

Marzo 2014 Volumen 34 Número 1

Editorial de despedida  
Hyon S. H.

Protocolo quirúrgico para disminuir las infecciones asociadas al implante de válvulas ventriculoperitoneales en el tratamiento de la hidrocefalia.  
Cohorte retrospectiva de 400 casos  
Ajler P., et al.

Otoesclerosis  
García Pita E., et al.

Amiloidosis como causa de polineuropatía  
Aguirre A., et al.

Colecistitis enfisematosa  
Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires

Neumatosis intestinal y portal  
Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires

Lesiones ulceradas y nodulares de disposición lineal  
Gil M. E., et al.

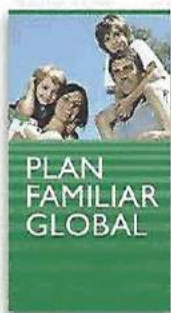
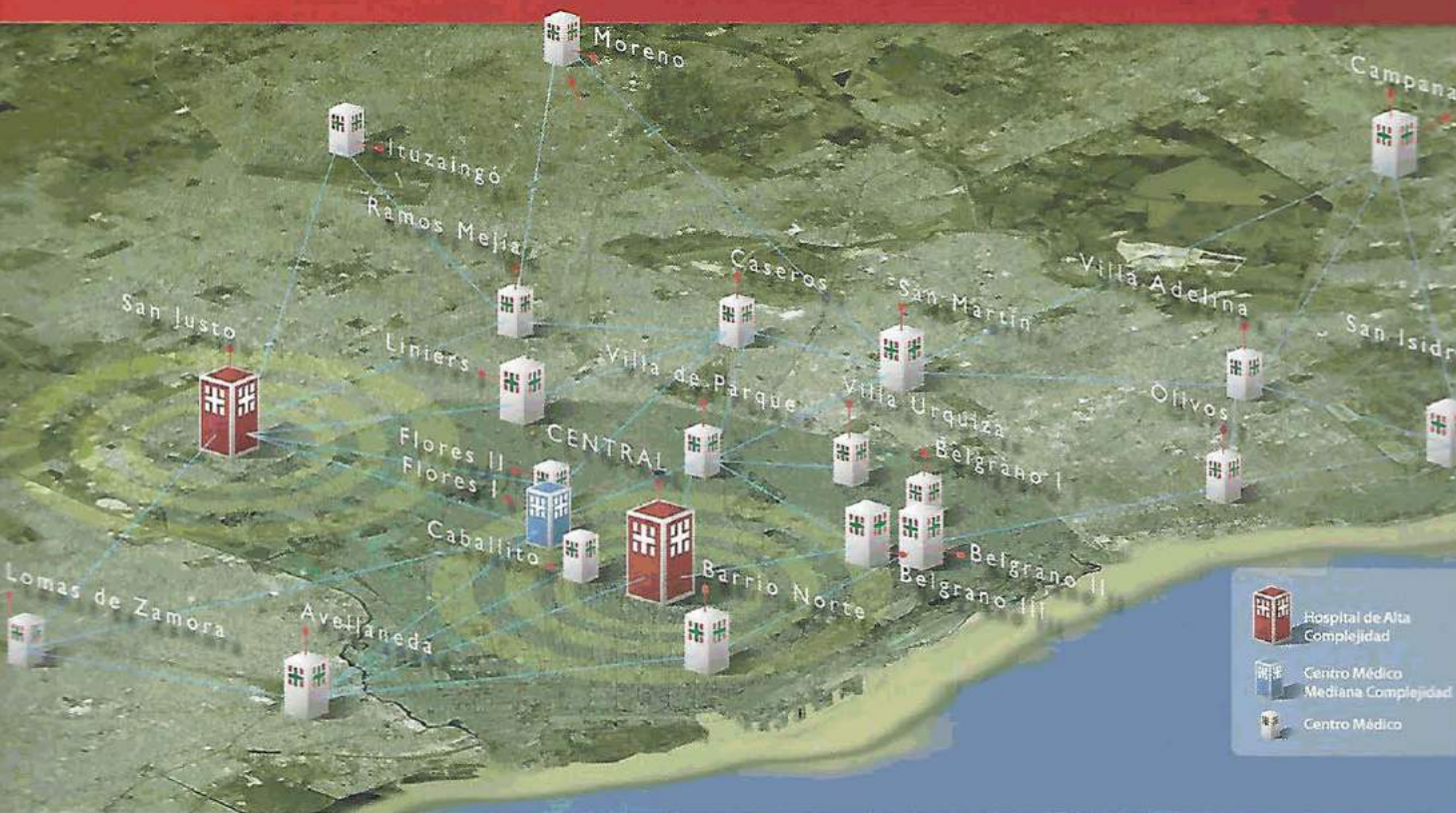
Arte y naturaleza humana XV  
Musso C. G., et al.

Metodología de la investigación avanzada: introducción al estudio de los sistemas complejos y sus aplicaciones.  
Parte VII: Estudios de interacción de genes (epistasia y aprendizaje automático)  
Costa L., et al.



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

RED DE 23 CENTROS MÉDICOS



PLAN DE SALUD

 **HOSPITAL ITALIANO**  
de Buenos Aires

0-800-777-7007

[www.hospitalitaliano.org.ar](http://www.hospitalitaliano.org.ar)



# REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

## Director

Dr. José Alfie

## Comité Editorial

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

## Consejo honorario:

Dres. Pablo F. Argibay, Enrique M. Beveraggi, Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga, Titania Pasqualini, Mario Perman, Enrique R. Soriano, Jorge Sivori

## Coordinación Editorial

Mariana Rapoport

## Corrección de textos

Prof. María Isabel Siracusa

## Editor responsable

Publicación trimestral del Departamento de Docencia e Investigación y del Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Tte. Juan D. Perón 4190 | 1° piso | Escalera J | C1199ABB | C.A.B.A. | Argentina  
URL: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/> | E-mail: [revista@hospitalitaliano.org.ar](mailto:revista@hospitalitaliano.org.ar)  
Facebook: [RevistadelHIBA](https://www.facebook.com/RevistadelHIBA) - Tel. 54-11-4959-0200 int. 9293 | Fax. 54-11-4959-0383

## Imagen de tapa

Uno de los tres alfarrelieves que componen la obra artística de Rómulo del Globo, ubicados en la fachada de la ex-entrada principal del Hospital Italiano de Buenos Aires, sobre Gascón 450 (fotografía de S. H. Hyon).

## Sociedad Italiana de beneficencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2013/2014

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

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

## Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Atilio Míguez  
Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara

Vice-Director Médico de Gestión Operativa: Dr. Juan Carlos Tejerizo  
Vice-Director Médico de Planeamiento Estratégico:

Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós  
Vice-Director Médico de Plan de Salud: Dr. Marcelo Marchetti  
Vice-Director Médico Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca: Dr. Esteban Langlois

Directores Honorarios: Dres. Francisco Loyúdice†, Enrique M. Beveraggi, Jorge Sivori, Héctor Marchitelli

## Departamento de Docencia e Investigación

Jefe: Dr. Marcelo F. Figari  
Subjefe: Dr. Diego Faingold  
Coordinador Área Docente: Lic. Fabiana I. Rebolras  
Coordinador Área de Investigación: Dr. Luis J. Catoggio

## Instituto Universitario Escuela de Medicina

Rector: Dr. Osvaldo A. Blanco  
Rector Honorario: Dr. Enrique M. Beveraggi  
Secretaría Académica: Dra. Elsa Mercedes Nucifora

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

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

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

Tirada: 2000 ejemplares  
ISSN 1669-2578  
ISSN-L 2314-3312

Edición realizada por Estudio Sigma S.R.L.  
J. E. Uriburu 1252 - 8° F - Buenos Aires  
Tel.: 4824-9431 / 4821-2702  
E-mail: [estsigma@gmail.com](mailto:estsigma@gmail.com)  
[www.estudiosigma.com.ar](http://www.estudiosigma.com.ar)



