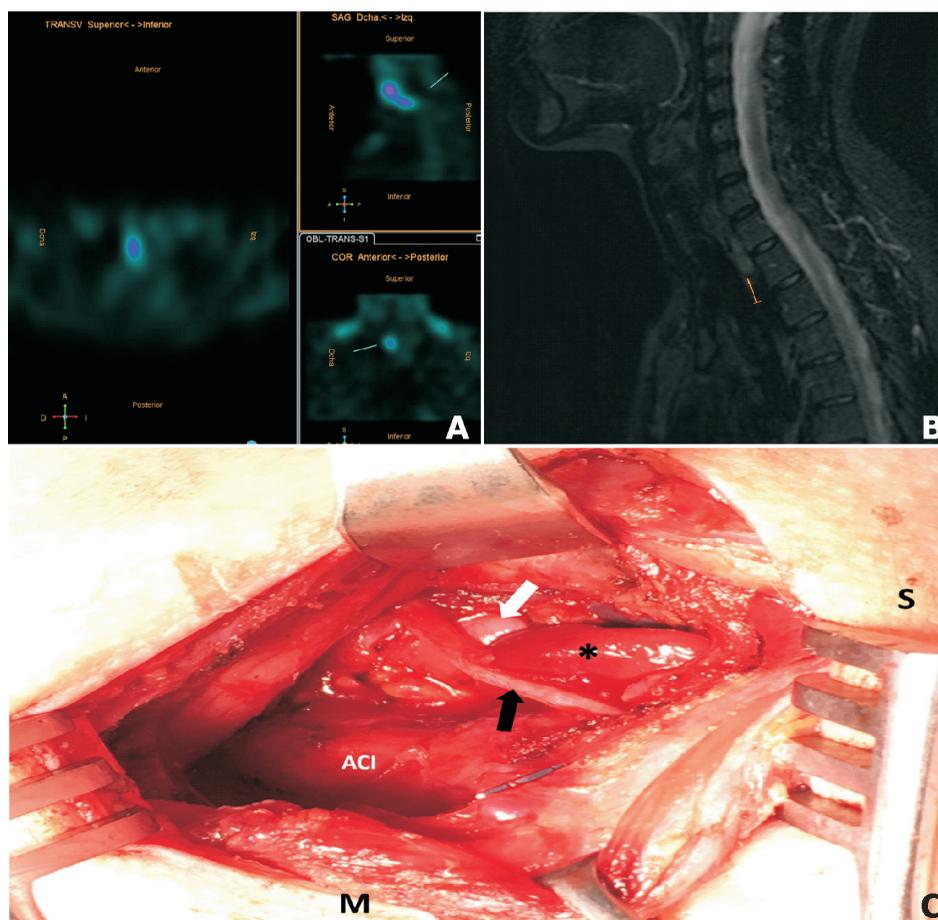
Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Parihar S, Garg RK, Narain P. Primary extra-nodal non-Hodgkin's lymphoma of gingiva: A diagnostic dilemma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013; 17(2):320.
2. Corti M, Minué G, Campitelli A, et al. An Aggressive Plasmablastic Lymphoma of the Oral Cavity as Primary Manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome: Case Report and Literature Review *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 19(4):354-8.
3. Sato Y, Onishi N, Morito T, et al. Patients with localized primary non-tonsillar oral diffuse large B-cell lymphoma exhibit favorable prognosis despite a non-germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer Sci.* 2009;100(1):42-6.
4. Bugshan A, Kassolis J, Basile J. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Mandible: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2015; 8(3):451-5.
5. Sugimoto KJ, Shimada A, Sakurai H, et al. Primary gingival diffuse large B-cell lymphoma: a case report and a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 7(1):418-24.
6. Vinoth PN, Selvan SM, Sahni L, et al. Primary extra nodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity in a young girl. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012; 3(2):187-9.

Adenoma paratiroideo ectópico: ¿cuello o tórax?

Luis Alejandro Boccalatte y Eduardo Luis Mazzaro



Se presenta el caso de una paciente femenina de 24 años con antecedentes de hipotiroidismo. A principios del año 2016 consulta por aumento de la parathormona (PTH) en el contexto de hipercalcemia y litiasis renal. Se la estudia por un posible adenoma paratiroideo y se obtiene concordancia en los estudios preoperatorios (ecografía de glándulas paratiroides y centellograma con sestamibi) para una ubicación retrocarotídea inferior derecha. Se realizó un abordaje miniinvasivo, se resecó tejido paratiroideo en dicha localización (biopsia por congelación positiva) y no se obtuvo descenso de la parathormona PTH intraoperatoria (456,5 pg/mL a los 15 minutos, para un basal de 329,9 pg/mL), aun luego de la búsqueda exhaustiva de localizaciones ectópicas (retroesofágica, vaina carotídea, etc.).

Durante el seguimiento por el equipo de endocrinología y cirugía de cabeza y cuello durante 6 meses se demuestra la persistencia de valores elevados de PTH. Se realiza nuevo sestamibi que evidencia tejido paratiroideo hipercaptante de localización posteroinferior derecha (Fig. A). El estudio por resonancia informa: lesión ovoide de 15 mm × 5 mm × 8 mm en sus ejes craneocaudal, anteroposterior y laterolateral, respectivamente, en la cara anterolateral derecha de las vértebras (Fig. B).

