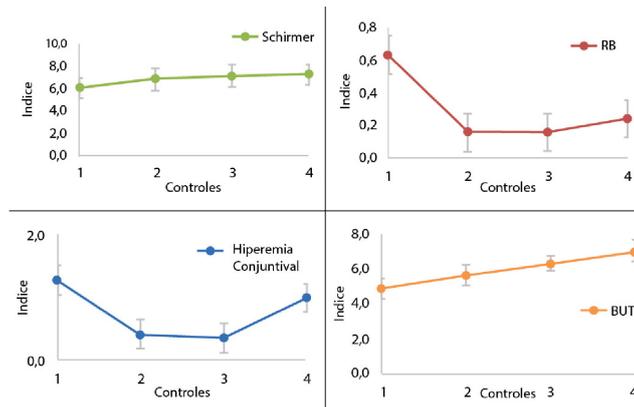


EXPERIENCIA MÉDICA

PUBLICACIÓN DEL HOSPITAL PRIVADO UNIVERSITARIO DE CÓRDOBA S.A.



Media y error estándar para las variables test de Schirmer, test de Rosa de Bengala, hiperemia conjuntival y Tiempo de ruptura de la película precorneal.

Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en pediatría

Nuevas alternativas para el tratamiento del Ojo Seco

Trasplante de médula ósea en niños con enfermedades no malignas

Resección laparoscópica de GIST gigante

ISSN 1851-8443

Experiencia Médica

Volumen 36 - Número 2 - Año 2018

Publicación del Hospital Privado

Universitario de Córdoba S.A.

Av. Naciones Unidas 346

B° Parque Vélez Sársfield - X5016KEH Córdoba

Tel: 0351 - 4688894 – Fax: 0351 - 4688865

Página web: www.experienciamedicahp.com.ar

Registro Nacional de la Propiedad

Intelectual N° 12981

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

DIRECTOR

Domingo Balderramo

COMITÉ EDITORIAL

Juan Pablo Appendino

Ana Lisa Basquiera

Patricia Calafat

Federico Garzón Maceda

Walter G. Douthat

Martín A. Maraschio

Pablo U. Massari

Aldo H. Tabares

José M. Torres Capobianco

Juan Pablo Palazzo

Luis Urbano

SECRETARÍA EDITORIAL

Lic. Victoria López Malnis

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

Indizada en Base de Datos EBSCO.

www.experienciamedicahp.com.ar

INDICE

Artículos originales

Oxigenoterapia de alto flujo calentado y humidificado en pedia-
tría y neonatología en pacientes internados en Hospital Guiller-
mo Rawson, San Juan 28
Laura Beatriz Polliotto, Cecilia Peñafort, Cristina Ciallella

Utilización de Omega 3 como alternativa terapéutica para el
Síndrome de Ojo Seco en pacientes con glaucoma 33
Agostina B. Andreoli, Eduardo F Gómez Demmel, Luis I
Tártara

Trasplante alogénico de médula ósea en pacientes pediátricos
con enfermedades no malignas. 38
Lorena Sartori, Juan José García, Adriana Berretta, Carlos
Hollmann, Pablo García, María Virginia García

Casuística

Resección laparoscópica de GIST gástrico gigante: presenta-
ción de un caso 42
Santiago Reimondez, Federico Moser, Franco José Signorini,
Agustina Vigilante, Ignacio Oscar Procikieviez, Lucio Ricardo
Obeide

Reunión anatomoclínica

Paciente de 31 años que se presenta con diarrea y pérdida de
peso..... 45
Discusión: Diego Daino
Moderador: Domingo Balderramo
Anatomía Patológica: María Kurpis
Resumen de historia clínica: Pablo Lemos

Normas de publicación 48

TABLE OF CONTENTS

Originals Articles

Humidified and heated high flow nasal cannula oxygen therapy in pediatrics and neonatology in Guillermo Rawson Hospital, San Juan 28
Laura Beatriz Polliotto, Cecilia Peñafort, Cristina Ciallella

Use of Omega 3 as a therapeutic alternative for Dry Eye Syndrome in Glaucoma Patients 33
Agostina B. Andreoli, Eduardo F Gómez Demmel, Luis I Tártara

Allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients with non-malignant diseases 38
Lorena Sartori, Juan José García, Adriana Berretta, Carlos Hollmann, Pablo García, María Virginia García

Case records

Laparoscopic resection of giant gastric GIST: report of a case 42
..
Santiago Reimondez, Federico Moser, Franco José Signorini, Agustina Vigilante, Ignacio Oscar Procikievicz, Lucio Ricardo Obeide

Clinical pathological exercise

A 31 year-old patient presented with diarrhea and weight loss..... 45
Discussion: Diego Daino
Moderator: Domingo Balderramo
Pathology: Maria Kurpis

Submission guidelines 48

Oxigenoterapia de alto flujo calentado y humidificado en pediatría y neonatología en pacientes internados en Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan

Laura Beatriz Polliotto (1,3), Cecilia Peñafort (2), Cristina Ciallella (1)

(1) Terapia Intensiva Pediátrica y Neonatal, Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina

(2) Servicio de Kinesiología Respiratoria, Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina

(3) Carrera de Kinesiología y Fisioterapia, Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es una causa frecuente de hospitalización en recién nacidos y pediátricos. La IRA tipo I se caracteriza por presentar hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) sin hipercapnia (PaCO_2 normal o baja). La oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo calentado y humidificado (O AFC y H) puede ser utilizado como soporte respiratorio no invasivo en estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue analizar la respuesta clínica del uso de O AFC y H en pacientes con IRA tipo I, y evaluar su efectividad para disminuir los mecanismos de ingreso a modos más complejos de ventilación mecánica (VM). **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva Neonatal, Pediátrica o Sala común en nuestra institución, entre septiembre de 2016 y enero del 2018, con diagnóstico de IRA tipo I, disnea leve-moderada (que no mejoraban con oxigenoterapia convencional, con una vía aérea estable) que recibieron O AFC y H con el sistema Fisher & Paykel.

Resultados: Se incluyeron 97 pacientes, 11 neonatos y 86 pediátricos. De ellos, 61 (63%) fueron respondedores (respuesta clínica favorable). No se registraron efectos indeseables ni complicaciones relacionadas al uso de O AFC y H. En cambio 36 pacientes (37%) empeoraron luego de su uso y necesitaron otro tipo de apoyo ventilatorio (26 VM no invasiva y 10 VM invasiva).

Conclusión: La O AFC y H parecería ser una alternativa no invasiva útil para disminuir la necesidad de asistencias ventilatorias más complejas en ciertos pacientes seleccionados.

Palabras clave: insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, oxigenoterapia nasal de alto flujo, cánula nasal de alto flujo, ventilación no invasiva.

ABSTRACT

Introduction: Acute respiratory failure (ARF) is a frequent cause of hospitalization in newborns and pediatric patients. Type I ARF is characterized by hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) without hypercapnia (normal or low PaCO_2). Humidified and heated high-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy can be used as a non-invasive respiratory support in these patients.

The aim of this study was to analyze the clinical response of the use of HFNC in patients with type I ARF, and to evaluate its effectiveness in decreasing the mechanisms of admission to more complex modes of mechanical ventilation (MV).

Material and Methods: Retrospective and descriptive study. We included all patients hospitalized in Neonatal, Pediatric Intensive Therapy or the Common Room in our institution, between September 2016 and January 2018, with a diagnosis of Type I ARF, mild-moderate dyspnea (which did not improve with conventional oxygen therapy, with one stable airway) that received HFNC using the Fisher & Paykel system.

Results: We included 97 patients, 11 neonates and 86 pediatrics. Of these, 61 (63%) were responders (favorable clinical response). There were no undesirable effects or complications related to the use HFNC. On the other way, 36 patients (37%) worsened and needed another type of ventilatory support (26 non-invasive MV and 10 invasive VM).

Conclusion: HFNC seem to be a useful non-invasive alternative to decrease the need for more invasive respiratory supports modalities in selected patients.

Key words: respiratory insufficiency, acute hypoxemic respiratory failure, high-flow nasal oxygen, high-flow nasal cannula, noninvasive ventilation.

INTRODUCCIÓN

La falla respiratoria aguda es causa de hospitalización en la población pediátrica y la oxigenoterapia es una medida terapéutica administrada en la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Aunque no reduce el trabajo respiratorio, ni mejora la ventilación alveolar.

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) se puede clasificar, de

Recibido: 04/05/2018 Aceptado: 18/10/2018

Correspondencia:

Laura Beatriz Polliotto
Servicio de Kinesiología Respiratoria
Hospital descentralizado Dr. Guillermo Rawson
Av. Rawson Sur 494, CP 5400, San Juan
San Juan, Argentina
Correo electrónico: lpolliotto@hotmail.com

acuerdo con el principal componente de los gases en sangre arterial alterados en: IRA de Tipo I o hipoxémica, (caracterizada por $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ con PaCO_2 normal o baja) y en IRA de Tipo II o hipercápnica (se manifiesta con $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$, por lo general asociada a PaO_2 disminuida, respirando aire ambiente).

Lo primero que descartamos en un paciente con IRA es la necesidad de ventilar; evaluamos si presenta respiración espontánea y la permeabilidad de su vía aérea (1).

La ventilación mecánica (VM) es un recurso terapéutico de soporte vital, que soporta la oxigenación y ventilación, facilitando el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio en pacientes con insuficiencia respiratoria. Se puede administrar en forma invasiva con intubación (VMI) o no invasiva (VMNI) con diferentes interfases (2).

La VMNI es una modalidad de soporte respiratorio que permite incrementar la ventilación alveolar sin invadir la vía aérea del paciente más allá de las cuerdas vocales. El ahorro de las complicaciones causadas por la intubación traqueal la hace especialmente atractiva en pacientes con IRA, que conservan cierta autonomía respiratoria (3).

El soporte mediante presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) en neonatología reduce el trabajo respiratorio, pero no contribuye a la ventilación.

El soporte mediante presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) en neonatología reduce el trabajo respiratorio, pero no contribuye a la ventilación.

La oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo calentado y humidificado (OAFH) surge como modo de soporte ventilatorio no invasivo alternativo, o paso previo a la VMNI. La evidencia demostró que la presión que genera durante todo el ciclo respiratorio, es más elevada durante la espiración que durante la inspiración y genera como máxima medida el equivalente a un valor de CPAP de 5 cm de agua (4).

La OAFH es suministrada a pacientes con IRA hipoxémica no hipercápnica (Tipo I), que no se controla con oxigenoterapia estándar (5). Por su mecanismo de acción y su fácil aplicación, se incrementó su uso en pacientes hospitalizados pediátricos y en salas de emergencia, evitando en algunos casos el ingreso a unidades de mayor complejidad (6-8). Estos dispositivos permiten administrar mezcla de aire y oxígeno calentado y humidificado, con flujos elevados, que dan un cierto nivel de presión positiva en la vía aérea, cubriendo las demandas de flujo pico inspiratorio del paciente, superior a la demanda inspiratoria espontánea de éste (9). Además, entrega una fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) conocida y estable entre 21% hasta 100%, con un caudal de hasta 60 L/min. Para evitar dañar la vía aérea, estos dispositivos ofrecen una humedad relativa entre 95-100% a una temperatura corporal de 34-37°C. Aportan 1 a 2 L/min (en neonatos), 6 L/min hasta 60 L/min (en lactantes, niños y adultos) a través de cánulas nasales, consiguiendo alivio de los síntomas debido a sus diferentes mecanismos de acción, que ejercen efectos en el sistema respiratorio, incluyendo:

- Lavado de espacio muerto nasofaríngeo, optimizando la oxigenación y ventilación alveolar y atenuación de la resistencia inspiratoria.
- Mejora la conductancia, la distensibilidad pulmonar, la presión

de distensión.

- Reduce el gasto energético por acondicionamiento del gas inhalado.
- Cambios en el volumen circulante.
- Genera cierto grado de presión positiva continua en la vía aérea. Esta presión es variable y está relacionada con el tamaño de las cánulas, del paciente (fugas boca abierta-cerrada) y de la efectividad de la humedad y del calor.
- Mayor tolerancia y confort (comparado con CPAP o VNI).

La cánula disponible para proveer alto flujo de oxígeno facilita una adecuada posición en la cara del paciente, evitando la obstrucción total de la nariz y permitiendo una fuga variable de gas. Los sistemas que pueden cumplir con estos requisitos están constituidos por una cánula nasal de silicona, cuya conexión distal se halla unida a un circuito ventilatorio, calentado y humidificado, y un regulador de presión conectada a un mezclador aire/oxígeno (Figura 1).