MARZO 2014  
VOL. 34 N° 1

SUMARIO | SUMMARY

---

- EDITORIAL | EDITORIAL
- 3 **Editorial de despedida**  
**Farewell editorial**  
Hyon S. H.
- ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE
- 5 **Protocolo quirúrgico para disminuir las infecciones asociadas al implante de válvulas ventriculoperitoneales en el tratamiento de la hidrocefalia**  
**Cohorte retrospectiva de 400 casos. Reduction of surgical infections associated with ventriculoperitoneal shunt, a new protocol. Retrospective cohort of 400 cases**  
Ajler P. et al.
- ARTÍCULO DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLE
- 11 **Otosclerosis**  
**Otosclerosis**  
García Pita E., et al.
- CASO CLÍNICO | CLINICAL CASE
- 15 **Amiloidosis como causa de polineuropatía**  
**Amyloid neuropathy**  
Aguirre A., et al.
- MEDICINA INTERNA EN IMÁGENES | INTERNAL MEDICINE IMAGES
- 17 **Colecistitis enfisematosa**  
**Emphysematous cholecistitis**  
Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires
- Neumatosis intestinal y portal**  
**Pneumatosis intestinalis and portal pneumatosis**  
Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires
- ICONOGRAFÍA DERMATOLÓGICA | ICONOGRAPHY DERMATOLOGIC
- 21 **Lesiones ulceradas y nodulares de disposición lineal**  
**Ulcers and nodular lesions linearly disposed**  
Gil M. E., et al.
- HUMANIDADES | HUMANITIES
- 25 **Arte y naturaleza humana XV**  
**Art and human nature XV**  
Musso C. G., et al.
- DESDE EL ICBME | FROM THE ICBME
- 27 **Metodología de la investigación avanzada: introducción al estudio de los sistemas complejos y sus aplicaciones. Parte VII: Estudios de interacción de genes (epistasia y aprendizaje automático)**  
**Advanced research methodology: introduction to the study of complex systems and its applications. Part VII: Studies on gene interaction (epistasis and machine learning)**  
Costa L., et al.
- 31 **Reglamento general de presentación de artículos**  
**General guidelines for articles submission**



## Editorial de despedida

Las revistas médicas existen porque constituyen la forma más fiable de comunicar, en forma periódica, nuevos conocimientos en medicina, así como de actualizar y reforzar los ya adquiridos, en un contexto de educación médica continua. Por convención, se acepta que de la interacción entre el *autor*, el *editor* y el *revisor* resultará un artículo que, una vez publicado, podrá servir de nueva fuente de información para el *lector*, quien será, en última instancia, el verdadero juez de esa información y quien decidirá cómo y cuándo aplicarla en su práctica profesional.

Para que la *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires* existiera debieron darse, allá por 1981, una serie de condiciones virtuosas que involucraron a las autoridades de la Dirección, al Departamento de Docencia e Investigación y a un grupo de profesionales del Hospital, que participaron en su Comité Editorial. Este Hospital que día a día parece reafirmar su capacidad inagotable de generar talentos y voluntades. En los años recientes, la incorporación del Instituto Universitario como coeditor responsable ha venido a completar la identidad de la Revista como una publicación de claro compromiso académico universitario.

Sus diferentes Secciones incluyen artículos de carácter clínico (Artículo Original, Revisión, Caso Clínico e Iconografía Dermatológica), pero también trabajos de Humanidades (Educación Médica, Reseña Histórica y Bioética) y de investigación (Actualización y Avances en Investigación y Desde el ICBME). Todo esto no hace más que poner en evidencia solo una pequeña parte de la ingente producción científica del Hospital, que permanentemente revalida sus objetivos fundacionales de asistencia, docencia e investigación.

La Revista se financia por el aporte mayoritario de la Dirección Médica y el Departamento de Docencia e Investigación. También participan dos únicos anunciantes: Plan de Salud y Mevaterapia.

El respaldo económico institucional permitió que el Comité se enfocara en el trabajo netamente editorial. Así, cumpliendo estrictamente con los procesos de calidad establecidos, se logró la publicación de cuatro números anuales, con regularidad y puntualidad. Para la corrección ortográfica y de estilo se contrató a una correctora profesional, la Prof. María Isabel Siracusa. Se rediseñaron las tapas y el interior, y se creó el logo de la Revista, que representa a la diosa Hygea, con la intención de darle una identidad visual a nuestra publicación. Para asegurar la calidad de los contenidos, todos los artículos se envían a revisión por pares, y en una buena proporción de ocasiones, a jueces externos al Hospital Italiano. Esta misma iniciativa, que indudablemente enriquece la diversidad de opiniones, se extendió también a aumentar el porcentaje de manuscritos de autores externos. Asimismo, se incorporaron miembros nacionales e internacionales al Comité Editorial, de modo que en la actualidad más del 60% del cuerpo editorial está conformado por profesionales que no pertenecen al Hospital Italiano.

De acuerdo con la celeridad que requieren algunas comunicaciones científicas, la Revista inició la publicación en línea de artículos en avance, previa a su aparición en formato papel.

Para mejorar la accesibilidad a nuestros artículos, en particular proyectando futuras indizaciones, se inició la traducción de los títulos, los resúmenes y algunos trabajos al inglés, que realiza el Departamento de Idiomas del Instituto Universitario. En este mismo sentido, la Revista ingresó en el PPCT (Portal de Publicaciones Científicas y Técnicas) del Caicyt-Conicet. Asimismo, tuvo una primera evaluación para ingresar en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas, que administra el Conicet, lo cual permitirá indizar también en Scielo (Scientific Electronic Library Online) como instancias previas a indizaciones de mayor nivel.

La Revista cumplió 30 años de edición ininterrumpida en 2011. Por su Comité Editorial han pasado decenas de profesionales del Hospital. Es obvio, entonces, que la Revista trasciende a las personas, y así debe ser. Quisiera sin embargo, en este editorial de despedida como Director, agradecer a quienes fueron mis compañeros de labor.

Cuando fui incorporado al Comité en 1998, estaba como Director Carlos Fustiñana y eran sus miembros Norma Hernández, Pepe Lastiri, Charito Revello, Eduardo San Román, Bobby Schargrodsky y Mario Sebastiani. Huelga mencionar que de ellos no solo aprendí las diferentes instancias de cómo se hace una revista científica, sino que en cada reunión disfruté de anécdotas médicas, comentarios de libros, películas, chistes e historias de todo tipo.

Entre 2004 y 2013, período en el que estuve a cargo de la dirección, formaron parte del Comité Horacio Aiello, José Alfie, Peto Alonso, Silvia Carrió, Eduardo Durante, Paula Enz, Marcelo Figari, Carlos Fustiñana, Virginia Garrote, Pablo Knoblovits, Roberto Lambertini, Carlos Musso, Rosina Pace, Lisandro Paganini, Charito Revello, Esteban Rubinstein y Eduardo San Román. La mayoría de ellos continúa como miembro en la actualidad. Cada uno, con sus cualidades únicas como profesionales, editores y seres humanos, han hecho de la actividad editorial un lugar de creativo trabajo, pero también de gran placer intelectual.

Una mención aparte merece Mariana Rapoport, coordinadora editorial, quien ha tenido que lidiar con los autores, los revisores, la imprenta, el diseño, las galeras, los tiempos siempre escasos y, por si fuera poco, con nosotros mismos, los miembros del Comité. Gracias a su impecable profesionalismo, su eficaz organización y su don de empatía, siempre logró que los diferentes números de la Revista fueran una realidad.

No me queda, entonces, más que agradecer a las autoridades del Departamento de Docencia e Investigación, del Instituto Universitario y de la Dirección Médica la confianza, el respaldo y la plena libertad intelectual con las que me permitieron trabajar durante todos estos años.

Espero que el nuevo Director, el Dr. José Alfie, disfrute tanto como yo de la excitante tarea de editor científico.