Con estos hallazgos se decide consultar al equipo de cirugía de tórax por la eventual necesidad de abordaje de la cavidad torácica. Se procede a cervicotomía transversa. Luego del acceso al espacio visceral y abordaje de la celda tiroidea derecha se observa adenoma paratiroideo de localización posterosuperior derecha. En la imagen (S: *superior* - M: *medial*) se puede apreciar la importancia de las peligrosas relaciones de las glándulas paratiroides entre ellas; arteria carótida interna (ACI), vena yugular interna, nervio laríngeo recurrente (*flecha negra*), nervio vago y vértice pulmonar (*flecha blanca*). Se completó la resección del adenoma (*asterisco*) sin necesidad de abordaje de la cavidad torácica y sin complicaciones intraquirúrgicas. Se obtuvo un descenso de la PTH intraoperatoria, a los 15 minutos, del 78%.

El hiperparatiroidismo primario (HPT 1°) es una patología frecuente. La paratiroidectomía es el tratamiento de elección con una tasa de curación del 96-98% en centros de experiencia. El adenoma paratiroideo ectópico es una causa rara de HPT 1°. La localización mediastínica representa el 25% de ellos. La mayoría de estos adenomas se localizan adyacentes al timo superior. La exploración mediastinal para reseccionar las paratiroides ectópicas se requiere en el 2% de los casos.

En su mayoría pueden ser extirpados por abordaje cervical; sin embargo, se requiere un abordaje transesternal o trans-torácico cuando la localización es profunda en la cavidad torácica.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

Jesse Hu, Ngiam KY, Parameswaran R. Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015; 97:259-61.
Medrano C, Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Boley TM, Shawgo T, Grusch A. Thoracoscopic resection of ectopic parathyroid glands. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69:221-3.

Wan Kee K, Dong Kwan K, See Hoon C, Hyeong RK, Yong HK, Seung-II P. Intrathoracic parathyroid adenomatosis: A Case Report. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 46:302-4.

Young SK, Jhingook K, Sumin S. Thoracoscopic removal of ectopic mediastinal parathyroid adenoma. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 47:317-9.

Diagnóstico de espina bífida abierta en la ecografía de las 11-13 semanas: revisión de la literatura

César Meller

Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1101-6.

COMENTARIO

El primer informe médico de mielomeningocele fue realizado por Nicholas Tulp en 1652 y consistió en la descripción de una serie de seis pacientes con espina bífida. Recién hacia la década de 1970, más de 300 años después, se hizo posible el diagnóstico prenatal por ecografía y se describió el uso de alfa-fetoproteína como una herramienta útil para el *screening* (tamizaje) de defectos del tubo neural durante el segundo trimestre. En los inicios de la ecografía, el diagnóstico de espina bífida abierta dependía de la visualización directa del defecto en la columna; en esas condiciones, la tasa de detección era muy baja. A mediados de la década del 80, sin embargo, la detección en el segundo trimestre aumentó debido a la descripción por parte de K. Nicolaidis de los signos intracraneales (el signo “del limón” por la apariencia de la cabeza, y el de la “banana” por la apariencia del cerebelo). A partir de la década del 90, grandes esfuerzos fueron dirigidos hacia el incremento de la detección de aneuploidías y malformaciones en etapas cada vez más tempranas. Se extendió ampliamente el uso de la ecografía a las 11-13 semanas, cuyos objetivos son la medición de la longitud del feto para determinar la edad gestacional, la realización del *screening* de trisomía 21 y otras aneuploidías, y el diagnóstico de varias malformaciones mayores. En los últimos años se publicaron varios trabajos focalizados en el diagnóstico temprano del mielomeningocele y nuestro grupo realizó una revisión de la literatura sobre el diagnóstico de este tipo de defectos en el primer trimestre¹.

En relación con el examen directo de la columna, la tasa de detección en el primer trimestre al buscar el defecto directamente en la columna es de alrededor del 50-60%^{2,3}. En efecto, un estudio prospectivo multicéntrico reciente³ informó una detección del 60%, pero todos los diagnósticos fueron realizados en la semana 13. Con el objetivo de incrementar la detección se describieron diferentes marcadores ecográficos, como se detalla a continuación.

Utilizando el corte medio sagital de la cabeza fetal hay distintos marcadores involucrados. La translucencia intracraneana (TI), término acuñado por Chaoui y cols.⁴ para referirse al IV ventrículo debido a su parecido con la translucencia nucal, es un área anecoica limitada por 2 bordes ecogénicos: por adelante, el tronco del encéfalo, y por atrás, los plexos coroideos del IV ventrículo. En su informe inicial, el objetivo era evaluar si en los fetos con espina bífida abierta el desplazamiento caudal del cerebro, que da lugar a la compresión del IV ventrículo, era evidenciable desde el primer trimestre. A pesar de los resultados iniciales extremadamente alentadores, numerosos estudios se publicaron luego de esta primera descripción con resultados dispares. El estudio prospectivo alemán⁴ encontró una tasa de detección de solo el 20% si se toma como referencia la ausencia de la TI (colapso del IV ventrículo), y del 50% si se utiliza como punto de corte una TI < 1 mm. Por esto, debido a la presencia de numerosos falsos negativos, se propusieron otros marcadores para intentar incrementar la detección.