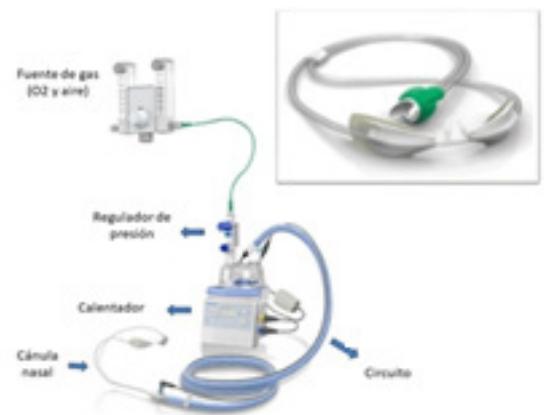


Figura 1: Equipo Fisher & Paykel para suministrar Oxigenoterapia de alto flujo calentado y humidificado utilizado en el estudio. Fuente de gas: Mezclador aire/oxígeno. Regulador de presión: válvula de liberación de presión. Calentador: humidifica y calienta la mezcla de gas a temperatura programada. Cánula nasal pediátrica: con sistemas de fijación.

El uso de OAFH, continúa siendo uno de los recursos más descriptos en el manejo de los pacientes con IRA Tipo I, que no responden a oxigenoterapia convencional y no reúnen criterio clínico ni gasométrico para VMI (10, 11). Considerando la evidencia que respalda su equivalencia clínica con otras modalidades de ventilación no invasiva, comenzamos a utilizar estos dispositivos a partir de setiembre de 2016 y reportamos su respuesta con los datos obtenidos hasta enero 2018 (12, 13).

El objetivo del estudio fue reportar la respuesta clínica con el uso de OAFH con cánula nasal, en pacientes con IRA Tipo I, internados en Terapia Intensiva Neonatal, Pediátrica y sala común, en nuestro hospital y evaluar su efectividad, para disminuir los mecanismos de ingreso a modos más complejos de asistencia ventilatoria mecánica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de IRA hipoxémica no hipercápnica, con requerimiento de $\text{FiO}_2 < 40\%$ y un grado de dificultad respiratoria leve a moderado, hospitalizados, que recibieron OAFH con el sistema Fisher & Paykel en nuestra institución

desde septiembre de 2016 hasta enero de 2018. Se excluyeron los neonatos menores a 38 semanas de edad gestacional, con un peso inferior a 2.500 g ya que estos sistemas necesitan una fuga peri cánula variable, y aún hay incertidumbre sobre la presión espiratoria final exacta que se genera en orofaringe en recién nacidos pretérmino (14).

La severidad de la dificultad respiratoria se evaluó con los puntajes clínicos cuantificados con las escalas de Tal en menores de 6 meses, Wood Downes y Becker en pacientes mayores según edad y diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Escalas de evaluación clínica utilizadas.

A- Escala de Tal

PJE.	FR (Respiraciones/min) < 6 Meses > 6 Meses	SIBILANCIAS	SATURACIÓN DE OXÍGENO	RETRACCIÓN
0	<40 <30	No	>95 %	No
1	41-55 31-45	Fin de espiración	<95 % (llanto)	Sub-costal
2	56-70 46-60	Inspir. y Espir.	<95% (reposo)	Sub-xifoidea
3	>70 >60	Audibles a dist.	<95% (con O2)	Aleteo Nasal

FR= frecuencia respiratoria, Min= minutos, Inspir= inspiratoria, Espir= espiratoria. Clasificación= Leve: <4, Moderado: 5-6-7-8, Grave: >9

B- Escala de Wood

PJE.	SIBILANCIAS	TIRAJE	FR (Resp/min)	FC (Lat./min)	VENTILAC.	CIANOSIS
0	No	No	<30	<120	Buena y sim.	No
1	Fin de esp.	Subcostal	31-45	>120	Reg. y sim.	Si
2	Toda insp.	+ Intercostal	46-60		Muy dismin.	
3	Insp. y Esp.	+ Aleteo N.			Tórax silente	

Esp.= espiración, Insp= inspiración, Resp= respiraciones, Lat= latidos, Reg= regular, Sim= simétricas. Se considera bronquiolitis= leve: 1-3 puntos, moderada: 4-7 y grave: 8-14

C- Escala de Becker

PJE.	FR (Resp./min)	SIBILANCIAS	RELACIÓN I:E	USO MÚSCULOS ACCESORIOS
0	< 30	No	1:1.5	No
1	30-40	Fin espiración	1:2.0	Sólo un sitio
2	41-50	Toda espiración	1:3.0	2 sitios
3	>50	Inspi y Espiración	>1:3	3 o ECM

FR= frecuencia respiratoria, resp/min= respiraciones por minuto, Inspi=inspiración, RELACIÓN I:E= relación inspiración/espiración, ECM= esternocleidomastoideo.

Se utilizaron planillas de registro donde consta número de identificación del paciente, edad, peso, diagnóstico, frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno arterial (SaO₂), fracción inspirada de oxígeno (FiO₂), presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), auscultación, uso de músculos accesorios, y puntajes según score de gravedad de la insuficiencia respiratoria. Todos los controles se llevaron a cabo al ingreso, a las dos horas y diariamente hasta el destete. Los mismos fueron realizados exhaustivamente por kinesiólogos.

Se utilizaron cánulas nasales siliconadas, con oclusión

de narinas menor al 50% de la superficie nasal (15). La determinación de la conexión se tomó en conjunto con el criterio médico y kinésico cuando la clínica del paciente no requería otro sistema de apoyo ventilatorio con mayor nivel de presión (16). Si bien en algunos pacientes al momento de administrarles la terapia con OAF y H no disponíamos de los resultados de laboratorio de gasometría arterial, se consideraron hipoxémicos aquellos con oximetría menor a 90% y dificultad leve a moderada. La instauración de OAF y H implicó vigilancia estrecha de los pacientes con monitorización adecuada (SatO₂, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, gasometría) y valoración de la respuesta clínica. Si en las primeras dos horas, tras optimizar la OAF y H, no se observaba mejoría clínica, no se demoró la aplicación de otras medidas de soporte (17-19). Todos cumplieron con el esquema terapéutico médico acorde a la clínica.

Se utilizaron dispositivos Fisher & Paykel Healthcare® con cánula nasal Optiflow (adecuada al peso y flujo aportado); unida a un circuito RT 330 Fisher & Paykel Healthcare® conectado a un humidificador MR 810 medix. Mezclador de aire y oxígeno o flujímetro de aire-oxígeno para generar la mezcla, logrando hasta 30 L/min. La FiO₂ fue titulada de acuerdo a saturometría con oximetría de pulso. Se comenzó con un flujo inicial de 2 L/kg/min y FiO₂ inicial mínima necesaria para lograr adecuada oxigenación a temperatura de 37°C. El destete comenzó cuando los parámetros clínicos y gasométricos mejoraron (FR y oxigenación). Gradualmente se redujeron la concentración de oxígeno hasta una FiO₂ (por debajo de 50%), y paulatinamente el flujo de 2 en 2 en función de la mecánica respiratoria hasta llegar a 4L/min, a partir de ahí se colocó cánula nasal convencional.

La eficacia del tratamiento se estimó según el éxito o fracaso de la terapia. Las variables consideradas fueron: edad, severidad de la dificultad respiratoria, saturación de oxígeno y requerimiento de oxígeno adicional. Se consideró éxito al descenso de 2 puntos o más de la puntuación clínica de gravedad (según escalas o scores), disminución de la FR, y del trabajo respiratorio, aumento de la SaO₂ y mejoría gasométrica en las primeras 2 horas de iniciado el tratamiento. Se consideró fracaso a la constatación de taquipnea, mayor hipoxemia, asincronía tóraco-abdominal, progresión de la insuficiencia respiratoria, intolerancia a los flujos entregados por más de una hora, u otra complicación que imposibilitara la continuidad de la terapia y la necesidad de cambiar a un modo de asistencia respiratoria alternativa con mayor nivel de presión. VMNI o requerimiento de intubación endotraqueal. La decisión de intubación quedó a criterio médico según la evaluación clínica y gasometría arterial.

RESULTADOS

Se analizaron 97 pacientes, 11 neonatos y 86 pediátricos entre 2016 y 2018. Las características basales se resumen en la Tabla 2.

Del total de pacientes que utilizaron OAF y H, 61 (63%) fueron respondedores y 36 pacientes (37%) empeoraron y necesitaron otro tipo de apoyo ventilatorio (Tabla 3).

De estos 36 pacientes que no respondieron al tratamiento; 26 pacientes (73%) necesitaron VMNI y 10 pacientes (26%) debieron ser intubados (Tabla 4).

TABLA 2. Características de los pacientes con IRA tipo I, que requirieron OAF y H en nuestra institución entre el año 2016 y 2018.

N	97 PACIENTES
Sexo (Mujer : Varón)	50 : 47
Edad neonatos (semanas), M (RIC)	38 (38-38,5)
Edad pediátricos (meses), M (RIC)	5 (3-11)
Severidad crisis	Moderada
Score	6-7 puntos
Flujo máximo	30L/min
Duración en días, M (RIC)	4 (2-6)

M= mediana; RIC= Rango inter-cuartil

TABLA 3. Resultados obtenidos en los sujetos que requirieron OAF y H en nuestra institución entre el año 2016 y 2018 según la patología de base.

DIAGNÓSTICO	Nº CASOS	ÉXITOS		FRACASOS	
		%	nº	%	nº
Bronquiolares	57	65	37	35	20
Cardiopatías	11	64	7	36	4
Neumonías	7	71	5	29	2
Apneas	3	33	1	67	2
Asma	3	67	2	33	1
Otros	16	56	9	44	7
Total	97	63	61	37	36

TABLA 4. Porcentaje de pacientes con respuesta favorable y desfavorable a la terapia con Oxigenoterapia de alto flujo calentado y humidificado.

SOPORTE RESPIRATORIO		Nº	%
Éxitos	Oxigenoterapia de alto flujo calentado y humidificado y H	61	63
Fracasos	Ventilación mecánica no invasiva	26	26,7
	Ventilación mecánica invasiva	10	10,3

Los pacientes respondedores que ingresaron a OAF y H con un score promedio de 7 puntos, mantuvieron mismo puntaje a la hora y/o disminuyeron su dificultad respiratoria 2 puntos por debajo del ingreso. La mediana de días de pacientes exitosos fue 4 (rango intercuartil 2-6) como único soporte ventilatorio y los que fracasaron 1 día.

La OAF y H permitió mejorar el trabajo respiratorio evaluado por la disminución de la disnea, FR y un incremento en la oxigenación y ventilación cuantificada en los gases arteriales y saturación de oxígeno. Mayor aceptación y comodidad frente a las máscaras de VNI y CPAP. No se registraron efectos indeseables ni complicaciones relacionadas a su utilización.

DISCUSIÓN

Numerosos estudios determinaron los beneficios potenciales de OAF y H en recién nacidos y pacientes pediátricos, que cursan con alguna dificultad respiratoria hipoxémica sin hipercapnia, cuando se compara con oxigenoterapia convencional (20,21). Los resultados clínicos obtenidos son concordantes con otros estudios pediátricos donde se utilizó OAF y H en IRA. La presión generada, mínima no controlada de CPAP entre 3-5 cmH₂O, y FiO₂ estable, minimizó el deterioro de las estructuras nasofaríngeas, disminuyendo el esfuerzo del paciente y permitiéndole alimentarse por vía oral sin dificultad (22,23).

Las dificultades en la implementación estuvieron relacionadas a la accesibilidad inmediata al equipo, a la disponibilidad de cánulas adecuadas a las narinas del paciente y material necesario para su correcta aplicación. Dado el escenario en que se implementó la OAF y H; no tuvimos mayores inconvenientes en la falta de disponibilidad de los resultados de gases, y nos guiamos por los scores de dificultad y oximetría de pulso (menor a 90%) al ingreso. Podría usarse también como soporte ventilatorio alternativo en neonatología, con un enfoque crítico con respecto a respuestas clínicas efectivas, reconociendo tempranamente el fracaso del tratamiento. Teniendo en cuenta que aún persisten controversias debido a la escasa evidencia para evaluar la seguridad y eficacia en este grupo etario (24, 25).

Como conclusión, en pacientes pediátricos seleccionados (con IRA tipo I, con un score de dificultad respiratoria inferior a 7 puntos que no revierte con oxigenoterapia convencional, con vía aérea estable y usándola precozmente) la OAF y H podría ser utilizada para disminuir o evitar la necesidad de VMI o VMNI.