**Dr. Sung Ho Hyon**

Exdirector

Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires

# Protocolo quirúrgico para disminuir las infecciones asociadas al implante de válvulas ventriculoperitoneales en el tratamiento de la hidrocefalia

## Cohorte retrospectiva de 400 casos

Pablo Ajler y Ezequiel Goldschmidt

### RESUMEN

La hidrocefalia es una de las patologías más frecuentes en la práctica neuroquirúrgica. Su prevalencia en la infancia es de 0.5 a 1 caso cada 1000 niños. La disfunción e infección de los sistemas de derivación son las complicaciones más frecuentes en el tratamiento de esta patología con consecuencias muchas veces devastadoras. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la aplicación de un nuevo protocolo quirúrgico con el objeto de disminuir las infecciones asociadas a la colocación de una válvula ventriculoperitoneal. Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva; el porcentaje de pacientes con una válvula de derivación por hidrocefalia e infectados fue comparado en dos series consecutivas: la primera (grupo 1) del año 1996 a 2001 previa a la introducción de un protocolo quirúrgico con el objeto de disminuir las complicaciones infecciosas asociadas a la colocación de una válvula ventriculoperitoneal, y la segunda (grupo 2) del año 2001 a 2006 posterior a su aplicación. Ambos grupos fueron comparables en sus características demográficas, etiología de la hidrocefalia, tipo de válvula utilizada e instancia de la cirugía (urgente o programada). La incidencia de infecciones fue del 13.5% en el grupo A *versus* 3.5% en el grupo B ( $p < 0.001$ ) con un cociente de proporciones (*Odds ratio*) de 0.23 (IC 95% 0.09-0.54). La incorporación de una combinación de medidas preventivas intraoperatorias como el uso de yodopovidona, la no fijación de la válvula, la tunelización desde proximal, entre otras, resultaron extremadamente eficaces para reducir la infección de las válvulas ventriculoperitoneales.

**Palabras clave:** hidrocefalia, válvula ventriculoperitoneal, infección.

### REDUCTION OF SURGICAL INFECTIONS ASSOCIATED WITH VENTRICULOPERITONEAL SHUNT, A NEW PROTOCOL

#### RETROSPECTIVE COHORT OF 400 CASES

#### ABSTRACT

Hydrocephalus is one of the most common diseases in neurosurgical practice with a prevalence in children of 0.5-1/1000 newborns. Shunt dysfunction and infection are the most common complications in the treatment of this disease and strongly affect the neurological outcome. The aim of this study is to assess if the implementation of a new surgical protocol can reduce infections associated with the placement of a ventriculoperitoneal shunt. This is a retrospective cohort study intended to analyze if the application of a new surgical protocol can lower the infection rates in these patients. Infection incidence rate in group A (patients treated before the application of the protocol) were compared with the incidence rate in group B (patients treated after the protocol was applied). The two groups were not statistically different regarding base line characteristics. The incidence in group A was 13.5% (CI95%) compared with 3.5% (CI 95%) in group B,  $p < 0.05$ . (IC 95% 0.09-0.54). The instauration of a group of measures applied at the surgery can deeply influence the outcome of the ventriculoperitoneal shunts.

**Key words:** hydrocephalus, ventriculoperitoneal shunt, infection.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(1): 5-10.

### INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia es una de las patologías más frecuentes en la práctica neuroquirúrgica. Su prevalencia en la infancia es de 0.5 a 1 caso cada 1000 niños.<sup>1,2</sup> En la población adulta su diagnóstico no es tan frecuente y su incidencia

es de aproximadamente 3.4 casos cada 100 000 adultos.<sup>3</sup> A partir del desarrollo de sistemas de derivación entre los años 1940 y 1950, la morbimortalidad asociada a esta patología ha caído notablemente de 50% a 5-10%,<sup>4,5</sup> y muchos de los pacientes tratados pueden desarrollar una vida completamente normal.

Sin embargo, la disfunción e infección de los sistemas de derivación son las complicaciones más frecuentes, con consecuencias muchas veces devastadoras.

Enviado 18/01/14

Aceptado 31/03/14

Servicio de Neurocirugía, Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Correspondencia: pablo.ajler@hospitalitaliano.org.ar

Estos pacientes, que requieren mayor estadía hospitalaria, múltiples procedimientos y terapéutica antibiótica, generan un gran impacto en el sistema de salud que podría ser prevenido. Lo que es aún peor: las complicaciones mencionadas provocan una alta morbimortalidad con secuelas definitivas en muchos de ellos.<sup>6</sup>

El objetivo del presente trabajo es estudiar la aplicación de un nuevo protocolo quirúrgico con el objeto de disminuir las infecciones asociadas a la colocación de una válvula ventriculoperitoneal.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva; el porcentaje de pacientes con una válvula de derivación por hidrocefalia e infectados será comparado en dos series consecutivas: la primera (grupo 1) del año 1996 a 2001 previa a la introducción de un protocolo quirúrgico nuevo con el objeto de disminuir el porcentaje de infecciones asociadas a la colocación de una válvula ventriculoperitoneal, y la segunda (grupo 2) del año 2001 a 2006 posterior a su aplicación.

Se incluyeron pacientes con hidrocefalia de cualquier etiología diagnosticada por tomografía computarizada (TC) de encéfalo, resonancia magnética (RM) de encéfalo y ultrasonografía transfontanelar, a los que se les colocó una derivación ventriculoperitoneal en el Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde, con un seguimiento posoperatorio de 6 meses en el período 1996-2006.

### Criterios de exclusión

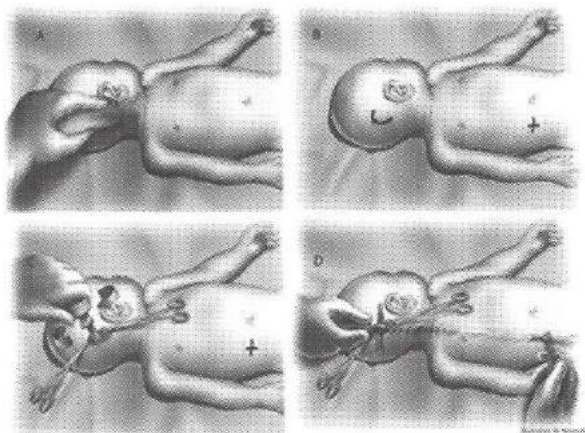
- Fallecimiento del paciente por otra patología.
- Infección del líquido cefalorraquídeo al momento del implante (físicoquímico y cultivo tomado en la cirugía). Se consideró infectado a un paciente cuando cumplió con uno o más de los criterios expresados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Valores necesarios en el líquido cefalorraquídeo para considerar infección del sistema

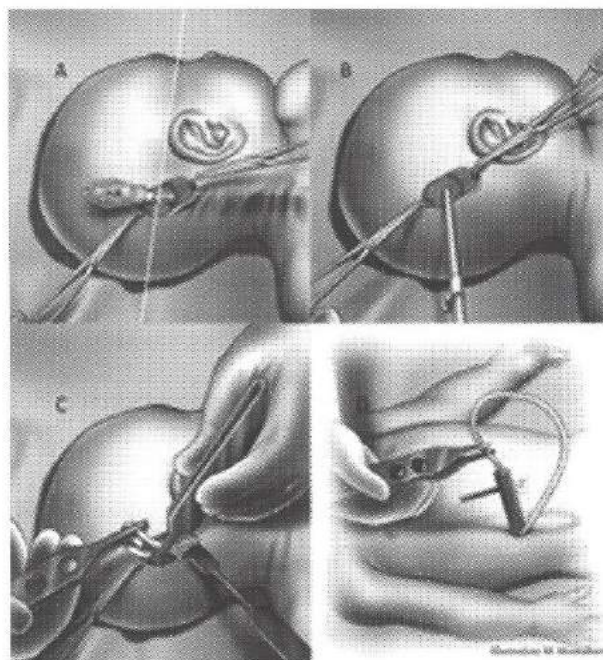
- |    |                                                                                                                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| a. | cultivo positivo de LCR (líquido cefalorraquídeo) de válvulas en pacientes con presentación clínica de meningitis bacteriana aguda o signos o síntomas de disfunción |
| b. | Por lo menos uno de los siguientes parámetros de inflamación bacteriana de LCR                                                                                       |
| 1. | Número de leucocitos mayor de $0.25 \times 10^9$ por litro con predominio PMN                                                                                        |
| 2. | Concentración de lactato en LCR mayor de 3.5 mmol por litro                                                                                                          |
| 3. | Relación glucosa LCR/suero menor de 0.4                                                                                                                              |
| 4. | Valor absoluto de glucosa en LCR menor de 2.5 mmol por litro                                                                                                         |

### Pasos técnicos de la cirugía (grupo 2, Figs.1 y 2)

1. Lavado con yodopovidona del territorio quirúrgico en tres oportunidades.



**Figura 1.** Descripción de la técnica quirúrgica. **A.** Técnica de lavado con jabón de yodopovidona previo a la colocación de campos. **B.** Pueden observarse en la ilustración los sitios donde realizar las incisiones. **C.** Orificio de craneotomía con trépano manual. **D.** Se observa la introducción del pasador de proximal a distal y la introducción del catéter distal con técnica estéril en sentido contrario.