En relación con la cisterna magna (CM), su diámetro anteroposterior puede ser medido, en el corte de rutina de la translucencia nucal, entre el borde posterior de los plexos coroideos y el hueso occipital. La falta de visualización de la CM, o un diámetro < percentilo 5, alcanza una sensibilidad de 50-73%^{2,3, 5,6}.

También se describió el diámetro del tronco del encéfalo/distancia tronco del encéfalo-hueso occipital: en fetos con espina bífida abierta, el diámetro del tronco del encéfalo suele aumentar, la distancia del tronco del encéfalo al hueso occipital suele disminuir por compresión del IV ventrículo y de la CM, y el cociente entre uno y otro suele aumentar. Lachmann y cols.⁷ comunicaron tasas de detección para estos signos indirectos de 90-100%, pero el estudio prospectivo Berlin refiere cifras inferiores al 40%³. Por último, la vista de las 4 líneas/3 espacios hipocociceos representa un enfoque muy práctico porque no requiere valores de referencia. Simplemente consiste en visualizar 3 espacios hipocociceos (el tronco del encéfalo, la TI y la CM) con las 4 líneas ecogénicas que los delimitan por adelante y por atrás.

Recibido: 23/06/17

Aceptado: 30/06/17

Servicio de Obstetricia y Unidad de Medicina Fetal. Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia: cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

En resumen, el corte medio-sagital ofrece la ventaja de que se obtiene de rutina para el *screening* de aneuploidías a las 11-13 semanas y, si bien en forma aislada ninguno de los parámetros explicados detecta la totalidad de las espinas bifidas, utilizados en forma combinada podrían detectar la mayoría de los casos desde el primer trimestre.

En relación con el corte axial de la cabeza fetal, si bien se utiliza de rutina en la ecografía de las 11-13 semanas para valoración de la forma del cráneo, la medición del diámetro biparietal (DBP) y descartar la mayoría de las holoprosencefalias, su utilidad para la detección de espina bifida es menor debido que muchas veces requiere cortes adicionales, o utilizar la vía transvaginal (que no es de rutina)⁸. Se describen el signo del limón: al igual que

en el segundo trimestre, algunos fetos con espina bifida abierta ya presentan ese signo desde las 10 semanas, un signo temprano de pérdida de líquido cefalorraquídeo, y el diámetro biparietal disminuido: alrededor del 50% de los fetos con espina bifida presentan un DBP < percentilo 5², incrementándose la detección hasta un 70% con un *cociente DBP/diámetro transverso abdominal* < 1, más práctico porque no requiere nomogramas⁹.

En resumen, el corte medio-sagital de la cabeza fetal es de rutina en el estudio de las 11-13 semanas y debe ser utilizado como *screening* de espina bifida. En los casos de sospecha se podrá recurrir además al corte axial o al estudio transvaginal. Si bien los resultados son alentadores, aún no está claro cuál es el protocolo ideal y hacen falta más estudios.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1101-6.
2. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, De Catte L, Baud D, Deprest J, Van Mieghem T. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016;36(3):266-73.
3. Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of Spina Bifida by First Trimester Screening - Results of the Prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med.* 2017;38(2):151-157.
4. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):249-52.
5. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, Khoshnood B, Jouannic JM. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 ;42(4):416-20.
6. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G, Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2363-7.
7. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1):103-6.
8. Chaoui R, Nicolaidis KH. Detecting open spina bifida at the 11-13-week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):609-12.
9. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, Perrotin F. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio ≤ 1: potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):267-72.

Subclases de HDL, sus alteraciones en diabetes

Patricia Sorroche

Gómez Rosso L, Lhomme M, Meroño T, Dellepiane A, Sorroche P, Hedjazi L, Zakiev E, Sukhorukov V, Orekhov A, Gasparri J, Chapman MJ, Brites F, Kontush A. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1862(2):188-95.

COMENTARIO

El principal mecanismo por el cual las lipoproteínas de alta densidad (HDL) reducirían el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) es el transporte inverso de colesterol esterificado, proceso por el cual el exceso de colesterol es transportado desde los tejidos periféricos, incluyendo la pared arterial, hasta el hígado para su excreción a través de la bilis. Las HDL también ejercen otras potentes funciones en la prevención de la aterosclerosis, como la protección de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ante la oxidación. Las HDL son notablemente heterogéneas en composición, estructura, metabolismo y función. Abarcan desde las HDL2, que son de gran tamaño, ricas en ésteres de colesterol y pobres en proteínas, hasta las pequeñas y densas HDL3a, HDL3b y HDL3c, ricas en proteínas. En trabajos anteriores hemos demostrado que la subfracción HDL3c es la que presenta la mayor capacidad antiaterogénica con respecto al resto de las poblaciones de HDL. Asimismo, otro trabajo reciente de nuestro laboratorio mostró que la HDL3c posee una mayor capacidad de eflujo de colesterol celular en macrófagos humanos en comparación con otras subpoblaciones de HDL. El reemplazo de colesterol esterificado (CE) por triglicéridos (TG) en el centro lipídico de las HDL es responsable de la deficiencia funcional de las HDL pequeñas y densas en los pacientes diabéticos. Nuestro grupo analizó la composición de las distintas subpoblaciones de HDL y la funcionalidad de las partículas HDL3c pequeñas y densas en 2 grupos de pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento, uno con buen control glucémico (n=10) y otro con disglucemia (n=8), y en un grupo de controles normolipémicos (n=11) apareados por sexo y edad. Este diseño nos permitió demostrar que, en los pacientes diabéticos, diversas características moleculares de las HDL pequeñas y densas se encontraron alteradas en paralelo con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Como consecuencia, las partículas de HDL3c correspondientes a los pacientes con un bajo control glucémico no solo mostraron alteraciones en la