BIBLIOGRAFÍA

- Pastor V, Pérez TS, Rodríguez Cimadevilla JL. Fracaso respiratorio agudo y crónico Oxigenoterapia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1: 369-99.
- Canepari A y Retta A. Interfases en pediatría. En: SATI (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva) / Comité Pediátrico de Neumonología Crítica Ventilación mecánica en pediatría. Manual del curso de ventilación mecánica en pediatría. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2014.
- Diez AR, Abbona H, Ferrero G, Figueroa Casas JC, De Vega M, Lopez AM, et al. Consenso Argentino De Ventilación No Invasiva. *Medicina (B Aires).* 2005; 65: 437-57.
- Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth.* 2009; 103: 886-90.
- Schmid F, Olbertz DM, Ballmann M. The use of high-flow nasal cannula (HFNC) as respiratory support in neonatal and pediatric intensive care units in Germany—A nationwide survey. *Respir Med.* 2017; 131: 210-14.
- Wegner A, Cespedes F P, Godoy M ML, Erices B P, Urrutia C L, Venthur U C, Labbé C M, et al. High flow nasal cannula in infants: Experience in a critical patient unit. *Rev Chil Pediatr* 2015; 86: 173-81.
- Ward JJ. High Flow oxygen administration by nasal cannula for adults and perinatal patients. *Respir Care.* 2013; 58: 98-122.
- Katherine S, Steven A, Rotta J. The use of high-flow nasal cannula in the pediatric emergency department. *Pediatr.* 2017; 93: 36-45.
- Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: Mechanisms of action. *Respir Med.* 2009; 103: 1400-5
- Bermúdez Barreuzeta L, García Carbonell N, López Montes J, Gómez Zafra R, Marín Reina P, Herrmannova J, et al. Oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal en el tratamiento de la bronquiolitis aguda en neonatos. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86: 37-44.
- Renda T, Corrado A, Iskandar G, Pelaia G, Abdalla K, Navalesi P. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2018; 120: 18-27.

12. Lampland AL, Plumm B, Meyers PA, Worwa CT, Mammel MC. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr.* 2009; 154: 177-82.
13. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-Flow Oxygen Therapy in Acute Respiratory Failure. *Respir Care.* 2010; 55(4): 408-13.
14. Fernández BA, Pajares MR, Mateos GA, Grande MP, Aguado IC. Sistemas de ventilación no invasiva de alto flujo en neonatología. Revisión y aproximación a su utilización en hospitales de la comunidad de Madrid. *Acta Pediatr Esp.* 2014; 20: 72-4.
15. Torres SF, Franco AC. Terapias de alto flujo en la insuficiencia respiratoria aguda en Pediatría. *Medicina intensiva.* 2013; 30:1-5.
16. Schibler A, Pham TMT, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 847-52.
17. Hoffman B, Terrell N, Driscoll C. Impact of High-Flow Nasal Cannula Use on Neonatal Respiratory Support Patterns and Length of Stay. *Respir Care.* 2016; 61:1299-304.
18. Manley DJ, Dold SK, Davis PG, Roehr CC. High-flow nasal cannula for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. *Neonatology.* 2012; 102: 300-8.
19. Ricard JD. High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Anaesth.* 2012; 78: 836-841.
20. Ramnarayan P, Schibler A. Glass half empty or full The story of high-flow nasal cannula therapy in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2017;43: 246-9.
21. Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD. Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial. *J. Perinatol.* 2006; 26: 481-85.
22. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston M. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care.* 2011; 56: 265-70.
23. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2185-96.
24. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: A prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1780-6.
25. Wilkinson D, Andersen C, Smith K, Holberton J. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol.* 2008; 28: 42-7.

Utilización de Omega 3 como alternativa terapéutica para el Síndrome de Ojo Seco en pacientes con glaucoma

Agostina B. Andreoli(1), Eduardo F. Gómez Demmel (1), Luis I Tártara (1)

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

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue determinar los cambios producidos en la superficie ocular mediante la administración oral de ácidos grasos (Omega 3) en pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma.

Materiales y Métodos: investigación clínica no controlada, prospectiva y longitudinal realizada en pacientes con diagnóstico de glaucoma bajo tratamiento tópico antiglaucomatoso atendidos entre marzo y noviembre de 2016 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Privado de Córdoba-Argentina. A los pacientes seleccionados (n=7) se les indicó la administración de una cápsula diaria de FITO CHIA CAPS (Omega 3) de ELEA® durante dos meses y se les realizaron controles (cuatro) mensuales. A todos y cada uno de los test se le asignó un valor cuantitativo para poder realizar el análisis estadístico correspondiente. **Análisis estadístico:** Se realizó test t de Student dependiente para muestras apareada (p igual o menor a 0,05)

Resultados: Se observó una mejoría progresiva del tiempo de ruptura de la película precorneal (BUT) -en inglés tear break up time- y del test de Schirmer en los cuatro controles. En el caso de los test de fluoresceína y Rosa de Bengala se constató una mejoría marcada (p<0,05) en los primeros controles, pero cuando se retiró la medicación la curva evidenció un deterioro. Caso similar mostró el aspecto de la hiperemia conjuntival. En la prueba subjetiva (OSDI) siempre se constató mejoría progresiva.

Conclusión: el tratamiento con Omega 3 mejora considerablemente la superficie ocular, tanto objetiva como subjetivamente en pacientes tratados por glaucoma, permitiendo así disminuir el uso de tratamientos tópicos crónicos.

Palabras clave: ojo seco, glaucoma, omega 3, superficie ocular

ABSTRACT

Introduction: To determine changes in the ocular surface by the oral administration of fatty acids (Omega 3) in patients under chronic treatment of glaucoma.

Materials and Methods: not Controlled, prospective and longitudinal clinical investigation performed in patients with glaucoma under topical antiglaucomatous treatment attended between March and November of 2016 at the Ophthalmology Service of the Hospital Privado of Córdoba-Argentina; Patients selected (n = 7) were given a daily FITO CHIA CAPS (Omega 3) capsule of ELEA® for two months and were given monthly (four) controls. All tests were assigned a quantitative value to perform the corresponding statistical analysis.

Statistical analysis: We performed Student's t-test for paired samples (p ≤ 0.05)

Results: Progressive improvement of the BUT and the Schirmer test was observed in the four controls. In the case of the Fluorescein and Rose of Bengal tests, a marked improvement (p <0.05) was observed in the first controls, but when the medication was withdrawn the curve showed a deterioration. A similar case showed the appearance of the conjunctiva.

The subjective test (OSDI) was always found progressive improvement.

Conclusion: Treatment with Omega 3 significantly improves the ocular surface, both objectively and subjectively in patients treated by glaucoma, thus allowing to reduce the use of chronic topical treatments.

Key words: dry eye, glaucoma, omega 3, ocular surface

Recibido: 18/10/2017 Aceptado: 07/05/2018

CORRESPONDENCIA:

Agostina B Andreoli
Servicio de Oftalmología
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346, CP 5016
Córdoba, Argentina
Te: +54 0351 4688200
Correo electrónico: agostina_andreoli@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El glaucoma se refiere a un grupo de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica, con degeneración de las células ganglionares y pérdida del campo visual. El factor de riesgo más importante involucrado en la enfermedad es el aumento de la presión intraocular (1).

La mayoría de los pacientes afectados por esta enfermedad deben adoptar un tratamiento prolongado con gotas para reducir la presión intraocular las cuales, por sus componentes, alteran la superficie ocular. Como consecuencia no se logra una buena lubricación, lo que origina molestias oculares, problemas visuales y lesiones conjuntivo-corneales, desencadenando ojo seco (2).

El Síndrome de Ojo Seco (SOS) se define como una compleja enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular, caracterizada por síntomas de disconfort, alteraciones de la visión e inestabilidad del film lagrimal, que puede provocar daño potencial sobre la superficie ocular (3). Como terapéuticas convencionales existen lágrimas artificiales y geles lubricantes que ayudan a controlar la sequedad e irritación de los ojos.

Entre los problemas más frecuentes relacionados al uso crónico de colirios hipotensores se encuentran los asociados al pH y la osmolaridad de los mismos, además que contienen conservantes muy dañinos para la superficie ocular. Se ha difundido en la actualidad que la enfermedad de la superficie ocular es más frecuente en pacientes con tratamiento tópico para el glaucoma y que los principales factores que impactan en este tipo de enfermedades son los colirios que contienen conservantes, así como también la duración del tratamiento y la edad avanzada de los pacientes (2).

La toxicidad de medicamentos de uso tópico puede resultar en la aparición de enfermedad de la superficie ocular (ESO). El uso del tratamiento tópico del glaucoma aumenta los síntomas de ESO mayormente debido a los conservantes utilizados para reducir el riesgo de contaminación microbiana, presentes en los frascos multidosis. Esta toxicidad se ha asociado particularmente al cloruro de benzalconio (BAK), el conservante más comúnmente usado que daña las células epiteliales y agrava los síntomas de la ESO (4).

Durante más de dos décadas, un gran número de estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los conservantes, en especial el BAK, pueden causar consecuencias perjudiciales en el segmento anterior del ojo y en el trabeculado (5).

Como en el glaucoma los pacientes deben ser medicados en forma prolongada con gotas oftálmicas, sería prudente el uso de una terapia alternativa o no convencional, tratando de evitar la administración de nuevos colirios (antiinflamatorios y lubricantes), para restaurar los daños ocasionados. Dentro de las alternativas no convencionales podemos nombrar:

- Ácidos grasos Omega-3 de la dieta: estos compuestos una vez consumidos, son utilizados por las enzimas para producir prostaglandinas E3 y leucotrienos antiinflamatorios (6). Aún más importante, el ácido eicosapentaenoico, un Omega-3 de cadena larga presente en el aceite de peces, bloquea la expresión génica

de citoquinas proinflamatorias como el factor alfa de necrosis tumoral, interleuquina-1a, interleuquina-1b, enzimas degradadoras de proteoglicanos (aggrecanasas) y ciclooxigenasa (COX-2) (7). También tiene la propiedad de reducir la apoptosis y estimular la secreción lagrimal.

El objetivo de este estudio fue determinar los cambios producidos en la superficie ocular mediante la administración oral de ácidos grasos (Omega 3) en pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo no controlado, prospectivo y longitudinal. Se seleccionaron 13 ojos de 7 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de ojo seco y glaucoma bajo tratamiento antiglaucomatoso con colirios hipotensores con dos o más fármacos hipotensores y por los menos dos instilaciones diarias; que fueron atendidos entre marzo y noviembre de 2016 en el Servicio de Oftalmología del Hospital Privado de Córdoba, Argentina. Sexo indistinto, edad entre 50 y 80 años. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con cirugías oculares previas, patología corneal y/o palpebral.

A los pacientes seleccionados se les realizaron exámenes oftalmológicos previos a la administración de una cápsula diaria de FITO CHIA CAPS (Omega 3) de ELEA®; se reiteraron los mismos exámenes en forma mensual en 2 ocasiones y un cuarto control después de haber suspendido la cápsula luego de 1 mes.

Los controles consistieron en realizar los siguientes tests:

- 1) Biomicroscopía con lámpara de hendidura HUVITZ Slit Lamp Microscope HS-5000
- 2) Tiempo de ruptura de la película precorneal (BUT) (valor normal mayor a 10 segundos)
- 3) Test de Schirmer, que mide la secreción basal producida por las glándulas lagrimales accesorias (valor normal más de 10 mm de humedad en el papel de filtro en cinco minutos)
- 4) Tinción con Rosa de Bengala; compuesto que tiñe células muertas y lesiones corneales (normal es la NO tinción de la córnea)
- 5) Tinción con fluoresceína, que pone en evidencia la película lagrimal, tiñe lesiones o alteraciones anatómicas de la conjuntiva y córnea con especial énfasis en zonas con pérdida de epitelio (normal es la NO tinción de la córnea) (8).
- 6) Realización de una encuesta en la que se utilizó test de OSDI (Ocular Surface Disease Index), creado para establecer gravedad y clasificación del ojo seco según su sintomatología (9).
- 7) Se proporcionó al paciente una ficha calendario para que lleve día a día el registro de la toma de la cápsula correspondiente, evitando posibles olvidos y un mejor control de la adherencia al tratamiento.

En todas y cada una de las evaluaciones médicas se aplicó la escala de 0 a 4 correspondiendo:

0: NORMAL - 1: LEVE - 2: MODERADO - 3: SEVERO - 4: GRAVE

Se dividieron gráficamente los resultados de cada ojo en 9 cuadrantes y se realizó una media por observación \pm el error estándar. A todos los test realizados se le asignó un valor cuantitativo para poder realizar el análisis estadístico correspondiente.