**Figura 2.** Descripción de la técnica quirúrgica. **A.** Puede observarse el catéter distal ya unido a la válvula; este es uno de los puntos en donde debe fijarse el catéter con una ligadura, evitando tocar la sutura. **B.** Colocación del catéter ventricular: con pinza de mano, el sistema valvular es colocado debajo del bolsillo cutáneo. **C.** Conexión del catéter ventricular a la válvula. **D.** Se ha introducido un trocar en la cavidad abdominal a través del cual se coloca el catéter distal a la cavidad peritoneal.



2. Colocación de campos quirúrgicos con técnica estéril y *steri drape* impregnado en yodoformo (3MTM IobanTM 2 Antimicrobial Incise Drapes EZ®).
  3. Incisión pequeña parietal posterior en forma de una herradura pequeña con estricto control de hemostasia.
  4. Realización del bolsillo cutáneo en donde se va a alojar el sistema.
  5. Orificio de trépano en la región de entrada del catéter.
  6. Colocación del tunelizador desde dentro del bolsillo cutáneo hasta la región paraumbilical.
  7. Apertura de la válvula y sus catéteres; se coloca válvula en solución fisiológica (no debe ser manipulada).
  8. Se introduce un catéter distal de distal a proximal, se conecta a través del tunelizador y se cubre el remanente para evitar la adhesión de bacterias (no manipular el catéter sino utilizar pinzas).
  9. Se conecta el catéter distal a la válvula y se fija con una ligadura, dejando el nudo hacia el lado craneal. Se coloca la válvula en el bolsillo.
  10. Coagulación y apertura dural; se coloca un catéter ventricular, se corta y conecta al sistema fijándolo con ligadura. No debe manipularse.
  11. Colocación del catéter distal mediante trocar a la cavidad peritoneal.
  12. Cierre de ambas incisiones.
- Durante toda la cirugía se realizan lavados con solución de yodopovidona.

Tabla 2

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Edad</b>		
Recién nacidos	148	37.0
Lactantes	212	53.0
1-4 años	25	6.3
Mayores de 5 años	15	3.8
<b>Etiología</b>		
MMC	176	44.0
Estenosis acueductal	122	30.5
Posmeningitis	52	13.0
Poshemorrágica	32	8.0
Tumoral	18	4.5
<b>Tipo de válvula</b>		
Ventriculoperitoneal	375	93.8
Ventriculoatrial	25	6.3
<b>Urgencia</b>		
No	350	87.5
Sí	50	12.5

## RESULTADOS

De acuerdo con criterios de inclusión y exclusión se analizaron las historias clínicas de 400 pacientes, el 50% (200) perteneció al grupo A (previo a la instalación de las medidas antiinfecciosas descriptas) y los restantes 200 pacientes al grupo B (posterior a las medidas).

Los parámetros demográficos, la etiología de la hidrocefalia, el tipo de válvula que se colocó y el tipo de instancia de la cirugía (urgente o programada) se describen en la tabla 2. Con el fin de determinar diferencias en las características basales de ambas poblaciones, se compararon ambos grupos para determinar si existían entre ellos diferencias en cuanto a la distribución de edad, etiología, tipo de válvula y tipo de cirugía. En ningún caso se encontraron diferencias significativas (Tabla 3).

La incidencia en el grupo A fue del 13,5% en comparación con el 3,5% del grupo B. El análisis muestra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p$  menor de 0.001) con un cociente de proporciones (*Odds ratio*) de 0.23 (IC 95% 0.09-0.54). Siendo las características basales comparables, la diferencia se debe –con una altísima probabilidad– a la introducción de medidas preventivas de infecciones. De hecho, el 79,4% de los pacientes infectados pertenecen al primer grupo. En el segundo grupo (B), solo el 3.5% presentaron infecciones. Los 7 pacientes infectados en el grupo B fueron cirugías

Tabla 3. Comparación entre ambos grupos de las características de base. Las variables se expresan como "frecuencia (porcentaje)"

	Grupo A	Grupo B	p
<b>Edad</b>			
Recién nacidos	71 (35.5)	77 (38.5)	0.751
Lactantes	106 (53)	106 (53)	0.751
1-4 años	14 (7)	11 (5.5)	0.751
Mayores de 5 años	9 (4.5)	6 (3)	0.751
<b>Etiología</b>			
MMC	87 (43.5)	89 (44.5)	0.538
Estenosis acueductal	5 (31)	60 (30)	0.538
Posmeningitis	26 (13)	26 (13)	0.538
Poshemorrágica	19 (9.5)	13 (6.5)	0.538
Tumoral	6 (3)	12 (6)	0.538
<b>Tipo de válvula</b>			
Ventriculoperitoneal	188 (94)	187 (93.5)	1
Ventriculoatrial	12 (6)	13 (6.5)	1
<b>Urgencia</b>			
No	174 (87)	176 (88)	0.88
Sí	26 (13)	24 (12)	0.88

**Tabla 4.** Incidencia de las infecciones asociadas a colocación de derivaciones de acuerdo con el grupo. "% del grupo" indica qué proporción de cada grupo tiene o no infección; en cambio "% de infecciones" indica qué proporción de los pacientes infectados o no representa cada grupo.

	Infectados	No infectados
<b>Grupo A</b>		
Frecuencia	27	173
% del grupo	13.5	86.5
% de las infecciones	47.3	79.4
<b>Grupo B</b>		
Frecuencia	7	193
% del grupo	3.5	96.5
% de las infecciones	20.6	52.7

de urgencia, las que presentan per se un riesgo aumentado en ambos grupos (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

Un análisis detallado de diferentes aspectos de la cirugía permitió desarrollar un protocolo estricto con el objetivo de disminuir las infecciones; se trata de un nuevo protocolo que fue aplicado desde el año 2001 con la consiguiente disminución significativa de las infecciones. Cabe aclarar que no existieron cambios mayores en cuanto a la política de cuidado de infecciones generales del hospital entre los períodos 1996-2001 y 2001-2006. Previamente a la aplicación de un protocolo estricto en el año 2001 existía una gran variación interpersonal en el implante de las válvulas; esto se debía al hecho de que los integrantes del equipo médico quirúrgico provenían de diferentes escuelas de formación. De acuerdo con estudios que contaron con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud, el uso de una lista de chequeo antes y durante la cirugía ha demostrado reducir de manera importante la morbilidad.<sup>7</sup>

Es claro que un método estandarizado puede provocar cambios drásticos en las complicaciones infecciosas asociadas a cualquier procedimiento; de hecho, un estudio llevado adelante en Estados Unidos por la Asociación Nacional de Hospitales Pediátricos demostró una reducción importante en el porcentaje de complicaciones en la colocación y extracción de vías centrales utilizando un conjunto de medidas protocolizadas.<sup>8</sup>

Una serie de factores determinan el desarrollo de las infecciones. La etiología de la hidrocefalia, la edad del paciente y su estado nutricional son factores no modificables, por lo que nos centraremos en el análisis de los factores que sí podemos cambiar y sobre la evidencia de estos en la literatura.<sup>9</sup>

### Tiempo quirúrgico

El tiempo quirúrgico es uno de los principales factores de riesgo de infección del sitio quirúrgico<sup>10</sup> y depende en

gran medida de la experiencia del cirujano y de la técnica utilizada.

Resultan de importancia algunos cambios en la técnica que hemos implementado para acelerar el procedimiento: el uso de un trocar a nivel peritoneal es, sin duda, el paso más importante en este aspecto, ya que evita la disección del tejido celular subcutáneo y los planos musculares. En una población mayoritariamente neonatal, el uso del trocar puede generalizarse, pues solo se realiza una incisión en la piel y se introduce el trocar y a través de él colocamos el catéter peritoneal. Esto reduce sensiblemente el tiempo operatorio.

La utilización de puntos de sutura para fijar la válvula, algo innecesario desde nuestro punto de vista, también prolonga el procedimiento.