composición química sino también exhibieron una reducción en la capacidad para prevenir la oxidación de LDL. Como se esperaba, los pacientes diabéticos con pobre control glucémico presentaron partículas de HDL enriquecidas en TG y depletadas en CE. Esta es una clásica alteración encontrada en los estados de resistencia a la insulina, la cual está principalmente asociada al aumento en la actividad de la proteína de transferencia de colesterol esterificado (CETP). Consistentemente, observamos que el incremento en la actividad de CETP se encontraba asociado al enriquecimiento de TG y a la pérdida de apoA-I de las partículas de HDL pequeñas y densas, ya que esta se encontraba correlacionada inversamente con el índice apoA-I/apoA-II en las HDL3c. Las partículas de HDL3c provenientes de los pacientes diabéticos con pobre control glucémico constituyeron la única subfracción de HDL que estaba enriquecida en TG y fosfolípidos (FL), reducida en CE y proteínas totales (PT), y que exhibió defectos en la funcionalidad. Las HDL3c provenientes de los pacientes con pobre control glucémico estaban enriquecidas en fosfatidilcolina (PC), fosfatidilinositol (PI) y ceramida (Cer). Es de notar que la PC es el principal transportador de los altamente oxidables ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), los cuales pueden incrementar la susceptibilidad oxidativa de la HDL y reducir así su capacidad para prevenir la oxidación de las partículas de LDL. En paralelo con esta observación, las HDL3c provenientes de los pacientes diabéticos con pobre control glucémico exhibieron un incremento en el contenido de PC-PUFA, que estuvo acompañado de un deterioro en la capacidad antioxidante sugiriendo que el contenido de PC-PUFA en las HDL podría utilizarse como un biomarcador negativo de la funcionalidad antiaterogénica de la HDL. La evaluación de la función de las partículas de HDL en combinación con enfoques lipídicos podrían mejorar notablemente la predicción del riesgo cardiovascular. Es importante destacar en este sentido que el presente trabajo no solo revela la presencia de alteraciones moleculares profundas en las HDL pequeñas y densas provenientes de pacientes diabéticos tipo 2 con bajo control glucémico, sino también introduce la idea de que el control glucémico constituiría un poderoso determinante en la alteración de la composición y función de las HDL en esta patología, incrementando así el riesgo de ECV en estos pacientes.

Recibido: 12/07/17

Aceptado: 26/07/17

Servicio de Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: patricia.sorroche@hospitalitaliano.org.ar

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Kontush A, Chapman MJ. High-Density Lipoproteins: Structure, Metabolism, Function and Therapeutics. New York: Wiley & Sons; 2012.

- Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations

and their relevance to cardiovascular disease. Trends Mol Med. 2011;17(10):594-603.

- Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? Curr Diab Rep. 2008;8(1):51-9.

- Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel

B, et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. Diabetologia. 2005;48(3):529-38.

Fenómeno de *crowding* en central de emergencias: una problemática mundial

María Florencia Grande Ratti y Bernardo Martínez

Giunta DH, Pedretti AS, Elizondo CM, Grande Ratti MF, González Bernaldo de Quiros F, Waisman GD, Peroni HJ, Martínez B. [Analysis of Crowding in an Adult Emergency Department of a tertiary university hospital]. Rev Med Chil. 2017 May;145(5):557-563.

COMENTARIO

El *crowding* –fenómeno de saturación de las Centrales de Emergencias (CEs)–, se define como el desequilibrio entre la demanda simultánea de la atención de salud y la capacidad del sistema para responder. Si bien la descripción de este concepto resulta sencilla y fácilmente comunicable para quien lo vivencia en forma cotidiana, en la literatura se lo conoce con distintos nombres (p. ej., hacinamiento, atascamiento, congestión, etc.).

Es consecuencia de múltiples factores. Por un lado, existe un uso creciente de las CEs en los últimos años. Por otro lado, la población es cada vez más añosa y comórbida, por lo que se trata de atención de pacientes con patologías cada vez más complejas. Otras limitaciones están dadas por el número insuficiente de camas de internación de los sistemas de salud, y las dificultades crecientes para externar por carencia de cuidados domiciliarios o centros de tercer nivel. Todo lo anterior, sumado a una cultura donde la inmediatez es un valor apreciado, contribuye al congestionamiento de la CE por encima de las posibilidades de atención ya sean humanas, de insumos y/o edilicias. Se trata de una problemática mundial¹⁻³, que ocasiona efectos negativos en varios aspectos^{4,5}: a) afecta a los pacientes en términos de calidad de atención, aumento del tiempo de estadía en guardia, insatisfacción con la atención recibida, incremento del número de pacientes que abandonan la guardia sin atención, retraso en la implementación de tratamientos dependientes del tiempo, potenciales errores médicos, elevación de las tasas de complicaciones y aumento de mortalidad; b) afecta al personal, en términos de aumento del ausentismo, enrarecimiento del clima laboral, disminución de satisfacción, descenso de la productividad, y renunciaciones; c) afecta al sistema de

salud en cuanto a incremento de la estadía hospitalaria de los pacientes internados como fruto de errores médicos o de enfermería o de ambos, y por retrasos diagnósticos en los pacientes, retrasa la descarga de pacientes que ingresan en ambulancias demorando las llamadas a domicilio y aumenta los costos sanitarios por varios mecanismos.