En el consentimiento informado se dieron indicaciones precisas a los pacientes sobre la toma de los suplementos para evitar errores innecesarios.

Los procedimientos seguidos se conformaron con las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y de acuerdo a la Asociación Médica Mundial y a la Declaración de Helsinki.

Los datos cuantitativos se analizaron con test de Student para datos apareados. Para todos los casos se consideró una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observan los resultados obtenidos de los cuatro controles correspondientes.

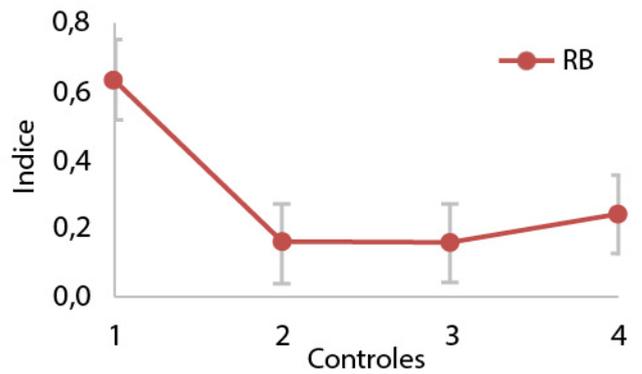
Se observó una mejoría progresiva del BUT y del test de Schir-

TABLA 1. Resumen de media y error estándar de los estudios realizados en cada uno de los controles

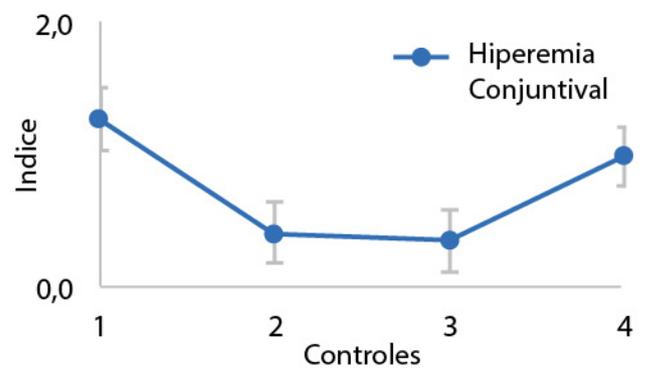
CTR.	BUT X ± EE	ROSA DE BENGALA X ± EE	TEST DE SCHIRMER X ± EE	TEST DE Fluoresceína X ± EE	HIPEREMIA CONJUNTIVAL X ± EE	OSDI X ± EE
1°	4,9 ± 0,5	0,6 ± 0,1	6 ± 0,6	0,7 ± 0,1	1,3 ± 0,4	43 ± 0,5
2°	5,6 ± 0,6	0,2 ± 0,07	6,9 ± 0,7	0,3 ± 0,4	0,4 ± 0,2	35,8 ± 0,03
3°	6,3 ± 0,4	0,2 ± 0,06	7,1 ± 0,4	0,2 ± 0,6	0,4 ± 0,2	26,9 ± 0,04
4°	7 ± 0,6	0,2 ± 0,1	7,3 ± 0,5	0,4 ± 0,1	1,0 ± 0,3	24 ± 0,1

X: media; EE: error estándar

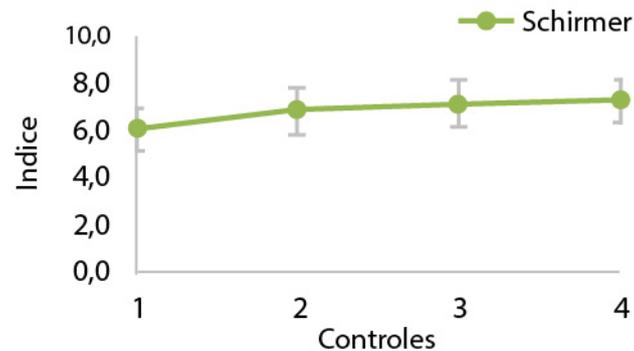
Figura 1. Media y error estándar para las variables test de Schirmer, test de Rosa de Bengala, hiperemia conjuntival y BUT



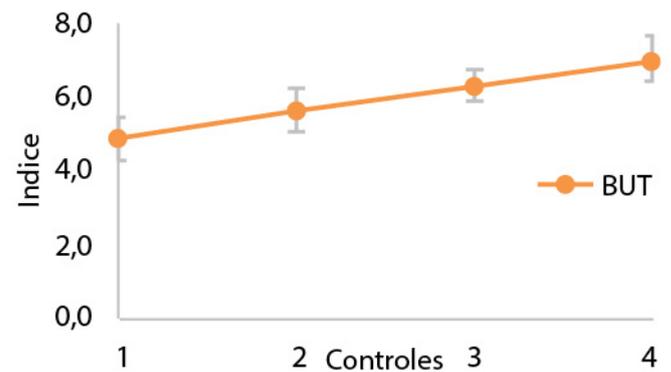
b. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para Test de ROSA de BENGALA en los 4 controles. n =13



c. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para Hiperemia Conjuntival en los 4 controles. n =13



a. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para test de Schirmer en los 4 controles n =13



d. Cada par ordenado representa la Media ± EE de los valores observados para BUT en los 4 controles. n =13

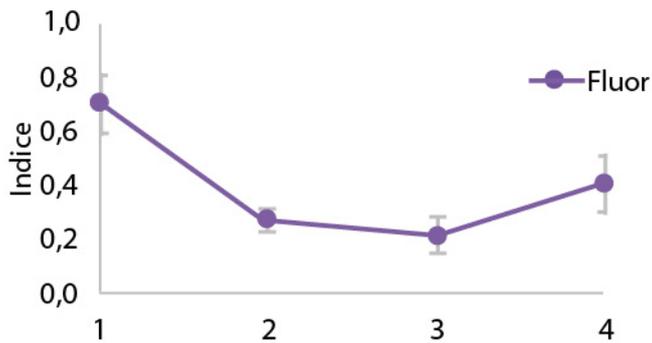
mer en los cuatro controles (Figura 1-d y Figura 1-a).

En el caso de los test de fluoresceína y Rosa de Bengala se observó una mejoría marcada ($p < 0,05$) en los primeros controles pero cuando se retiró la medicación la curva mostró un deterioro (Figura 2-a y 1-b).

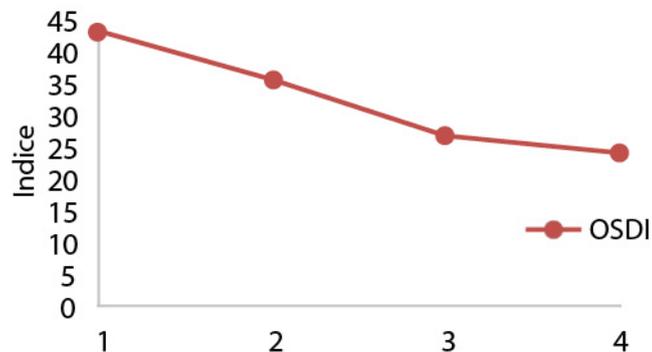
Caso similar mostró el aspecto de la conjuntiva (Figura 1-c).

En la prueba subjetiva (OSDI) siempre se constató mejoría pro

Figura 2. Gráficos de media y error estándar para las variables fluoresceína y test OSDI



a. Cada par ordenado representa la Media \pm EE de los valores observados para Test de FLUORESCENCIA en los 4 controles. n =13



b. Cada par ordenado representa la Media \pm EE de los valores observados para OSDI en los 4 controles. n =13

DISCUSIÓN

El Síndrome de Ojo Seco es una patología extremadamente frecuente en nuestro ámbito (10), y que empeora aún más en aquellos pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma. La importancia del médico oftalmólogo radica en atenuar los síntomas del ojo seco intentando disminuir al máximo el uso de nuevas gotas.

La implementación de nuevos productos que contengan elementos esenciales de la naturaleza como los ácidos grasos, nos permite lograr similares o posiblemente mejores resultados que con la terapéutica convencional, representada por las clásicas lágrimas artificiales de difundido conocimiento en la población.

Fernández-Araque y cols.(11) en su trabajo de investigación afirman que la influencia de los antioxidantes en los procesos oculares ha tomado gran relevancia en los últimos años por sus efectos en la salud visual. Los autores priorizaron la influencia de los agentes antioxidantes en general en el proceso de patologías oculares, destacando el estrés oxidativo como principal factor causal en el desarrollo de las mismas.

Tanto en investigaciones realizadas por Gatell-Tortajada (12) como por Epitropoulos y cols. (13) se seleccionaron pacientes que solo padecían SOS o glaucoma sin tener en cuenta que tuvieran las dos patologías en simultáneo. En estos estudios los pacientes fueron entrenados para ingerir 3 cápsulas por

día de la formulación nutracéutica (Brudysec $\text{\textcircled{R}}$ 1,5 g). Las variables del estudio fueron los síntomas de sequedad (sensación de cuerpo extraño, escozor, enrojecimiento, irritabilidad de los ojos, y visión borrosa). La hiperemia conjuntival, el tiempo de ruptura de la lágrima (BUT), el test de Schirmer también fueron parámetros incluidos y analizados al igual que en nuestro trabajo. En el primer estudio a las 12 semanas del inicio, cada síntoma de ojo seco fue significativamente mejorado ($p < 0,001$), y el uso de lágrimas artificiales disminuyó significativamente de 3,77 (desviación estándar [SD] = 2,08) a 3,45 (DP = 1,72) ($p < 0,01$). Además, las puntuaciones de la prueba de Schirmer y BUT aumentaron significativamente, y hubo un aumento en los pacientes que clasificaron 0-I en la escala de Oxford y una disminución de aquellos que clasificaron IV-V. También se observaron diferencias significativas en la mejoría de los síntomas de ojo seco.

Completaron el estudio de Epitropoulos y cols. 165 casos. Se compararon grupos Omega-3 (n = 54) y control (n = 51), y se observó una reducción estadísticamente significativa en la osmolaridad en el grupo que utilizó Omega-3 frente al grupo control en la semana 6 y en la semana 12. A las 12 semanas, también se observó un incremento estadísticamente significativo en los niveles de BUT.

Las puntuaciones de OSDI disminuyeron significativamente en los grupos tratados con Omega-3 frente al grupo control.

El consumo oral de ácidos grasos Omega-3 re-esterificados está asociado con un mejoramiento estadísticamente significativo en los niveles de osmolaridad lagrimal, BUT y OSDI (13).

Saini M. y cols. (14) destacan la mejoría significativa sobre la superficie ocular que produce la suplementación tanto con ácidos grasos Omega 3 como con vitaminas y otros antioxidantes en pacientes con SOS que no necesariamente padecían de glaucoma crónico.

Epitropoulos y cols. (13) coinciden con nuestra investigación en que subjetivamente todos los pacientes notan mejoría en los síntomas del SOS refiriéndonos tanto a pacientes que sólo padecen SOS como a los que además la tienen como patología asociada. Si bien en nuestro estudio el tiempo de posología de los medicamentos hipotensores a largo plazo no fue considerado como principal criterio de inclusión, en el estudio realizado por Saini M. y cols. se reclutaron únicamente pacientes bajo tratamiento crónico para glaucoma de larga data, y como resultado observaron cambios significativos entre pacientes bajo tratamiento crónico de glaucoma a diferencia de los que no seguían este tipo de tratamiento.

En su estudio Galbis-Estrada C. y cols. (15) no consideran como criterios de inclusión o exclusión la edad y el uso de medicación antiglaucomatosa, en contraste con nuestro trabajo. Sus datos indican cambios en el perfil metabólico que pueden ser modificados con suplementos orales apropiados con antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados esenciales, pero no dan cuenta sobre resultados positivos o negativos de los mismos en el SOS.

En el estudio de Gatell-Tortajada (12) a las doce semanas de comenzada la investigación, los síntomas de ojo seco fueron significativamente mejorando ($p < 0,001$), y el uso de lágrimas artificiales disminuyó notablemente. Además, las puntuaciones de la prueba de Schirmer y la de BUT aumentaron significativamente. Lo mismo sucedió en nuestra investigación en la que los resultados de las pruebas del test de Schirmer y los de BUT aumentaron significativamente ($p < 0,05$) en los pacientes incluidos en el estudio tratados exclusivamente con cápsulas de Omega 3.

En ningún estudio consultado se describieron efectos

adversos como intolerancia gástrica y/o intestinal. Coincidentemente, en nuestro trabajo de investigación tampoco hubo pacientes que refirieran efectos adversos relacionados a la ingesta oral de cápsulas de Omega 3.

Se observó mejoría significativa en la superficie ocular y en la sintomatología de los pacientes tratados con ácidos grasos Omega 3.