Otro aspecto importante que contribuye a la disminución del tiempo quirúrgico es la tunelización del catéter distal desde el bolsillo donde va alojada la válvula (craneal) hacia caudal. Esto evita tener que agrandar el bolsillo, disminuyendo el tiempo quirúrgico. Muchos centros tunelizan el catéter distal desde distal a proximal y por la vía submuscular.

### El antiséptico intraoperatorio y su impacto

La utilización de yodopovidona es habitual en la limpieza prequirúrgica y antes de la colocación de campos quirúrgicos; sin embargo, su uso durante la cirugía no está estandarizado, a pesar de que muchos trabajos científicos concluyen que determina un descenso del porcentaje de infecciones.

De hecho, un metanálisis reciente de Fournel<sup>11</sup> demuestra, sobre un total de 24 trabajos aleatorizados y controlados, que el uso de yodopovidona intraoperatoria disminuiría las infecciones del sitio quirúrgico. Por lo tanto, existe evidencia en la literatura que apoya su utilización. En el grupo B de pacientes comenzamos a emplearla con el objeto de hacer descender el número de infecciones. Se utilizó una solución de yodopovidona (10 g cada 100 ml) durante el acto operatorio en el 100% de los casos, topicando los tejidos en forma continua.

### Uso de suturas y su aplicación en la técnica

Las suturas tendrían un papel en el desarrollo de infecciones. De hecho, algunas empresas fabricantes han desarrollado productos impregnados con antibióticos con el objeto de reducir el porcentaje de infecciones. Si bien algunos trabajos publicados acerca de suturas con antibióticos especialmente en el implante de válvulas han demostrado utilidad,<sup>12</sup> varios metanálisis más recientes no han podido comprobar su eficacia.<sup>13</sup>

Desde nuestro punto de vista la utilización de un exceso de suturas a nivel subcutáneo tiene dos potenciales efectos sobre el desarrollo de infecciones. El primero es que el agregado de sustancias inertes tiene la potencialidad de ser colonizado por gérmenes que terminen provocando una infección del sistema. El segundo es que el uso de sutu-

ras para fijar la válvula incrementa el tiempo operatorio, aumentando el riesgo de infecciones.

Usualmente, las válvulas se fijan al periostio para evitar su desplazamiento. Con los sistemas actuales, esta conducta no es necesaria ya que no se producen desplazamientos, por lo que dejamos de fijar la válvula en el grupo B, disminuyendo el tiempo quirúrgico y las potenciales infecciones. En nuestra serie no tuvimos migración de válvulas no fijadas al periostio.

#### **Adherencia de bacterias al silastic**

La gran mayoría de las infecciones en válvulas ventriculoperitoneales se producen por estafilococos de la serie *epidermidis* y la fase inicial de estas comienza con la adhesión de la bacteria al silastic de la válvula.<sup>14</sup>

Es así como en el grupo B intentamos someter a un menor tiempo de exposición al silastic, disminuyendo también su manipulación mediante el uso de pinzas. Asimismo hicimos hincapié en abrir el envase de la válvula inmediatamente antes de su implante, para evitar tiempos innecesarios de exposición al medioambiente.

La utilización de yodopovidona también disminuiría la adhesión de las bacterias al silastic.<sup>15</sup>

#### **Importancia del rasurado**

El rasurado preoperatorio ha sido vinculado a la posibilidad de disminuir el índice de infecciones; sin embargo, algunos estudios recientes y un metanálisis demuestran lo contrario.<sup>16</sup> En este punto, el rasurado de la zona de incisión no fue protocolizado, aunque la mayoría de los pacientes de ambos grupos fueron rasurados en el sitio de la incisión.

#### **Adhesivos impregnados con yodopovidona**

El uso de adhesivos plásticos impregnados con yodopovidona separa y evitaría el traslado de gérmenes de la piel hacia el silastic de la válvula. Múltiples artículos priorizan su uso como coadyuvante para disminuir el riesgo de infección en válvulas.<sup>17</sup>

A pesar de esto, en un metanálisis reciente de la base de datos Cochrane no se observan beneficios en heridas quirúrgicas en general en la prevención de infecciones; en nuestro análisis en el 100% de los pacientes del grupo 2 se utilizó el adhesivo plástico impregnado con yodopovidona.

#### **Cambio de guantes durante la cirugía**

La gran mayoría de las infecciones de los sistemas de derivación ventriculoperitoneal se produce en el primer mes posoperatorio; la mitad de ellas por lo general se

deben a estafilococos coagulasa negativos y un tercio de estas a *Staphylococcus aureus*.<sup>18</sup> Esto sugiere que existe una transferencia de gérmenes de la piel del paciente al sistema de derivación; por lo tanto, el cambio de guantes antes de tocar la válvula podría determinar una disminución importante de la cantidad de infecciones.<sup>18</sup> Es así como implementamos dos medidas en el grupo 2: el cambio de guantes inmediatamente antes de abrir la derivación y el no manipular la válvula directamente sino con pinzas.

#### **Cantidad de personas en el quirófano e infecciones**

La circulación de gente en el quirófano es, sin duda, un factor determinante en la posibilidad de infecciones; esta observación nos llevó a ser estrictos en cuanto a la entrada y salida de gente del quirófano, por lo que eliminamos en el grupo 2 el uso de instrumentadora y redujimos de esta manera la cantidad de personal. Las puertas de la sala operatoria permanecieron cerradas durante los procedimientos y solo se abrieron en caso de emergencias; este factor es —desde nuestro punto de vista— esencial en la reducción de infecciones.<sup>19</sup>

El mecanismo y las causas por las cuales una válvula de derivación se infecta no son del todo conocidos; muchas variables que supuestamente influyen han sido descritas, como el sexo, la edad, la etiología de la hidrocefalia y ciertos factores perioperatorios. Nuestro punto de vista es que la infección de los sistemas de derivación está fundamentalmente mediada por el acto quirúrgico ya que es allí donde ingresa o bien donde por una deficiente técnica se generan los medios necesarios para una infección ulterior. Nuestro análisis de 400 pacientes operados, todos de un rango etario y características socioculturales similares, demostró que ciertas modificaciones de la técnica en el quirófano determinan una reducción del porcentaje de infecciones a un punto cercano al cero.

#### **CONCLUSIONES**

La adopción estricta de una combinación de medidas quirúrgicas resultó extremadamente eficaz para prevenir las complicaciones infecciosas asociadas a la colocación de una válvula ventriculoperitoneal.

Agradecimientos: a los Dres. Guillermo Ajler y Alberto Yáñez, exjefe y jefe actual de Neurocirugía del Hospital de Niños Pedro de Elizalde, por facilitar y dar apoyo a este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Gardner P, Leipzig T, Phillips P. Infections of central nervous system shunts. *Med Clin North Am.* 1985;69(2):297-314.
2. Persson EK, Anderson S, Wiklund LM, et al. Hydrocephalus in children born in 1999-2002: epidemiology, outcome and ophthalmological findings. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(10):1111-8.
3. Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(2):72-5.
4. Hadenius AM, Hagberg B, Hyttinas-Bensch K, et al. [Congenital hydrocephalus. II. Long-term prognosis of untreated hydrocephalus in infants]. *Nord Med.* 1962;68:1515-9.
5. Patwardhan RV, Nanda A. Implanted ventricular shunts in the United States: the billion-dollar-a-year cost of hydrocephalus treatment. *Neurosurgery.* 2005;56(1):139-44; discusión 144-5.
6. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(7):692-7.
7. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med.* 2009;360(5):491-9.
8. Miller MR, Griswold M, Harris JM 2nd, et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics.* 2010;125(2):206-13.
9. Nejat F, Tajik P, Ghodsi SM, et al. Breastfeeding: a potential protective factor against ventriculoperitoneal shunt infection in young infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1(2):138-41.
10. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250-78; quiz 279-80.
11. Fournel I, Tiv M, Soulias M, et al. Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection. *Br J Surg.* 2010;97(11):1603-13.
12. Rozzelle CJ, Leonardo J, Li V. Antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt surgery: a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;2(2):111-7.
13. Chang WK, Srinivasa S, Morton R, et al. Triclosan-impregnated sutures to decrease surgical site infections: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2012;255(5):854-9.
14. Boelens JJ, Tan WF, Dankert J, et al. Antibacterial activity of antibiotic-soaked polyvinylpyrrolidone-grafted silicon elastomer hydrocephalus shunts. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(2):221-4.
15. Levy ML, Luu T, Meltzer HS, et al. Bacterial adhesion to surfactant-modified silicone surfaces. *Neurosurgery.* 2004; 54(2): 488-90; discussion 490-1.
16. Broekman ML, van Beijnum J, Peul WC, et al. Neurosurgery and shaving: what's the evidence? *J Neurosurg.* 2011;115(4):670-8.
17. Kestle JR, Riva-Cambrin J, Wellons JC 3rd, et al. A standardized protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection: the Hydrocephalus Clinical Research Network Quality Improvement Initiative. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(1):22-9.
18. Schoenbaum SC, Gardner P, Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy. *J Infect Dis.* 1975;131(5):543-52.
19. Rehman AU, Rehman TU, Bashir HH, et al. A simple method to reduce infection of ventriculoperitoneal shunts. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(6):569-72.