Dada la relevancia del problema, se impone la necesidad de explorarlo en nuestro medio desde la gestión, como primer paso para intentar dar respuesta y/o resolverlo. Sin embargo, para eso se requiere tener una medición objetiva en primera instancia y, en lo posible, cuantitativa del fenómeno. Uno de los interrogantes más importantes y discutidos en la literatura es cómo evaluar este fenómeno, para lo cual se han generado diferentes escalas⁶, de las cuales la más utilizada y que además se encuentra validada en distintos ámbitos de atención de urgencias –incluso en América Latina–, es la escala cuantitativa de NEDOCS (*National Emergency Department Overcrowding Scales*)⁷⁻⁹. Esta herramienta arroja como resultado un valor numérico entre 1 y 200, y permite clasificar los resultados en seis categorías: 0-20: no ocupado (*not busy*); 21-60: ocupado (*busy*); 61-100: muy ocupado (*extremely busy*); 101-140: hacinamiento (*overcrowded*); 141-180: peligroso (*severely overcrowded*); >180: desastre (*dangerously overcrowded*). Se considera congestión (*overcrowding*) cuando es superior a 100, es decir, cuando se ubica en alguna de las tres últimas categorías.

El objetivo de este estudio fue describir las características del fenómeno en nuestra institución, a través de la escala de NEDOCS. Durante el período de estudio (entre julio de 2013 y julio de 2014) se realizaron 124 758 consultas a la central de emergencias de adultos (CEA). El 57,7% (5055) de las horas analizadas revelaron congestión (>100 de NEDOCS: hacinamiento, peligroso o desastre) con predominio hacia fin de la semana, es decir jueves y viernes. Se observó un predominio de los estratos 4 y 5 entre las 10:00 y las 24:00 horas. Los meses con predominio de congestión fueron junio, julio y agosto.

Estos resultados son de gran utilidad, ya que la medición horaria de *crowding* a través de la escala de NEDOCS aporta información irremplazable para la toma de decisiones.

Recibido: 31/10/17

Aceptado: 25/11/17

Área de Investigación en Medicina Interna (M.F.G.R.). Central de Emergencias de Adultos (B.M.). Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: maria.grande@hospitalitaliano.org.ar

La identificación de los diferentes patrones del grado de *crowding* resulta un dato clave, tanto para la gestión del recurso humano como para asegurar la calidad del cuidado. Sin embargo, debido al gran impacto de las potenciales consecuencias de este fenómeno en cuestión, creemos de vital importancia intentar explicar los patrones que lo componen, para poder generar herramientas que nos permitan gestionar de forma más adecuada nuestros recursos. Por ende, son necesarios más estudios que exploren cómo afecta la atención de la salud en nuestra sociedad; o que

permitan encontrar un indicador que refuerce su validez externa y, de ser posible, sea de uso internacional, predictor de consecuencias y sensible a intervenciones de gestión que tengan impacto en la cotidianidad de los pacientes y del personal de salud.

En el futuro, la potencial generación de un sistema que permita la medición en tiempo real del grado de *crowding* en la CEA podría representar una herramienta predictiva irremplazable para la gestión y la seguridad de los pacientes.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Hoot NR, Aronsky D. Systematic review of emergency department crowding: causes, effects, and solutions. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(2):126-36.
2. Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J.* 2003; 20(5):402-5.
3. Anneveld M, van der Linden C, Grootendorst D, et al. Measuring emergency department crowding in an inner city hospital in The Netherlands. *Int J Emerg Med.* 2013; 6(1):21.
4. Arkun A, Briggs WM, Patel S, et al. Emergency department crowding: factors influencing flow. *West J Emerg Med.* 2010; 11(1):10-5.
5. McCarthy ML, Ding R, Pines JM, et al. Comparison of methods for measuring crowding and its effects on length of stay in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011; 18(12):1269-77.
6. Jones SS, Allen TL, Flottesmesch TJ, et al. An independent evaluation of four quantitative emergency department crowding scales. *Acad Emerg Med.* 2006; 13(11):1204-11.
7. Castro Canoa JA, Cohen Olivella E, Lineros Montañez A, et al. Escala NEDOCS para medir congestión en urgencias: estudio de validación en Colombia. Universidad del Rosario; 2010 [citado 2017 oct 17]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2250>.
8. Weiss SJ, Derlet R, Arndahl J, et al. Estimating the degree of emergency department overcrowding in academic medical centers: results of the National ED Overcrowding Study (NEDOCS). *Acad Emerg Med.* 2004; 11(1):38-50.
9. Weiss SJ, Ernst AA, Derlet R, et al. Relationship between the National ED Overcrowding Scale and the number of patients who leave without being seen in an academic ED. *Am J Emerg Med.* 2005; 23(3):288-94.