Es necesario llevar a cabo más ensayos clínicos para establecer de forma más precisa y concreta estas relaciones y aclarar puntos sobre la forma de contribuir, para que este tipo de suplementos sea considerado como parte fundamental de la terapéutica habitual en oftalmología.

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno para declarar

Aprobado por el Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud (CIEIS) del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

BIBLIOGRAFÍA

- García Alcolea EE, Ortiz González E. Prevención de ceguera en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. *Rev haban cienc méd.* 2009 Sep; 8(3)
- Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijoó J. Ocular Surface Disease in Patients under Topical Treatment for Glaucoma. *Eur J. Ophthalmol.* 2017 Nov 8; 27(6): 694-704.
- Aguilar AJ. Ojo seco. *Manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento.* *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(Supl 6): 69-71
- Nebbio M, Rusciano D, Pucci B, Zicari A.M., Grenga R, Pescocolido N. Treatment of glaucomatous patients by means of food supplement to reduce the ocular discomfort: a double blind randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(8): 1117-22
- Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, Tsubota K. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 181-6
- Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, Hargrove RL, Zhao G, Etherton TD. Polyunsaturated fatty acids in the food chain In the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(1): 179-88.
- McGahon BM, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Age related changes in Synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with Omega-3 Fatty acids. *Neuroscience.* 1999; 94(1): 305-14
- Bron AJ. Diagnosis of Dry Eye. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45(2): 221-226.
- AVIZOR Eye Care Solutions. Test OSDI de sequedad ocular. 2017. Disponible en: <http://www.avizor.es/ficheros/web/noticias/test-sequedad-ocular.pdf>
- Vicente-Herrero MT, Ramírez-Iñiguez de la Torre MV, Terradillos-García MJ, López González AA. Síndrome del ojo seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. *Semergen.* 2014; 40(2): 97-103.
- Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardo C, Rojo Aragüés A. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. *NutrHosp.* 2017 30; 34(2): 469-78.
- Gatell-Tortajada J. Suplementación oral con una fórmula nutracéutica que contiene ácidos grasos omega-3, vitaminas, minerales y antioxidantes en una gran serie de pacientes con síntomas de sequedad: resultados de un estudio prospectivo. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 571-8.
- Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, Holanda EJ, Gross M, Faulkner WJ, et al. Efecto de la suplementación nutricional Omega-3 oral reesterificada en ojos secos. *Córnea.* 2016; 35(9): 1185 -91.
- Saini M, Vanathi M, Dada T, Agarwal T, Dhiman R, Khokhar S. Evaluación de la superficie ocular en ojos con glaucoma crónico sobre

la terapia antiglaucomatosa prolongada. *Int J Ophthalmol.* 2017; 10(6): 931-8.

15. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Martínez-Castillo S, Morales JM, Monleón D, Zanón-Moreno V. Una aproximación al metabolismo de trastorno de los ojos secos. El papel de los suplementos orales con antioxidantes y ácidos grasos omega 3. *Mol Vis.* 2015; 21: 555-67.

Trasplante alogénico de médula ósea en pacientes pediátricos con enfermedades no malignas.

Lorena Sartori (1), Juan José García (1), Adriana Berretta (1), Carlos Hollmann (1), Pablo García (1), María Virginia García (1)

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

RESUMEN

Introducción: El Trasplante Alogénico de Médula Ósea (TMO) es una modalidad de tratamiento potencialmente curativa para pacientes con enfermedades no malignas.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la sobrevida global (SG) a los 36 meses del TMO, la frecuencia de la falla del injerto, de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica y la mortalidad relacionada al trasplante (MRT).

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se incluyeron todos los menores de 18 años con enfermedades no malignas, que recibieron un TMO en nuestra institución entre 1999 y 2016.

Resultados: Se incluyeron 25 sujetos en total, 19 con inmunodeficiencias, 7 con metabolopatías, 4 con hemoglobinopatías y 3 con anemia de Fanconi. La SG estimada a los 36 meses del trasplante fue de 58,4%. La falla del injerto ocurrió en 4 pacientes (16%), 3 de ellos fueron trasplantados a partir de un donante no relacionado. Once pacientes (44%) presentaron EICH aguda, y sólo 1 (4%) presentó EICH crónica. Sólo en 2 casos (8%) la EICH fue severa. La MRT fue del 36%. La principal causa de muerte fue la infecciosa.

Conclusión: Si bien la falla del injerto, EICH y MRT no fueron despreciables, fueron similares a reportes previos, por lo que el TMO parecería ser un opción viable para estos pacientes.

Palabras clave: trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, enfermedades no malignas, enfermedad injerto contra huésped, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Allogeneic bone marrow transplantation (BMTs) is a potentially curative treatment modality for

Recibido: 13/06/2018 Aceptado: 02/10/2018

Correspondencia:

Lorena Sartori
Servicio de Hematología y Oncología
Hospital Privado Universitario de Córdoba.
Av. Naciones Unidas 346, CP 5016
Córdoba, Argentina
Te: +54 0351 4688220
Correo electrónico: lore_sartori4@hotmail.com

patients with non-malignant diseases.

The objectives of this study were to determine the overall survival (OS) at 36 months of BMTs, the frequency of graft failure, acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) and transplant-related mortality (TRM).

Methods: A retrospective, descriptive and observational study was carried out. We included all children under 18 years old with non-malignant diseases, who received a BMTs at our institution between 1999 and 2016.

Results: Twenty-five subjects were included. Nineteen had immunodeficiencies, 7 metabolopathies, 4 hemoglobinopathies and 3 Fanconi anemia. The estimated OS at 36 months after transplantation was 58.4%. The graft failure occurred in 4 patients (16%), three of them were transplanted from an unrelated donor. Eleven patients (44%) had acute GVHD, and only 1 (4%) had chronic GVHD. Only in 2 cases (8%) was the GVHD severe. The TRM was 36%. The main cause of death was the infectious one.

Conclusions: Although the failure of the graft, GVHD and TRM were not negligible, were similar to previous reports, so BMTs would seem to be a viable option for these patients.

Key words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, nonmalignant disorders, graft vs host disease, mortality.

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TMO) es una modalidad potencialmente curativa para una variedad de trastornos no malignos que involucran falla de la médula ósea. Se ha utilizado con éxito como terapia de reemplazo para pacientes con hemoglobinopatías, anemia de Fanconi (AF), enfermedades de inmunodeficiencia (ID) y trastornos metabólicos hereditarios (TMH), (1).

Las hemoglobinopatías son enfermedades hereditarias que requieren transfusiones de glóbulos rojos de por vida para tratar la anemia causada por la eritropoyesis intramedular ineficaz y el aumento de la destrucción de glóbulos rojos en la circulación periférica.

La AF es un trastorno autosómico recesivo que pertenece al grupo de síndrome de inestabilidad cromosómica, que se caracteriza clínicamente por malformaciones congénitas, hipersensibilidad a agentes alquilantes, falla progresiva de la médula

ósea y predisposición a leucemia mieloide aguda. El TMO debe realizarse antes de que la enfermedad evolucione a síndrome mielodisplásico o a leucemia, y en aquellos pacientes que requieren demasiadas transfusiones de sangre (2).

Las ID son un grupo heterogéneo de más de 200 enfermedades congénitas causadas por defectos funcionales de los diferentes mecanismos involucrados en la respuesta inmune. Se caracterizan por una pobre respuesta a agentes infecciosos, lo que lleva a una infección recurrente y una mayor prevalencia de manifestaciones autoinmunes, alergias y trastornos linfoproliferativos. Alrededor del 60% de estas enfermedades se diagnostican durante infancia (4). En 1968 el primer trasplante de médula ósea entre hermanos con HLA idéntico se realizó con éxito en un niño con inmunodeficiencia combinada severa. Desde entonces, los trasplantes de otras fuentes y tipos de donantes se han utilizado con buenos resultados (4).

Los TMH son un grupo diverso de enfermedades derivadas de los defectos en las enzimas lisosomales o de la función peroxisomal. Las enzimas lisosómicas son hidrolíticas y se almacenan en orgánulos celulares llamados lisosomas. Los peroxisomas son orgánulos subcelulares implicados en el metabolismo de los lípidos. Estas enfermedades se caracterizan por devastadores procesos sistémicos que afectan la función neurológica y cognitiva, el crecimiento y desarrollo, y el estado cardiopulmonar. Al inicio en la infancia generalmente se acompañan de un deterioro rápido y se asocian con muerte prematura. Las recomendaciones de tratamiento se basan en su fenotipo, incluida la edad de inicio, la tasa de progresión, la gravedad de signos y síntomas clínicos, valores familiares y expectativas, y los riesgos y beneficios asociados con terapias disponibles tales como TMO (5).

El objetivo del TMO en la mayoría de las enfermedades no malignas es proporcionar un grado suficiente de injerto para permitir la mejoría a largo plazo de los síntomas resultantes de un trastorno adquirido. El grado de injerto requerido difiere dependiendo de la enfermedad en cuestión, y en ciertas condiciones, incluso un injerto completo puede no conducir a la corrección completa del fenotipo (6).

La cuidadosa selección de las condiciones pre-trasplante y el acondicionamiento pueden reducir significativamente las complicaciones relacionadas con la mortalidad temprana post trasplante, aumentar la probabilidad de que sea un injerto duradero y conducir a una mejor supervivencia.

Este estudio es una revisión de los resultados del TMO en pacientes pediátricos con enfermedades no malignas que fueron tratados en nuestro centro.

El objetivo primario fue determinar la supervivencia global (SG) a los 36 meses del TMO. Los objetivos secundarios fueron analizar la frecuencia de falla del injerto, de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la mortalidad relacionada al trasplante.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es observacional y descriptivo. La investigación fue llevada a cabo con los pacientes del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años que recibieron TMO por presentar diagnóstico de inmunodeficiencia, metabopatía, hemoglobinopatía y fallo medular congénito entre el año 1999 y el año 2016.

El rechazo primario del injerto se definió como el fracaso para establecer la reconstitución hematopoyética después del aloinjerto, mientras que la falla secundaria del injerto se definió como recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 /mL después de la recuperación inicial de neutrófilos.

La EICH, de acuerdo con criterios de consenso del NIH (National Institute of Health), se definió de forma aguda cuando ocurre hasta el día +100 post-TMO, mientras que la crónica cuando ocurre después de dicho intervalo de tiempo (7). La EICH también se clasificó de acuerdo a la severidad clínica en grados de I a IV.

La mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) se definió como la mortalidad de cualquier causa directamente relacionada con el régimen de acondicionamiento o debido al rechazo del injerto en los primeros 100 días post trasplante.

Las variables continuas se describieron como medianas (rango). La estimación de la SG se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el software estadístico StatsDirect. Al ser un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, y que por lo tanto no implicó ninguna intervención ni riesgos en los pacientes estudiados, no fue necesaria la formulación de un consentimiento informado. Se preservó la identidad y privacidad de los datos de los participantes.

RESULTADOS

Entre los años 1999 y 2016 se realizaron 25 TMO en pacientes pediátricos con enfermedades no malignas. Diecinueve sujetos (76%) eran varones y 6 (24%) niñas. La mediana de edad fue de 3 años (rango: 0-16). 11 (44%) fueron diagnosticados con ID, 7 (28%) pacientes con TMH, 4 (16%) con hemoglobinopatías y 3 (12%) con diagnóstico de AF.

De las 25 TMO, 6 (24%) fueron de donante relacionado y 19 (76%) de donante no relacionado. Las decisiones sobre el régimen de acondicionamiento, el tratamiento de profilaxis contra la EICH y las medidas de soporte se basaron en la enfermedad subyacente, el tipo de donante y la fuente de trasplante según los protocolos vigentes en la institución. Casi todos los pacientes utilizaron regímenes de acondicionamiento mieloablativos. Veinte utilizaron regímenes con busulfán. Solo un paciente con diagnóstico de inmunodeficiencia combinada severa se trasplantó sin acondicionarse.

Con respecto a la profilaxis de EICH, en 22 pacientes se indicó ciclosporina, de los cuales a 13 se les asoció metotrexate, a 3 meprednisona y el resto sin asociaciones. Dos pacientes recibieron tacrolimus. Las dosis fueron ajustadas según concentraciones séricas. Los pacientes que realizaron TMO de donante no relacionado recibieron globulina antitímocítica (ATG) como parte del condicionamiento para profilaxis de EICH.

Las fuentes de rescate utilizadas fueron: médula ósea en 14 pacientes (56%), sangre periférica en 2 (8%), y cordón umbilical en 9 (36%).