# Otosclerosis

Elián García Pita, Federico Di Lella, Luis Fauqué y Carlos Boccio

## RESUMEN

La otosclerosis es una enfermedad frecuentemente vista en la población general y una de las principales causas de hipoacusia conductiva. Se produce en la gran mayoría de los casos por una fijación del estribo, debido a la presencia de focos de remodelación ósea a ese nivel, aunque dichos focos también pueden presentar otras localizaciones. Generalmente se presenta en mujeres de edad media y muestra cierto componente de asociación familiar. El diagnóstico se basa en la clínica y en los estudios audiológicos; actualmente gracias al desarrollo de los estudios por imágenes, nos apoyamos en la tomografía de alta resolución de peñascos, sobre todo a la hora de adoptar una conducta quirúrgica. El tratamiento se ajusta a cada paciente y principalmente incluye la utilización de otoamplifónos, la cirugía estapediovestibular y la colocación de un implante coclear en los casos más severos con afección del oído interno.

**Palabras clave:** otosclerosis, cirugía estapediovestibular

## OTOSCLEROSIS

### ABSTRACT

The otosclerosis is a frequently seen disease in the general population and is one of the main causes of conductive hearing loss. It occurs due to a fixation of the stapes in the majority of cases, and this fixation is secondary to the presence of foci of bone remodeling at the stapes. These foci can also be in other locations. This disease is more often in women of median age and it has a genetic predisposition. The diagnosis is made through the clinical presentation and the audiological studies; nowadays, we have the CT scan of the temporal bone of high resolution, that helps us to make a decision if we decide to make a surgery. The treatment depends on what the patient wants, and includes the hearing aids, the stapediovestibular surgery and the cochlear implant in case of important affection of the inner ear.

**Key words:** otosclerosis, stapediovestibular surgery.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 34(1): 11-14.

## DEFINICIÓN

El término otosclerosis deriva de los términos griegos *skléros* (duro) y *oto* (oído).

Se la define como una distrofia ósea de la cápsula laberíntica, trastorno metabólico primario de la cápsula ósea que contiene al oído. Esta patología consiste en la aparición de uno o más focos en la cápsula ótica, en los que ocurre una alteración del metabolismo normal produciéndose resorción y depósito de hueso en forma anómala y reiterada. El foco patológico tiende a reemplazar poco a poco al hueso normal circundante. Habitualmente el sitio de asentamiento del foco primario es por delante de la ventana oval (*pars anterofenestral*). Luego progresa hacia la platina del estribo, causando anquilosis ósea de la articulación estapediovestibular, la fijación de esta articulación y de toda la cadena osicular con el consiguiente compromiso de la conducción aérea del sonido. Esto se manifiesta como disminución de la capacidad auditiva.

## HISTORIA

La primera descripción en la necropsia de un paciente sordo se atribuye al anatomista y cirujano italiano Antonio Valsalva en 1704.<sup>2,3</sup>

Toynbee<sup>3,4</sup> en 1857 hizo una reseña exhaustiva de la fijación del estribo basándose en sus estudios macroscópicos de huesos temporales.

Von Troeltsch<sup>3</sup> (1861) es el primer autor en hablar de “esclerosis”, que él consideró entonces como el resultado de un catarro (“catarro seco”) crónico particular de la mucosa de la caja timpánica. Esta interpretación persistió hasta los trabajos de Politzer<sup>3,5</sup> de 1893, que demostraron por primera vez que la anquilosis estapediana no es secundaria a un catarro crónico del oído medio.

Se generaron largas disquisiciones y variadas denominaciones. Entre los nombres que se propusieron figuran “otitis metaplásica crónica” (Manasse, 1912) y “otospongiosis progresiva” (Siebenmann, 1911),<sup>3</sup> entre otros. En los años siguientes, muchos investigadores de renombre estudiaron y describieron la histología de la enfermedad; aparecieron así las extensas monografías de Manasse<sup>3,6</sup> en 1912 quien describe detalladamente la histogénesis.

Maurice Sourdille fue el primer cirujano en lograr ganancia auditiva durable con un procedimiento quirúrgico. Publicó su técnica de “tímpano-laberintopexia” en tres tiempos en 1929. En 1937, Sourdille expone sus trabajos en los Estados Unidos de Norteamérica, y J. Lempert, gracias al uso de la penicilina, podrá simplificar la técnica y proponer la “fenestración” en un tiempo.<sup>3</sup> S. Rosen fue quien

redescubrió la “movilización del estribo” en 1952 y luego J. Shea en 1959 la “estapedectomía”.

En lo que concierne a la enfermedad misma habría que esperar hasta 1944 para que aparezcan nuevos trabajos importantes con Guiad,<sup>7</sup> quien mostró la particular frecuencia de focos de otoespongiosis histológica sin manifestación clínica.

Carhart entre 1960 y 1965 establece los importantísimos conceptos de los aspectos audiométricos de la enfermedad. Shambaugh (1963-1965) introduce el concepto de “otoesclerosis coclear” para definir la patología que se inicia como hipoacusia perceptiva. Los estudios histológicos se multiplicaron (Ruedi, 1962, etc.) y se vieron beneficiados por el aporte de la microscopia electrónica. Actualmente, los estudios histoquímicos (Chevance, Jorgensen) vienen a mejorar los conocimientos de la patogénesis de la enfermedad.

### EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad es una causa común de pérdida gradual de audición en los adultos. Se estima que el diez por ciento de los adultos de raza blanca estaría afectado de otoesclerosis. Guiad,<sup>7</sup> en la gran colección de huesos temporales histológicamente estudiados en el Johns Hopkins Hospital de Baltimore, encuentra que el 12,5% de los temporales de mujeres de raza blanca tiene otoesclerosis y que también la tiene el 6,66% de los temporales de hombres de raza blanca. La incidencia clínica de la otoesclerosis es de alrededor de 1 a 1,5 por cada 1000 habitantes.<sup>1</sup>

La condición es menos frecuente en otros grupos raciales estudiados, como japoneses, africanos y nativos de América del Sur. En 6000 indígenas de Perú, Bolivia y Paraguay, Tato y cols.<sup>10</sup> encontraron que solo el 0,03% de los individuos estudiados presentaba probable otoesclerosis.

La enfermedad puede desarrollarse tanto en hombres como en mujeres, pero es particular su presentación en mujeres embarazadas en quienes, por razones no del todo establecidas, se manifiesta como rápidamente progresiva.

### ETIOLOGÍA

Actualmente sigue sin conocerse con certeza la aparición de los focos. Son numerosas las teorías que intentan explicarlo.

*Teoría hormonal:* en un 70% de los casos la otoesclerosis se presenta en mujeres y su debut está en posible relación con la menarca o con los embarazos. Es evidente, pues, el papel que desempeñan las hormonas sexuales femeninas.

*Teoría genética:* en aproximadamente el 60% de los casos la enfermedad es de causa genética. La otoesclerosis se manifiesta como una enfermedad familiar. La teoría más comúnmente aceptada ha sido que habría un gen, pero que sería de penetración incompleta (aproximadamente del 40%). Recientemente se ha descripto que la alteración genética se asienta en el brazo largo del cromosoma 15<sup>12</sup> y los pacientes portan fundamentalmente los antígenos de histocompatibilidad HLA-Aw33, HLA-A9, HLA-A11 y

HLA-B13.<sup>13</sup> En algunas formas clínicas de otoesclerosis se han encontrado alteraciones en el gen que guía la síntesis del colágeno tipo I (COL1A1), lo que asemejaría esta enfermedad a la osteogénesis imperfecta de tipo I.