Llega la primavera y florecen los eritemas polimorfos solares

María Manuela Martínez Piva, María Carolina Quintero Viana, Paula Andrea Enz, María Luz Bollea Garlatti y Luis Daniel Mazzuocolo

RESUMEN

El eritema polimorfo solar es la fotodermatosis más frecuente y suele aparecer en primavera con la primera exposición intensa al sol. Sus manifestaciones cutáneas son variadas y el diagnóstico se basa en la clínica junto al antecedente de exposición solar. En los casos leves, la fotoprotección suele ser suficiente para el control de la enfermedad, pero en formas más graves se requieren otras terapéuticas, como corticoides, antihistamínicos, o fototerapia, que genera una “fotoadaptación” de las áreas de piel afectadas. Presentamos un caso típico de erupción polimorfa solar que respondió de forma adecuada a medidas de fotoprotección.

Palabras clave: erupción polimorfa solar, fotodermatosis, radiación ultravioleta, fototerapia.

SPRING ARRIVES AND WITH IT THE POLYMORPHOUS LIGHT ERUPTION

ABSTRACT

The polymorphic solar eruption is the most frequent photodermatosis, and usually appears in spring with the first intense exposure to the sun. It has multiple cutaneous manifestations, and its diagnosis is based on the clinic and the antecedent of solar exposition. In mild cases, photoprotection is usually enough to control the disease, but in more severe forms, other therapies are required, such as corticosteroids, antihistamines, or phototherapy to generate a “photo-adaptation” of the affected skin areas. We present a typical case of polymorphic solar eruption that responded adequately to photoprotection measurements.

Key words: polymorphous light eruption, photodermatosis, ultraviolet rays, phototherapy.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2017; 37(4): 157-159.

INTRODUCCIÓN

El eritema polimorfo solar (EPS) es la fotodermatosis más frecuente y suele predominar en mujeres jóvenes de piel blanca^{1,2}. En general, aparece desde unas pocas horas hasta varios días después de la primera exposición intensa al sol, en primavera o al inicio del verano³⁻⁵, y afecta principalmente zonas que estuvieron cubiertas en invierno, como cuello, tórax superior, brazos y antebrazos. Se presume que las áreas expuestas diariamente al sol, como el rostro y el dorso de las manos, están adaptadas a la radiación ultravioleta (RUV), por lo que se ven comprometidas con menor frecuencia^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Paciente de 42 años, sin antecedentes personales ni medicación habitual, que consultó por presentar múltiples pápulas y placas eritematoedematosas, bien delimitadas, de 5 a 15 mm de diámetro, pruriginosas, localizadas en cuello, antebrazos y manos, de 7 días de evolución (Figs. 1 y 2). La paciente refirió una exposición solar prolongada sin



Figura 1. Pápulas y placas eritematoedematosas, de 5 a 15 mm, pruriginosas, localizadas en cuello.

Recibido: 14/07/17

Aceptado 31/07/17

Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: mariam.martinez@hospitalitaliano.org.ar



Figura 2. Pápulas eritematosas y pruriginosas localizadas en dorso de manos y dedos. Se presentaban las mismas lesiones en antebrazo.

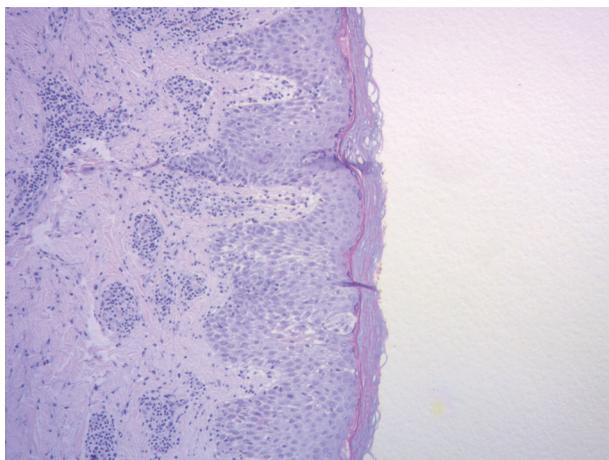


Figura 3. Histopatología: se observa espongiosis de la epidermis, dermatitis de interfase dermoepidérmica y edema con un infiltrado inflamatorio linfocitario en la dermis superior.

protección solar, 24 horas previas al inicio del cuadro. En el laboratorio se evidenció eritrosedimentación elevada y ANA negativo. Se realizó una biopsia de piel cuyo examen histopatológico mostró espongiosis de la epidermis, dermatitis de interfase dermoepidérmica y edema con un infiltrado inflamatorio linfocitario en la dermis superior (Fig. 3). Por la clínica y los antecedentes, junto a una

histopatología acorde, se arribó al diagnóstico de eritema polimorfo solar. Se indicó fotoprotección solar estricta, con lo cual la paciente evolucionó favorablemente resolviendo el cuadro dermatológico.

COMENTARIOS

Presentamos un caso típico de EPS, de una mujer joven, al inicio de la primavera, desarrollada luego de su primera exposición solar prolongada.

El EPS se considera una enfermedad poligénica⁶, en la cual la alteración en el ADN de los queratinocitos que produce la RUV desencadenaría, en un paciente predispuesto, una respuesta de hipersensibilidad retardada⁷⁻⁹. La proteína de choque térmico 65 (HSP65) se ha sugerido como un posible fotoantígeno en el EPS, dado el aumento de su expresión en los queratinocitos y células endoteliales dérmicas una hora después de la RUV^{10,11}.