La falla del injerto ocurrió en 4 pacientes (16%), 2 de

ellos presentaron diagnóstico de ID primaria uo talasemia mayor y uno mucopolisacaridosis. Los cuatro pacientes recibieron acondicionamientos mieloablativos. Tres de ellos fueron trasplantados a partir de un donante no relacionado y uno de sangre del cordón umbilical.

Once pacientes (44%) presentaron EICH aguda, y sólo 1 (4%) crónica. Sólo en 2 casos (8%) la EICH fue severa (G III-IV).

De los 10 pacientes fallecidos, 9 ocurrieron dentro de los primeros 100 días post-trasplante. Las causas de mortalidad fueron infecciosas en 5 pacientes, EICH severa en 2 pacientes y enfermedad veno-oclusiva en 2 pacientes. La mortalidad relacionada al trasplante fue de 36%.

La SG estimada a los 36 meses del trasplante fue de 58,45% (Figura 1).

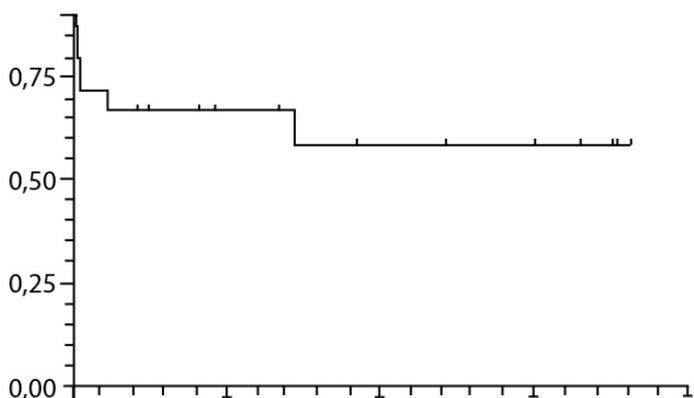


Figura 1. Supervivencia global de los pacientes con Enfermedades Hematológicas no Malignas Sometidos a TMO en el Hospital Privado Universitario de Córdoba 1999-2006 (n=25).

DISCUSION

Nuestro principal objetivo fue evaluar el resultado del TMO en pacientes con enfermedades no malignas.

A pesar de los regímenes de acondicionamiento intensivo en pacientes con trastornos hematológicos no malignos, el rechazo primario o secundario del injerto puede ocurrir. El rechazo generalmente ocurre con o sin recuperación de la médula ósea del paciente y la restauración de la enfermedad original. La tasa de falla del injerto después de TMO alogénico es estimado en general alrededor del 5%.

En el estudio publicado por Mouhab y cols (8) en Arabia Saudita, de los 541 pacientes pediátricos sometidos a TMO alogénico por trastornos no malignos, 114 de ellos desarrollaron falla del injerto (21%).

En el año 2004, Petter Svenberg y cols (9) en su trabajo donde incluyeron a 25 pacientes con trastornos no malignos (anemia aplásica severa y errores innatos metabolismo), que se sometieron a TMO alogénico de donantes no relacionados, demostraron que la incidencia acumulada de EICH agudo grado II a IV fue del 24%, mientras que la enfermedad crónica ocurrió en el 21%. Otro estudio en donde se incluyeron 13 pacientes pediátricos con trastornos no malignos sometidos a TMO de intensidad reducida, en el Children's Memorial Hospital en Chicago, Estados Unidos, entre el 2000 y 2004, la incidencia de EICH aguda gra-

do II-IV fue del 8% (10).

El análisis de EICH es difícil ya que en nuestro estudio hubo diferentes tipos de donantes y por lo tanto diferentes regímenes de profilaxis de EICH. Si bien en nuestro trabajo la incidencia de EICH aguda fue mayor, no dejan de ser valores aceptables.

Con respecto a la MRT en la publicación de David Jacobsohn y colaboradores (10), nuestros datos se comparan favorablemente con el resultado de los pacientes con diagnósticos no malignos que se sometieron a TMO en su institución, desde 1992 hasta que comenzaron a utilizarse regímenes de intensidad reducida. De 21 pacientes que recibieron terapia mieloablativa seguida de TMO (la mayoría tenía hermano emparentado o sangre del cordón umbilical no relacionada), 7 (33%) murieron por causa relacionada con el trasplante antes de los 100 días. Posteriormente se estudiaron 13 pacientes que fueron sometidos a regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida; dos pacientes (15,3%) murieron antes del día 100 post trasplante. Las causas de muerte fueron enfermedad subyacente e infección viral.

En relación a la supervivencia global, en los últimos años los trabajos publicados comparan regímenes mieloablativos con regímenes de intensidad reducida. En la publicación de Ringden y colaboradores (11) se administraron acondicionamiento a base de fludarabina (FBC) a 24 pacientes y acondicionamiento mieloablativo convencional (MC) a 33 pacientes. La mayoría de los niños presentaban enfermedad hematopoyética no maligna. La supervivencia a 5 años fue de 89 y 85% en los grupos FBC y MC, concluyendo que aunque la supervivencia fue similar, FBC es una alternativa prometedora a MC en trastornos no malignos.

CONCLUSIÓN

Aunque el número de pacientes es escaso y los datos son heterogéneos, la supervivencia global es inferior a la de otras publicaciones, pero es aceptable. Si bien la falla del injerto ocurrió en un porcentaje no despreciable de los casos, fue similar a la observada en publicaciones previas. La MRT fue comparable a los estudios realizados con pacientes que recibieron acondicionamientos mieloablativos. La principal causa de muerte fue la infecciosa. Nuestro estudio sugiere que en los pacientes con trastornos no malignos el TMO es una opción a tener en cuenta, pero se necesitan de estudios comparativos para generalizar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahmoud HK, Elhaddad AM, Fahmy OA, Samra MA, Abdelfattah RM, El-Nahass YH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant hematological disorders. *J Adv Res.* 2015; 6(3): 449-58
2. Xu L, Chen H, Chen J, Han M, Huang H, Lai Y, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 33.
3. Sullivan KM, Parkman R, Walters MC. Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease. *ASH Education Program Book* 2000;

2000: 319-38.

4. Hladun R, Badell I, González M, Martínez AM, Sánchez de Toledo J, Olivé MT, et al. Análisis de la supervivencia de los niños con inmunodeficiencias primarias que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos en España. *An Pediatr* 2015; 82: 62-7.

5. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell transplantation and Cellular Therapies*. Springer; 2012.

6. Saba N, Flaig T. Bone marrow transplantation for nonmalignant diseases. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11(2): 377-87.

7. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hovs J, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transpl* 1995; 15(6): 825-8.

8. Ayas M, Al-Jefri A, Eldali A, Al-Seraihi A, Al-Mahr M, Al-Ghoni A, et al. Outcome of Second Allogenic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Non-Malignant Hematological and Immune Deficiency Disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 289-93

9. Svenberg P, Remberger M, Svenilsson J, Mattsson J, Leblanc K, Gustafsson B, et al. Allogenic Stem Cell Transplantation for Nonmalignant Disorders Using Matched Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 877-82.

10. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, Kletzel M. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. *Lancet* 2004; 364: 156-62.

11. Ringden O, Remberger M, Svenberg P, Svahn BM, Dahllöf G, Gustafsson B, et al. Fludarabine-based disease-specific conditioning or conventional myeloablative conditioning in hematopoietic stem cell transplantation for treatment of non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 383-8.

Resección laparoscópica de GIST gástrico gigante: presentación de un caso

Santiago Reimondez (1,2), Federico Moser (1,2), Franco José Signorini (1,2), Agustina Vigilante (1), Ignacio Oscar Procikievicz (1), Lucio Ricardo Obeide (1,2)

(1) Servicio de Cirugía General, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Córdoba, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimatosos más frecuentes del tracto digestivo, localizándose en el estómago en el 50 a 70% de los casos (1). Se caracterizan por su crecimiento submucoso, su escaso potencial maligno y por su inmunohistoquímica positiva para el antígeno CD-117 (parte del receptor tirosin quinasa intrínseco) (2,3).

La incorporación de drogas como imatinib (competidor selectivo del receptor) y sus sucesores permitieron el tratamiento de tumores avanzados al momento del diagnóstico (4). Sin embargo en ausencia de metástasis peritoneales o hepáticas, la resección quirúrgica con márgenes macroscópicamente libres es la principal terapéutica con fines curativos, siendo innecesaria la linfadenectomía ya que no diseminan por esta vía (5). El principio oncológico más importante es evitar la manipulación y rotura del tumor durante el acto quirúrgico a fin de evitar la diseminación peritoneal.

Se han publicado múltiples series de casos con buenos resultados en resección laparoscópica de tumores de 2 a 5 cm de diámetro con gastrectomía atípica (6,7). Sin embargo, aún no está clara su indicación en tumores mayores a 8 cm.

Presentamos el caso de resección laparoscópica de GIST gástrico gigante con el objetivo de describir la factibilidad de la técnica quirúrgica y los resultados oncológicos a mediano plazo en un centro de referencia de cirugía esofagogástrica (8-10).

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 62 años, con antecedentes quirúrgicos de apendicectomía y colecistectomía laparoscópicas, derivado por hallazgo en tomografía de control de masa tumoral sólida de 17 cm de diámetro, de densidad heterogénea, bien circun-

cripta, con íntimo contacto con curvatura menor del estómago a nivel del antro y desplazamiento de órganos adyacentes. No se observaron imágenes compatibles con secundarismo hepático ni peritoneal (Figura 1). El laboratorio no mostró alteraciones. Se realizó una endoscopia digestiva alta que mostró una lesión submucosa sobre curvatura menor de 4 a 5 cm a nivel subcardial, sin otras lesiones mucosas. Se tomaron biopsias endoscópicas con resultado negativo. Se decidió gastrectomía subtotal con

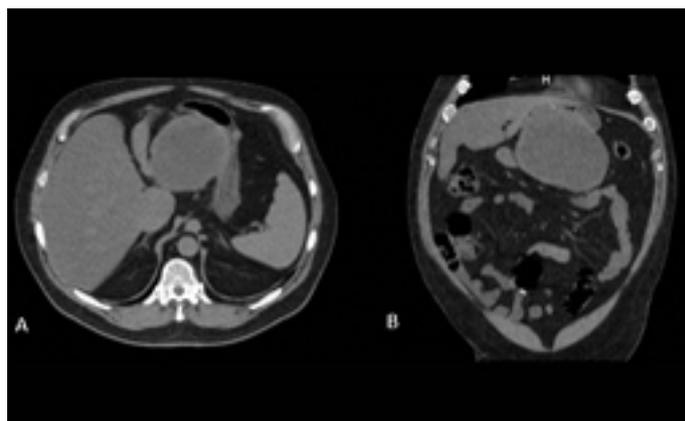


Figura 1. Tomografía computada. A corte axial. B corte coronal. Tumor de 17 cm sobre curvatura gástrica menor.

abordaje laparoscópico.

TECNICA QUIRÚRGICA Y EVOLUCIÓN

Se colocó trocar óptico de 10 mm en zona umbilical y los trocates restantes bajo visión directa para abordaje de hemiabdomen superior con separador hepático tipo Nathanson. A la exploración abdominal no se observaron signos de secundarismo hepático ni peritoneal. Se observó un tumor gástrico gigante, móvil, sobre curvatura menor y cara posterior gástrica (Figura 2).

Se descartó compromiso de otros órganos abdominales, por lo que se realizó liberación del mismo con bisturí armónico. Se efectuó sección de estómago a nivel antropilórico luego de control vascular con sutura lineal cortante y movilización completa del tumor (Figura 3) y sección de estómago hacia proximal previamente calibrado con bújia de 52 Fr. de igual manera. Se evitó en todo momento manipulación directa del tumor. Se realizó gastroyeyunostomía lateroterminal intracorpórea según técnica de Billroth-II y cierre de brechas mesentéricas.

Recibido: 13/09/2018 Aceptado: 21/11/2018

Correspondencia:

Santiago Reimondez
Servicio de Cirugía General
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346, CP 5000
Córdoba, Argentina
Tel: +54 0351 - 4688200 interno 865.
Correo electrónico: santi_rei@hotmail.com

El espécimen fue retirado bajo protección con bolsa plástica por laparotomía supraumbilical sin ruptura del mismo (Figura 4). Se reinició la ingesta oral al segundo día postoperatorio y se otorgó el alta al quinto día, sin complicaciones. Los resultados de anatomía patológica informaron tumor del estroma gastrointestinal de 17 x 15 x 13 cm con menos de 5 mitosis por 50 campos observados con inmunohistoquímica positiva para antígeno CD 117. Respecto a la clasificación de Fletcher(11) que tiene en cuenta el tamaño tumoral y el número de mitosis por campo se trató de un tumor de moderado riesgo por lo que se decidió su tratamiento con imatinib, sin signos de recidiva luego



Figura 2. Visión intraoperatoria de tumor sobre curvatura menor del estómago con desplazamiento del mismo.