*Teoría inmunitaria:* basada en la presencia de autoanticuerpos frente al colágeno tipo II y en la excelente respuesta de algunos casos ante terapias inmunosupresoras.

*Teoría traumática:* de Mayer, para quien la enfermedad se debería a microtraumatismos repetidos sobre el temporal debido a los movimientos cerebrales.

*Teoría vascular:* de Wittmaack, que relaciona el inicio de la enfermedad con trastornos vasculares (estasis, necrosis avascular, etc.).

*Teoría enzimática:* atribuye el disturbio óseo como secundario a un desequilibrio entre la tripsina y la antitripsina existente en los líquidos laberínticos.

*Teoría infecciosa vírica:* aparece al sugerirse la etiología vírica de la enfermedad de Paget (paramixovirus).<sup>14</sup> Según esta teoría, la otoesclerosis estaría provocada por una infección. Se han detectado fragmentos de material genético vírico en los estribos de estos pacientes y amplificado mediante PCR (virus de la parotiditis, el sarampión y la rubéola). Según esta teoría, la otoesclerosis es un proceso inflamatorio de la cápsula laberíntica desencadenado por una respuesta inmunitaria a la presencia en esa zona de antígenos víricos.

Es posible que muchas de las teorías anteriormente citadas converjan. Probablemente la fijación estapedial es ocasionada por fenómenos inflamatorios, diferentes etiológicamente, que ocurren en el hueso temporal.

### HISTOPATOLOGÍA

La cápsula laberíntica está formada por tres capas denominadas periostal, endostal y encondral; esta última no llega a osificarse a lo largo de la vida. Es conocido que existen varias zonas de la cápsula laberíntica en las que la capa encondral se comunica directamente con el oído medio (fistula *antefenestram*, *fossula postfenestram*, ventanas oval y redonda). Es en estas zonas donde asientan preferentemente los focos otoesclerosos.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hipoacusia de inicio es, por lo general, *conductiva*, es decir que dificulta la conducción o transmisión del sonido hacia el oído interno. En algunas formas de presentación, la hipoacusia de la otoesclerosis puede ser *neurosensorial* por afectar el oído interno, ya sea desde el comienzo de la enfermedad o en su progresión desde una forma conductiva inicial. Lo habitual es que se presente como una hipoacusia conductiva progresiva bilateral y asimétrica (75% de los casos), que mejora en ambientes ruidosos (paracusias de Willis) y empeora con la masticación (paracusias de Weber). Es frecuente la existencia de un acúfeno unilateral o bilateral, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. El vértigo se produce muy raramente.

## DIAGNÓSTICO

El examen otoscópico es normal. Citando al Prof. Dr. J. M. Tato: "es una enfermedad en la que el enfermo poco oye y el médico poco ve". Un foco muy vascularizado de otoespongiosis originaría una zona sonrosada que puede verse por transparencia timpánica en la zona de la ventana oval. Se denomina signo o mancha de Schwartze y solo es visible en un 10% de los casos, pero cuando aparece es una característica diagnóstica importante.

La acumetría con diapasones es acorde con el estado evolutivo. En el caso típico con hipoacusia de transmisión, la prueba de Rinne es negativa en ambos oídos. La expresión acumétrica de la fijación del estribo se manifiesta por la clásica tríada de Bezold: caída de la audición en las frecuencias graves, prolongación de la audición por vía ósea y prueba de Rinne negativa. La prueba de Weber lateralizará el lado de peor audición (en los casos de hipoacusia conductiva). La prueba de Gellé es negativa. El signo acumétrico de Lewis-Frederici es típico de otoesclerosis (negativo).

La audiometría típica de la otoesclerosis muestra una hipoacusia de transmisión bilateral. Considerando los datos audiométricos, la otoesclerosis presenta tres formas de evolución:

- Forma típica o de Politzer-Siebenmann: hipoacusia progresiva de comienzo conductiva que con los años se hace mixta. Es frecuente observar la denominada muesca de Carhart, correspondiendo esto a un descenso del umbral en la frecuencia 2000 Hz de la vía ósea. Se debe a alteraciones en la micromecánica coclear.<sup>15</sup>
- Forma de Lermoyez: hipoacusia de transmisión pura.
- Forma coclear de Manasse: desde el comienzo, la hipoacusia es neurosensorial.

La impedanciometría en los casos incipientes obtiene un trazado normal (A de Jerger) aunque habitualmente se encuentra una curva de timpanometría aplanada (As), expresión de una disminución de la complacencia del sistema tímpano-oscicular ocasionada por la fijación del estribo. La presencia de reflejos estapediales invertidos y *on-off* tiene un valor predictivo positivo.

La exploración imagenológica con TC de alta resolución de los peñascos sin contraste es útil para valorar los casos de otoesclerosis coclear y pone en evidencia los focos otoespongiosos de localización antefenestral. Además nos muestra posibles variaciones anatómicas para tener en cuenta en el momento de la cirugía (facial deshicente y/o procidente).

## TRATAMIENTO

El progreso de remodelación no tiene en la actualidad un tratamiento clínico probado, a pesar de la búsqueda de distintos fármacos con acción molecular a este nivel (fluoruro de sodio, bifosfonatos).<sup>1,8,16,17</sup>

Dado que el tipo de presentación clínica es variable, las opciones suelen ser diferentes según cada caso. Es por ello que el tratamiento de la otoesclerosis es personalizado, teniendo en cuenta factores como: el tipo de hipoacusia y su grado, los síntomas asociados, la edad del paciente, su estado general y, lo más importante, el deseo del paciente. Las opciones terapéuticas son varias, desde el equipamiento protésico con un otoamplifono, hasta el implante coclear en los casos de hipoacusia profunda neurosensorial bilateral. Actualmente, las técnicas de cirugía del oído medio, con un procedimiento denominado cirugía estapediovestibular, pueden restaurar el componente conductivo pero no actuarían sobre el factor sensorial de la pérdida auditiva cuando este se halla presente.<sup>1</sup>

La cirugía estapediovestibular<sup>18,19</sup> consiste en la extracción del estribo inmovilizado y su reemplazo por una pequeña prótesis que restaura la transmisión del sonido por el movimiento de la cadena de huesecillos hasta el oído interno. Actualmente se ha incorporado la utilización del láser de CO<sub>2</sub> en este tipo de cirugía, sobre todo en pasos clave de este procedimiento como son la realización del orificio de seguridad en la platina o la sección del tendón del músculo del estribo. Sin embargo no está descripto que la utilización del láser en esta cirugía provea resultados mejores que los de la cirugía convencional.

---

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

---

## REFERENCIAS

1. Gil-Carcedo LM. Otolología. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p. 245-61.
2. Valsalva A. Tractatus de aure humana. Caps. II, X, pp. 24, 1724. [Citado por J.M. Tato<sup>3</sup>, p. 186].
3. Tato JM. El tratamiento quirúrgico de la otoesclerosis. Rev Argent Oto-Rino-Laringol. 1942; 9(5-6):183-289.
4. Toynbee J. Medico Chirurgicals transactions. Vols. 32 y 38, pp. 1849 y 1857. [Citado por JM Tato<sup>3</sup>, p. 186].

5. Politzer. Über primäre Erkrankung der Labyrinthkapsel. Zeitsch F Ohrenheilkunde 1893. T. 25, pp. 309 y Verh öst Otol Gesellsch 1903. [Citado por JM Tato<sup>3</sup>, p. 187-8].
6. Manasse P. Verhaud d Deutsch Gesellsch 1909; 18: 234. [Citado por JM Tato<sup>3</sup>, p. 189].
7. Guil SR. Histologic otoesclerosis. Ann Otol. 1944;53:246.
8. Tato (h), JM. Frecuencia de la otoesclerosis en distintos grupos étnicos. Buenos Aires, 1962. Tesis de doctorado. Universidad

de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina; 1963. Mes IV, N° 260.876.

9. Tato JM, Arabel A, Tato(h) JM, et al. Estudios otoaudiológicos en indígenas argentinos. Otolaringológica. 1961; 6(4):372-7.
10. Tato JM, Flores J, Tato JM (h), et al. Estudio otoaudiológico de una muestra de población aymara del altiplano del Perú. Otolaringológica. 1964; 7(3):171-95.
11. Tato JM, Tato JM (h). Estudio otoaudio-

lógico en indígenas latinoamericanos. Otolaringológica. 1964; 7 (4):252-60.