Como su nombre lo indica, el EPS tiene una clínica polimorfa, ya sean pápulas eritematosas, pápulo-vesículas o placas, pero es monomorfa en cada individuo, y afecta en general zonas que en invierno se encuentran protegidas del sol, como cuello, tórax superior, brazos y antebrazos.⁵ Puede aparecer desde pocas horas hasta varios días después de las primeras exposiciones solares, en primavera o al inicio del verano^{1,2}. El paciente puede desarrollar luego una “fotoadaptación” a las RUV, lo que disminuye la incidencia de lesiones cutáneas de EPS con las exposiciones solares sucesivas. Se cree que los mecanismos responsables de esta “fotoadaptación” serían la melanización, el engrosamiento de la epidermis y la inmunosupresión local, todos efectos inducidos por las RUV².

El diagnóstico se basa en la clínica sumada al antecedente de la exposición solar previa, durante la primavera o inicio del verano. La histopatología es inespecífica: suele verse espongiosis de la epidermis, dermatitis de interfase dermoepidérmica, edema en la dermis e infiltrado perivasculares linfocitario. La prueba de estimulación lumínica, que expone durante 4 o 5 días un área circunscripta de piel a UVA o UVB, es una herramienta útil para ayudar al diagnóstico.³ Como diagnósticos diferenciales se plantean el prurigo actínico, la urticaria solar, la dermatitis actínica crónica, la fotosensibilidad inducida por fármacos, la dermatitis de fotocontacto, el hidroa vacciniforme, el eritema multiforme fotosensible, el lupus eritematoso sistémico y la porfiria^{12,13}.

En los pacientes con EPS leve, evitar la exposición solar, usar fotoprotectores con filtro alto para UVA y ropa con protección solar alcanza para eliminar las lesiones y aliviar los síntomas. En los casos severos se puede intentar una desensibilización, que consiste en la administración de pequeñas dosis de RUV (UVB o UVA) 2 a 3 veces por semana durante unas 4 a 6 semanas previas a la fotoexposición, para lograr la “fotoadaptación” de la piel del paciente^{1,2}. Otras opciones son los antihistamínicos, los corticoides tópicos o los corticoides sistémicos³⁻⁵. En

los casos más graves se ha descrito la administración de azatioprina, antimaláricos, o talidomida¹³.

Se encuentran en estudio nuevas terapéuticas, entre ellas los análogos de la vitamina D3 como el calcipotriol, el cual tiene una función inmunosupresora y disminuye las células de Langerhans epidérmicas, y las enzimas de reparación del ADN liposómico, como la fotolisasa de *Anacystis nidulans* y las endonucleasas *Micrococcus luteus*, ya que se vio que la reparación del ADN después de la exposición a los rayos UV disminuye significativamente los síntomas de EPS¹⁴. Aunque el mecanismo exacto aún no se ha determinado, se cree que la reparación de

los fotoproductos del ADN inducidos por los rayos UV elimina el desencadenante inmunitario antigénico de la piel de los pacientes con EPS¹⁵.

CONCLUSIÓN

El eritema polimorfo solar es la fotodermatosis más frecuente y puede ser visto tanto en el consultorio del dermatólogo, como en una atención de demanda espontánea por un médico generalista. Es por ello que el conocimiento de esta dermatosis puede aproximar al médico a su correcto diagnóstico y tratamiento inicial, lo cual es importante para mejorar la calidad de vida y la atención de estos pacientes.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Pathogenic mechanisms of polymorphic light eruption. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009;1:341-54.
2. Wolf P, Byrne SN, Gruber-Wackernagel A. New insights into the mechanisms of polymorphic light eruption: resistance to ultraviolet radiation-induced immune suppression as an aetiological factor. *Exp Dermatol*. 2009;18(4):350-6.
3. Stratigos AJ, Antoniou C, Katsambas AD. Polymorphous light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(3):193-206.
4. Rhodes LE, Bock M, Janssens AS, et al. Polymorphic light eruption occurs in 18% of Europeans and does not show higher prevalence with increasing latitude: multicenter survey of 6,895 individuals residing from the Mediterranean to Scandinavia. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):626-8.
5. Naleway AL. Polymorphous light eruption. *Int J Dermatol*. 2002;41(7):377-83.
6. McGregor JM, Grabczynska S, Vaughan R, et al. Genetic modeling of abnormal photosensitivity in families with polymorphic light eruption and actinic prurigo. *J Invest Dermatol*. 2000;115(3):471-6.
7. van de Pas CB, Kelly DA, Seed PT, et al. Ultraviolet-radiation-induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol*. 2004;122(2):295-9.
8. Palmer RA, Friedmann PS. Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. *J Invest Dermatol*. 2004;122(2):291-4.
9. Epstein S. Studies in abnormal human sensitivity to light. IV. Photoallergic concept of prurigo aestivalis. *J Invest Dermatol*. 1942;5:289-98.
10. Kaufmann SH. Heat shock proteins and the immune response. *Immunol Today*. 1990;11(4):129-36.
11. McFadden JP, Norris PG, Cerio R, et al. Heat shock protein 65 immunoreactivity in experimentally induced polymorphic light eruption. *Acta Derm Venereol*. 1994;74(4):283-5.
12. Ferguson J, Ibbotson S. The idiopathic photodermatoses. *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18(4):257-73.
13. Hölzle E, Plewig G, von Kries R, et al. Polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol*. 1987;88(3 Suppl):32s-38s.
14. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, et al. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet*. 2001;357(9260):926-9.
15. Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, et al. Topical liposomal DNA-repair enzymes in polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10(7):1118-28.