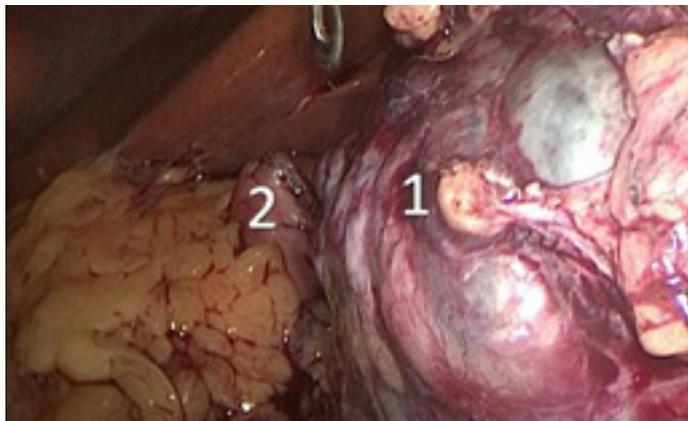


Figura 3. Visión de tumor luego de sección antropilórica y movilización completa del mismo. 1. Gran tumoración heterogénea. 2. Sección pilórica con sutura mecánica.

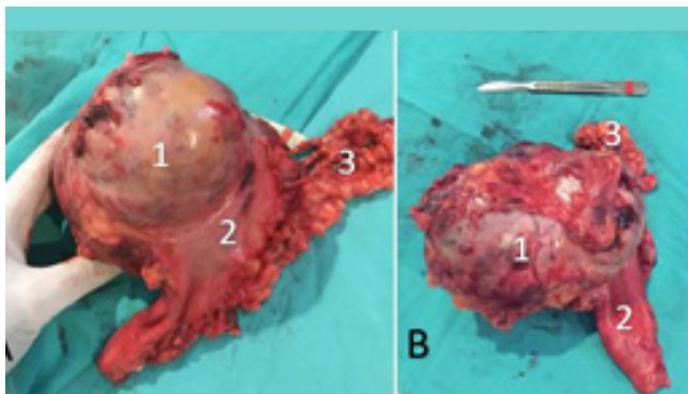


Figura 4. A y B. Pieza quirúrgica. 1 Tumor de GIST. 2 Estómago. 3 Ligamento gastrocólico.

de 2 años de seguimiento estricto.

DISCUSION

La resección de GIST gástricos con márgenes quirúrgicos apropiados, sin linfadenectomía y con estricto control de la manipulación del tumor es la técnica quirúrgica mayormente aceptada para lograr resultados oncológicos óptimos (12). Si bien la resección en cuña ha demostrado ser una técnica segura, el tipo de cirugía puede variar según el tamaño y la localización del tumor (13). Por ejemplo, tumores cercanos a la unión esofagogástrica o de gran tamaño pueden requerir de cirugías más extensas como gastrectomía subtotal o incluso total. Es por lo anterior que debido el tamaño tumoral de 17 cm y la localización en sitio de riesgo se optó el caso presentado por gastrectomía subtotal laparoscópica.

De acuerdo con la National Cancer Care Network Guideline (14) actualizada en 2010, los tumores submucosos gástricos de hasta 5 cm de diámetro con sospecha de GIST deberían ser resecados con abordaje laparoscópico y removidos con protección de bolsa plástica. Múltiples series de casos y revisiones han demostrado una seguridad oncológica comparable a la técnica abierta (15). Sin embargo, la mayoría de ellos han centrado su atención en tumores de pequeño y mediano tamaño.

Respecto a tumores de mayor tamaño, se han reportado resecciones laparoscópicas de lesiones mayores a 8 cm con buenos resultados oncológicos (13,16,17). Las principales críticas se orientan a un mayor riesgo de ruptura de tumor por la manipulación, lo que originaría el esparcimiento de células cancerígenas y la gran laparotomía requerida para la extracción del espécimen. Es por lo anterior que recientemente Chih Yang y cols. recomendaron la resección laparoscópica de tumores de hasta 8 cm y técnica abierta para aquellos de mayor tamaño (17).

En nuestro caso, logramos satisfactoriamente la resección de tumor de GIST gástrico de 17 cm de diámetro con gastrectomía subtotal con abordaje laparoscópico. Con el objetivo de evitar la ruptura del tumor se utilizó técnica de lifting (18) con tracción de pared gástrica sana hacia cefálico a fin de exponer la lesión sin manipulación directa de la misma. Al evitar de esta forma la ruptura de la cápsula del tumor se evita a su vez la diseminación de células cancerígenas hacia la cavidad abdominal. Respecto a la laparotomía requerida, la característica de consistencia blanda del tumor permitió la extracción a partir de incisión de 10 cm.

Consideramos que el abordaje laparoscópico de tumores de GIST de gran tamaño constituye una buena alternativa a la técnica convencional siempre y cuando se respeten los criterios técnicos oncológicos de seguridad. Sin embargo, más estudios comparativos son necesarios para avalar el abordaje laparoscópico en GIST de gran tamaño.

Conflicto de intereses: ninguno para declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*.

- 2002; 38 Suppl 5: S39-51.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983; 7(6): 507-19.
 3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nisigida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998; 279(5350): 577-80.
 4. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenber B, Roberts PJ, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 472-80.
 5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231(1): 51-8.
 6. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery.* 2006; 139(4): 484-92.
 7. Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Tabuse K, Mori K, Taniguchi K, et al. Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am J Surg.* 2008; 196(3): 425-9.
 8. Moser F, Marconetto M, Gorodner V, Viscido G, Piazzoni N, Maldonado P, et al. Sweet Eating Habit: Does This Affect the Results After Sleeve Gastrectomy? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016; 26(4): 270-5.
 9. Moser F, Signorini FJ, Maldonado PS, Lopez Sivilat A, Gorodner V, Viscido G, et al. Relationship Between Tobacco Use and Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2016;26(8):1777-81.
 10. Viscido G, Signorini F, Navarro L, Campazzo M, Saleg P, Gorodner V, et al. Incidental Finding of Gastrointestinal Stromal Tumors during Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Obese Patients. *Obes Surg.* 2017Aug; 27(8):2022-5.
 11. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F Lasota J, Longley BL, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 459-65.
 12. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(6): 818-24.
 13. Lee J-S, Kim J-J, Park S-M. Totally Laparoscopic Resection for a Large Gastrointestinal Stromal Tumor of Stomach. *J Gastric Cancer.* 2011; 11(4): 239-42.
 14. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 Suppl 2:S1-41.
 15. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006; 243(6): 737-8.
 16. Anania G, Dellachiesa L, Fabbri N, Scagliarini L, Ferrocci G, Pezzoli A, et al. Totally laparoscopic resection of a very large gastric GIST. *G Chir.* 2013; 34(7-8): 227-30.
 17. Hsiao C-Y, Yang C-Y, Lai I-R, Chen C-N, Lin M-T. Laparoscopic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST): intermediate follow-up results. *Surg Endosc.* 2015; 29(4) :868-73.
 18. Kiyozaki H, Saito M, Chiba H, Takata O, Rikiyama T. Laparoscopic wedge resection of the stomach for gastrointestinal stromal tumor (GIST): non-touch lesion lifting method. *Gastric Cancer.* 2014; 17(2): 337-40.

Paciente de 31 años que se presenta con diarrea y pérdida de peso

Discusión:

Diego Daino (1)

Moderador: Domingo Balderramo (2)

Anatomía Patológica: María Kurpis (3)

Resumen de historia clínica: Pablo Lemos (4)

(1) Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Privado Humana, Córdoba, Argentina

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

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

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

RESUMEN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 31 años que se presentó con diarrea y pérdida de peso. Oriunda de Río Cuarto, de profesión bióloga.

Tenía antecedente de colitis microscópica con diagnóstico en 2013: una endoscopia alta y una videocolonoscopía realizadas en ese año eran normales, con biopsia compatible con colitis microscópica. Tenía hipotiroidismo y osteoporosis. Su abuelo había tenido cáncer colorrectal. Estaba apendicectomizada, tenía alergia o intolerancia a la azatioprina. Estaba medicada con meprednisona 16 mg/día; mesalazina 3 gr/día; adalidumab 40 mg/semanales; budesonide de liberación prolongada 3 gr/día; levotiroxina 75 mcg/ días y omeprazol 40 mg/día.

La paciente tenía buen control en los meses previos a la consulta, presentando 1 a 2 deposiciones por día y calprotectina fecal menor de 50 mcg/gr. Al momento de la consulta presentaba diarrea, hasta 6 deposiciones diarias nocturnas, dolor abdominal y pérdida de peso progresiva de 1 a 2 kg.

Fue valorada en otra institución y se interpretó como un brote de su patología digestiva. Se aumentó la dosis del adalidumab a 80 mg/semanales, se mantuvo medprednisona 4 mg/día, mesalazina 3 gr/día y budesonide 9 gr/día. Además presentaba poliartritis en rodilla y tobillo izquierdo. Fue valorada por el Servicio de Reumatología por sospecha de artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y se sugirió medprednisona 8 mg/día con buena evolución. Se realizó nuevamente una endoscopia digestiva alta y una digestiva baja donde se objetiva la gastropatía congestiva y lesiones ulceradas en el colon. Se toma biopsia de dichas úlceras.

Continuó con diarrea, 6 a 7 deposiciones diarias, nocturnas, sin sangre ni pus además de fiebre de 38° que mejoraba con paracetamol. La calprotectina fecal fue normal, la proteína C reactiva fue de 2.7 mg/dl, 3.600 glóbulos blancos y plaquetas de 76.000/ml y hemoglobina de 9 gr/dl. En el pulgar izquierdo se observó lesión de aspecto inflamatorio parduzca de 10 mm de diámetro. Se inició trimetoprima-sulfametoxazol 160/800 cada 12 hs. El cultivo de dicha lesión evidenció *Staphylococcus aureus* meticilino resistente por lo que se rotó a minociclina 100 mg/12 hs.

En el examen físico se evidenció artritis en rodilla izquierda y de la articulación metatarso-falángica y en tobillos

del lado izquierdo, lesión inflamatorio en el pulgar izquierdo, distensión abdominal y dolor difuso a la palpación. No presentó visceromegalia.

DISCUSIÓN CLÍNICA

La idea es discutir cómo pensaría frente al paciente, cuáles serían mis preguntas. Una de las primeras cuestiones para poner atención es que la paciente tiene una ocupación, es bióloga. Si es bióloga hay que pensar qué tipo de trabajo realiza, por ejemplo si trabaja en un instituto de microbiología o haciendo algún tipo de actividad en el que manipule un elemento patógeno. Es una cuestión que se puede pasar por alto y quizá ahí esté la piedra angular del diagnóstico, y es sólo una pregunta.

Dentro de los antecedentes patológicos, la paciente tiene diagnóstico de colitis microscópica, que es muy poco frecuente. En forma protocolar, a todo paciente que se le realiza una colonoscopia por diarrea se le deben realizar biopsias seriadas del marco colónico, en el que el diagnóstico de colitis microscópica es un cuadro infrecuente y es raro en una paciente de 31 años. En la bibliografía sobre colitis microscópica se puede ver una curva ascendente al nivel de los 60 años, y a los 30 es casi inexistente. En una paciente con estas características sospecharía del diagnóstico, revisando el taco de la biopsia y la anatomía patológica descrita que es fundamental, es decir si es colitis colágena, si es colitis linfocítica, y como se desarrolló.

Los antecedentes también señalan osteoporosis e hipotiroidismo. La osteoporosis en una paciente de 31 años debe hacer sospechar de enfermedad mal absorbida por déficit de absorción de calcio, o porque la paciente estaba previamente tratada con corticoides u otro tipo de tratamiento que pueden hacer disminuir la masa ósea. Son otras características a tener en cuenta para este tipo de caso.

En la bibliografía la colitismicroscópica generalmente tiene como tratamiento budesonida de liberación prolongada, que es lo que recibía esta paciente. La mayoría de los pacientes presentan mejoría a las 2 a 4 semanas; es muy infrecuente que se requiera otro tipo de tratamiento y menos cirugía. Es una enfermedad que suele ser invalidante, pero no suele tener otro tipo de complicaciones. Si bien están descritas las perforaciones colónicas, generalmente pos-colonoscopía, suele ser sobre todo invalidante por la diarrea. Es una enfermedad crónica en la que no se suele utilizar habitualmente inmunosupresión, a lo sumo azatioprina, pero hay muy pocos trabajos descriptos sobre el uso de biológicos en este tipo de enfermedad. Por lo que es necesario

pensar también cual dosis anti-TNF se debe utilizar en este tipo de pacientes.