Reglamento general de presentación de artículos

La *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires* publica trabajos originales relevantes para la medicina y las áreas relacionadas. Se aceptan contribuciones de autores tanto pertenecientes a la Institución como externos a ella.

Instrucciones generales de presentación

Todos los originales presentados quedan como propiedad permanente de *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, y no podrán ser reproducidos en forma total o parcial sin el consentimiento de esta. En el caso de que se publique el trabajo, el/los autor/es cede/n en forma exclusiva al *Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires* los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación de su trabajo, por cualquier medio o soporte.

No se aceptarán trabajos que hayan sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos) ni que estén en consideración para su publicación en otra revista.

Presentación de los trabajos

- En formato electrónico, a la dirección: revista@hospitalitaliano.org.ar

Dirigido a Dr. José Alfie, Director de Revista

Se aceptarán trabajos para las Secciones:

Carta al editor, Artículo Original, Comunicaciones breves, Artículo de Revisión, Educación médica, Caso Clínico, Imágenes en Medicina Interna y Cirugía, Notas sobre Estadística e Investigación, El Hospital Italiano en Medline, Videos en Medicina, Actualización y Avances en Investigación, Humanidades e Iconografía Dermatológica.

Más detalles en <https://www1.hospitalitaliano.org.ar/#!/edu/home/revista/seccion/6997>

El Comité de Revista puede recomendar al autor responsable la adaptación de su trabajo a otra sección en la etapa inicial de revisión o como consecuencia de la evaluación por pares.

Estructura de los trabajos y datos de la primera página

Autores: se deberá consignar el autor responsable del artículo al cual se dirigirá el Comité de Revista en cualquiera de las etapas del proceso de publicación.

Datos de los autores: nombre completo, cargo académico, servicio e institución a la cual pertenecen, institución en la que se realizó el trabajo y dirección postal y electrónica del autor responsable.

Título del trabajo: en castellano e inglés; y en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras, un título abreviado de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas.

Resúmenes: todos los trabajos deberán incluir un resumen de no más de 250 palabras en castellano e inglés.

Palabras clave: no más de 10 palabras clave en castellano e inglés. Utilizar el *Medical Subject Headings (MeSH)* de la *National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>)

Consentimiento de publicación, originalidad y conflicto de intereses: Los autores darán el consentimiento para la publicación del trabajo, asegurarán su originalidad y revelarán cualquier conflicto de intereses mediante una carta tipo solicitada a la Revista (revista@hospitalitaliano.org.ar)

Autoría: La Revista se basa en los criterios para autoría de la ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*). Ingresar (http://www.icmje.org/ethical_1author.html)

Agradecimientos: Solo cuando se lo considere necesario y en relación a personas y/o instituciones. Se pueden incluir colaboradores que no cumplen los criterios de autoría, por ejemplo personas que brindaron ayuda técnica, colaboraciones en la redacción del manuscrito o las direcciones de departamentos cuya participación sea de carácter general.

Referencias: deberá contener únicamente las citas del texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquel. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis () en el texto (no en las Referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de los nombres de todos los autores (si son hasta tres), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de tres, indicar los tres primeros y agregar "et al."; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el *Index Medicus* de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:) y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), punto (.). Título del libro, punto (.). Número de la edición, si no es la primera, y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (,). Año de la publicación, dos puntos (:). Número del volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;). Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro. *Ver ejemplos en: Apéndice Normas de Vancouver*

Material gráfico: los gráficos, tablas, fotografías y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto.

Todos deberán llevar un título y leyenda (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) indicadas en el archivo de texto. Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y una flecha que indique la orientación (ej.: á arriba); para aquellas que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto al original deberá incluirse la foto original.

Las fotografías deberán tener una resolución igual o mayor a 300 dpi, en formato jpg y ser enviadas por mail a revista@hospitalitaliano.org.ar.

No se aceptarán fotografías de pacientes sin su autorización, ni imágenes escaneadas o tomadas de otras publicaciones sin el permiso correspondiente.

Proceso de publicación, ver <https://www1.hospitalitaliano.org.ar/#!/edu/home/revista/seccion/6997>

General guidelines for article submission, see <https://www1.hospitalitaliano.org.ar/#!/edu/home/revista/seccion/6997/#ingles>

EXCELENCIA Y PRESTIGIO EN ONCOLOGIA RADIANTE

Tratamientos del Centro Médico

- ▶ Planificación Tridimensional Conformada
- ▶ Planificación de Intensidad de los Haces (IMRT)
- ▶ Terapia Dinámica RAPIDARC
- ▶ Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT)
- ▶ Radiocirugía en SNC
- ▶ Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT)
- ▶ Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis con Planificación Tomográfica
- ▶ Braquiterapia Prostática de Baja Tasa de Dosis
- ▶ Irradiación Corporal Total
- ▶ Irradiación Total de la Piel con Electrones
- ▶ Roentgenerapia: Radioterapia Superficial

Tte. Gral J. D. Perón 3931/3937
C1198AAW. CABA. Argentina
info@mevaterapia.com.ar
Tel./Fax. : 4958-1213
www.mevaterapia.com.ar

CENTROS DE ATENCIÓN

CABA
AVELLANEDA
LOMAS DE ZAMORA
QUILMES
SAN JUSTO
CASTELAR

Instituto Universitario Hospital Italiano

Una **Universidad**
dentro de un **Hospital**



Instituto Universitario
Hospital Italiano