Otro dato sobre la medicación de la paciente es la indicación de adalimumab 80 mg/semanal. Habitualmente en enfermedad de Crohn y otras, utilizamos 40 mg quincenales, no semanales. Se utiliza 40 mg semanal para optimizar la dosis de tratamiento. En el esquema de inducción se emplea 160-80 dos semanas y luego 40 mg quincenalmente. En un mes y medio esta paciente recibe una inducción completa. Me parece que la dosis de adalimumab es excesiva, obviamente a mayor dosis tenemos mayor chance de ver sobre todo infecciones oportunistas. Otro dato fundamental es el peso del paciente. Si estamos utilizando 80 mg/semana en una paciente de 45 kg es mucha la inmunosupresión que puede generar.

También debemos preguntar si la paciente hizo algún tipo de screening antes de empezar con este tratamiento. Llamamos screening a estudios previos antes de iniciar los anti-TNF para descartar enfermedades infecciosas o potenciales que se puedan reactivar. Por ejemplo si tiene PPD activa o reactiva, si ha tenido contacto con tuberculosis, si tiene virus B que se pueda reactivar.

Por otra parte, ante un paciente con un cuadro de diarrea crónica es importante preguntar si tiene pujo y tenesmo, que habla a veces de enfermedad rectal. En un caso de diarrea con pujo y tenesmo se puede pensar en una proctitis ulcerativa o una infección de recto, o sospechar de enfermedad inflamatoria intestinal.

Otro aspecto importante es saber cuándo inició el tratamiento con anti-TNF. No siempre los tratamientos con anti-TNF generan inicialmente una infección oportunista a la semana. Por ejemplo para micobacterias. Un trabajo de la FDA reporta recién a las 18 semanas una primo infección o a veces una reactivación a las 4 semanas.

Del laboratorio de esta paciente llaman la atención: pancitopenia, plaquetas bajas, hemoglobina baja y glóbulos blancos bajos. Esto puede ser una patología infectológica que explica la pancitopenia. Es importante en todo paciente con diarrea crónica pedir serología para HIV, si bien esta paciente está inmunodeprimida, en general como concepto el HIV divide aguas en el tratamiento y en el diagnóstico.

También hay que solicitar anticuerpos de enfermedad celíaca. Como dijimos la paciente tenía osteoporosis, masa ósea baja, por lo que tenemos que descartar enfermedad celíaca.

Entre los antecedentes de la enfermedad actual mencionamos que la paciente tenía fiebre, con 38°, que lleva a preguntar si tiene alguna relación con los criterios de gravedad de Truelove para enfermedad inflamatoria intestinal. La fiebre puede ser de origen tumoral o por una infección por un organismo patógeno oportunista. El hecho que haya tenido fiebre es importante, a veces los pacientes tratados con anti-TNF pueden no tener fiebre.

La calprotectina fecal negativa es rara porque normalmente es positiva ante cualquier daño o noxa que haya en el colon. A veces, hasta en una erosión colónica que se ve en una colonoscopia cuando el paciente toma analgésicos, la calprotectina suele dar positiva. Por eso, toda lesión tanto tumoral como infecciosa suele tener algún grado de positividad de calprotectina.

Es mandatorio el estudio endoscópico alto y bajo como

se hizo. En el estudio alto se debe observar todo y tomar biopsia de segunda porción, primero para descartar algunas parasitosis que suelen estar ahí, obviamente para descartar atrofas y pensando que puede tener enfermedad celíaca.

En la colonoscopia es necesario un examen detallado, sobre todo en esta paciente inmunodeprimida. Las características semiológicas y la localización de las úlceras que encontramos son fundamentales. Por ejemplo, la tuberculosis se observa en la zona ileon distal y en la válvula ileocecal. También a ese nivel se puede observar la enfermedad de Crohn. Puede tener pancolitis ulcerativa, citomegalovirus (CMV). El CMV puede ser múltiple y puede presentar úlceras profundas. Puede tener virus herpes, que suele verse en forma de aftas. Depende también la zona donde se tome la biopsia. En el momento en que se está haciendo la colonoscopia hay que saber dónde se va a tomar la biopsia, porque a veces el virus herpes y el CMV están en la zona del fondo y en la zona del borde de la úlcera. También conocer las características de una úlcera de colon, si es friable, ya que puede ser un adenocarcinoma.

Son todas consideraciones al momento de hacer la endoscopia y luego decidir si se realiza PCR, inmunohistoquímica y cultivo, especialmente en este tipo de pacientes que estamos sospechando algo infectológico y obviamente atípico por el tipo de tratamiento y la dosis del tratamiento que estaba llevando.

Mis impresiones diagnósticas en este caso clínico: considero que la dosis del tratamiento es excesiva, por lo que no puedo ir más allá sin descartar primero alguna enfermedad oportunista, sobre todo por la edad de la paciente y la dosis que estaba recibiendo. En primer lugar, pero puede cambiarse el orden, puede tratarse de úlcera de colon por histoplasmosis.

No conozco el tiempo de tratamiento con anti-TNF, esto es importante porque si se trata de 20 años o 15 años, puede tratarse de un linfoma localizado un poco más arriba. Otro diagnóstico posible es la colitis por tuberculosis u otros mycoplasmas. En este caso sería muy bueno saber la localización.

En el caso del histoplasma hay pocos casos en la bibliografía, y no está tipificado el tipo de úlcera o fondo. Suelen ser úlceras grandes generalmente, pero no tienen características típicas. La tuberculosis tiene características más típicas. Las úlceras por CMV y por virus herpes también es importantes pensarlas porque les puedo dar un tratamiento. Generalmente suelen estar relacionadas con tratamiento conjunto de adalimumab y tiopurinas. En el caso de esta paciente era intolerante y por ende no recibió azatioprina.

El linfoma intestinal, como señalaba, depende del tiempo de tratamiento con adalimumab por este motivo, lo descartaría. Las úlceras idiopáticas por HIV requieren obviamente serología positiva.

Podría pensarse en adenocarcinoma de colon pero es raro en una paciente de 31 años. Tampoco es probable enfermedad inflamatoria intestinal, de Crohn, y colitis ulcerativa con una PCR negativa. Son todavía un poco más raras las úlceras de colon por Entamoeba histolytica, ya que debe haber una predisposición epidémica.

Entonces estoy pensando en una infección por histoplasma o en una infección por tuberculosis intestinal, de forma atípica.

La histoplasmosis intestinal es una enfermedad que debe sospe-

chase en todo paciente inmunodeprimido. Tiene que tener un área endémica. La paciente no proviene de un área endémica, no es un clima tan propicio para el histoplasma pero tampoco hay que descartarlo solamente por eso.

El diagnóstico lo dará la anatomía patológica. En la biopsia se observan estructuras redondeadas, intracitoplasmáticas. El tratamiento es con antifúngico como anfotericina B o itraconazol. El papel de la cirugía queda reservado solamente para las complicaciones y la verdad es que provoca verdaderas úlceras que pueden llegar a perforar el colon, por lo que muchas veces el tratamiento suele ser una colectomía. A veces el diagnóstico se da por la cirugía. En la bibliografía se reportan varios casos en el que el paciente comienza con diagnóstico de micosis atípica, una afección de las úlceras por ejemplo de colon derecho, típico de una tuberculosis, sin respuesta al tratamiento y que terminaban en cirugía. En esta instancia es cuando la anatomía patológica hacía el diagnóstico de histoplasmosis. En caso de perforación intestinal, como decía, se recomienda una resección de la zona afectada y anastomosis primaria.

En las infecciones por TBC el cuadro clínico a veces no es específico. En el 80% de los casos de la serie de una revisión la mayoría tenía relación con afecciones pulmonares. Tenía tanto afecciones colónicas como afección pulmonar. Suele estar localizado en el íleon distal o íleocecal pero sin embargo hemos visto muchos casos de colitis segmentarias. El diagnóstico se realiza con biopsia, obviamente con la coloración específica para encontrar bacilos y granulomas caseosos. En caso de duda se puede hacer una laparotomía exploratoria. El tratamiento inicial es con fármacos y el tratamiento quirúrgico solamente se emplea para complicaciones.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Recibimos un muestreo amplio formado por el siguiente material: 1) biopsia de duodeno; 2) biopsia gástrica, 3) biopsia de íleon, 4) biopsia de úlcera de colon ascendente, 5) biopsia de colon, y 6) biopsia de úlcera de colon transverso. En ese orden.

En la biopsia duodenal (n° 1) las vellosidades estaban preservadas, el infiltrado era escaso, pero llamaba la atención una gran dilatación de capilares linfáticos dentro de la vellosidad, eso es linfagiectasia. Lo encontramos en varias vellosidades. El resto estaba normal. Había escasa inflamación crónica entre las glándulas, no había aumento de linfocitos intraepiteliales ni tampoco se veían zonas de atrofia, pensando en mala absorción.

Por su parte, en la biopsia gástrica lo único que se destaca es congestión. El infiltrado es muy escaso, el estómago es prácticamente normal.

Con respecto a la biopsia de íleon (n° 3) observamos vellosidades conservadas; el infiltrado estaba dentro de los parámetros normales.

En las zonas de úlceras de colon ascendente (n° 4), se puede ver que las glándulas están separadas por la presencia de edema y de infiltrado crónico. No hay inflamación aguda ni criptitis. Tampoco se ve aumento de linfocitos a este nivel como para pensar en una colitis linfocítica o microscópica.

En la n° 5, biopsia de colon, de nuevo llama la atención el edema, con reducción de la masa glandular. Se observan po-

cas glándulas, abundante edema y escaso infiltrado. Esto indica colitis crónica inespecífica.

Luego pasamos a las úlceras de colon transverso (n° 6) donde sí tenemos la presencia de mucosa colónica en esta zona ulcerada. Aquí se observan granulomas con estructuras esferoidales con un centro y un halo claro. Se realizó la técnica de PAS que resultó positiva. Todas corresponden a *Histoplasma capsulatum*.

La conclusión diagnóstica para el muestreo es: 1) duodenitis crónica leve con linfagiectasia focal, 2) gastropatía congestiva, 3) ileítis crónica leve, 4) y 5) colitis crónica moderada inespecífica. En estos dos materiales no había presencia de histoplasma, solamente los encontramos en el material n° 6, con colitis aguda y crónica granulomatosa vinculable a etiología micótica, morfológicamente sugestiva de histoplasmosis. Luego se realizó cultivo y tipificación por microbiología.

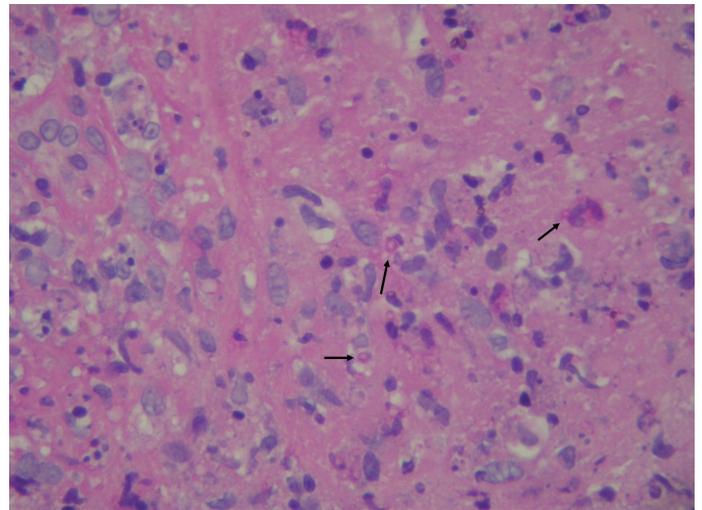


Figura 1: PAS-40X. Microesferulas PAS+ (vinculables a *Histoplasma capsulatum*)

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

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

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

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

Consentimiento informado. Los autores deberán mencionar en el apartado de Métodos que los procedimientos utilizados en los pa-

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

ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por vía electrónica (e-mail) a la dirección: experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar.

En el cuerpo del mensaje se indicará el nombre del autor principal con los siguientes datos de contacto: Institución de trabajo; teléfono/fax y dirección de correo electrónico.

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

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

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

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

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

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

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

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

Revista

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

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

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

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

Libros y otras monografías

a) Autor(es) personal(es):

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

b) Autor corporativo:

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

c) Editor, compilador, director o autor:

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

d) Capítulo de un libro:

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

e) Conferencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SECCIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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