12. Singhal SK, Mann SB, Datta U, et al. Genetic correlation in otosclerosis. Am J Otolaryngol. 1999;20(2):102-5.

13. Gamir MA, Mallea I, Marco J, et al. Antígeno leucocitario humano y otosclerosis. Acta Otorrinolaringol Esp. 1996; 47(1):26-8.

14. Nierdemeyer HP, Arnold W, Neubert WJ, et al. Persistent measles virus infection as possible cause of otosclerosis: state of the

art. Ear Nose Throat J. 2000;79(8):552-8.

15. Cook JA, Krishnan S, Fagan PA. Quantifying the Carhart effect in otosclerosis. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1995;20(3):258-61.

16. Uppal S, Bajaj Y, Coatesworth A. Otosclerosis 2: the medical management of otosclerosis. Int J Clin Pract. 2010; 64 (2): 256-65.

17. Quesnel A, Seton M. Third-generation bisphosphonates for treatment of

sensorineural hearing loss in otosclerosis. Otol Neurotol. 2012;33(8):1308-14.

18. Vincent R, Robers M. Revision stapedotomy: operative findings and hearing results. A prospective study of 652 cases from the Otolology-Neurotology Database. Otol Neurotol. 2010; 31(2):875-82.

19. Daniels R, Krieger L. The other ear: findings and results in 1800 bilateral stapedectomies. Otol Neurotol. 2001; 22(5):603-7.



## Amiloidosis como causa de polineuropatía

Adela Aguirre, Melisa Lourdes Posadas-Martínez, Melisa Blomberg, Diego Giunta, Fernán González Bernaldo de Quirós y Elsa Nucifora

### RESUMEN

La amiloidosis es una de las causas más comunes de polineuropatía junto con la diabetes mellitus y el alcoholismo. Se presentan dos casos de polineuropatía de fibras finas secundarias a amiloidosis. El primer caso es el de un hombre con polineuropatía amiloidótica familiar (FAP) que consulta por dolor quemante distal de instalación brusca, antecedentes de hipotensión ortostática, disfunción eréctil refractaria a tratamiento y desequilibrios gastrointestinales. El segundo caso es el de una mujer con amiloidosis sistémica que se presenta con dolor neuropático en las extremidades inferiores, diarrea y fiebre durante cuatro semanas con un examen neurológico y un EMG normal.

**Palabras clave:** amiloidosis familiar, amiloidosis hereditaria, polineuropatía, polineuropatía de fibras finas

### AMYLOID NEUROPATHY

#### ABSTRACT

The most common causes of neuropathy are diabetes mellitus, alcoholism, amyloidosis. The most common neuropathy in systemic amyloidosis is a small fiber axonal polyneuropathy. The first case is that of a man with Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP). He stated with distal burning pain of sudden installation, history of orthostatic hypotension, erectile dysfunction refractory to treatment and gastrointestinal irregularities. The second case is that of a woman with systemic amyloidosis presenting with neuropathic pain in the lower extremities, diarrhea and fever for four weeks with a neurological examination and a normal EMG.

**Key words:** familial amyloidosis, hereditary amyloidosis, polyneuropathy, small fiber polyneuropathy

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 34(1): 15-16.

### AMILOIDOSIS HEREDITARIA

Se trata de un hombre de 37 años que consulta por un dolor quemante distal de instalación brusca con diagnóstico de polineuropatía termoalgésica. El paciente fue adoptado desde el nacimiento.

Tiene como antecedentes hipotensión ortostática, disfunción eréctil refractaria a tratamiento y desequilibrios gastrointestinales. No presenta pérdida de peso, sudoración o debilidad ni tampoco una reciente exposición a tóxicos o a una infección. Al examen físico, su presión arterial era 110/70, sin edema, organomegalias, linfadenopatía, ni lesiones dermatológicas. El tono, fuerza, reflejos de los músculos de las extremidades superiores y exámenes de pares craneales eran normales. Al examinar las extremidades inferiores fue notable la pérdida de sensibilidad con hipotermoalgnesia de los pies a las rodillas. La propiocepción y batiestesia estaban preservadas. El examen de laboratorio descarta diabetes, trastornos hematológicos, sífilis y otras enfermedades infecciosas; uremia, vitaminas y perfil hor-

monal se encontraban normales. En el electromiograma realizado con velocidades de conducción se observó caída de la amplitud de los nervios tibiales posteriores, pero no se observó en los nervios surales. La punción lumbar para descartar enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas o desmielinizantes fue negativa. La biopsia de nervio sural reveló compromiso axonal severo con depósitos de amiloide. Las cadenas livianas en suero y orina fueron normales y se descartaron las enfermedades inflamatorias crónicas. No pudieron evaluarse las afecciones hereditarias debido a su condición de adoptado. Con el fin de evaluar la extensión de la enfermedad se realizaron otros estudios tales como una resonancia magnética, que era normal y pruebas cardiovasculares como un Holter de 24 horas. Todas fueron negativas. La aneyaculación estaba relacionada con la neuropatía. La mutación transtiretina (TTR) TTR Val30Met<sup>1</sup> fue positiva y entró en lista de trasplante hepático.

### AMILOIDOSIS SISTÉMICA

Este caso es el de una mujer de 68 años que se ha presentado en nuestro hospital con dolor en las extremidades inferiores y diarrea durante 4 semanas.

Tiene antecedentes de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva con disfunción sistólica severa, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. La paciente

Recibido 20/08/2013

Aceptado 29/08/2013

Servicio de Medicina Interna (A.A., D.G.), Servicio de Clínica Médica (M.L.P.M., M.B., F.G.B.Q.), Sección Hematología (E.N.). Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia: adela.aguirre@hospitalitaliano.org.ar

negó el uso de tabaco y el consumo excesivo de alcohol y otras sustancias tóxicas.

No hay datos relevantes en el examen físico regular, aunque expresa dolor punzante simétrico en miembros inferiores con compromiso desde los pies hasta las rodillas. No presenta déficit motor o sensible y conserva la propiocepción. Fueron relevantes la alodinia y el entumecimiento. El laboratorio de sangre periférica, el análisis de orina y el examen de heces fueron normales. La tomografía computarizada (TC) no mostró datos relevantes. La diarrea se resolvió espontáneamente.

El diagnóstico diferencial del dolor punzante en las extremidades inferiores incluye diagnósticos tales como el dolor neuropático sin causa aparente, la enfermedad vascular periférica, eritromelalgia, síndrome de piernas inquietas, síndrome de compresión radicular y fascitis plantar.

El EMG mostró una velocidad de conducción conservada. No mostró patrón desmielinizante o axonal. El diagnóstico presuntivo fue de neuropatía de fibras finas, en el cual el examen neurológico y EMG suelen ser normales. La punción-aspiración de médula ósea, tinción de rojo Congo, el proteinograma y una tomografía por emisión de positrones (PET) dieron resultados negativos. En la biopsia de tejido graso se informa: losange de la piel de 2 × 0,7 cm, más 0,4 cm de tejido subcutáneo. Superficie blanquecina, tejido elástico blanco de consistencia firme. La microscopía óptica mostró fibras de colágeno engrosadas hialinizadas, con metacromasia con técnica de Congo rojo. Todos estos datos revelan el diagnóstico de amiloidosis. Aproximadamente al año del diagnóstico la paciente fallece fuera del hospital.

## DISCUSIÓN

Los nervios periféricos son susceptibles ante una variedad de factores tóxicos, inflamatorios, hereditarios, infecciosos y para infecciosos, que pueden perjudicar su función, conduciendo a la enfermedad clínica de la polineuropatía. La polineuropatía amiloidea tiene como característica la

afectación de fibras finas. Suele presentarse con ardor distal a proximal, alodinia, disestesias e hipotermoalgesia. El examen neurológico es normal ya que evalúa fibras gruesas, por lo que el EMG suele ser normal. El diagnóstico es por ende clínico. Con el avance de la enfermedad se afectan las fibras gruesas con la característica marcha en *steppage* o "equina".

La amiloidosis hereditaria familiar se presenta en zonas endémicas, tal como sucede en Portugal, Suecia y Japón; sin embargo en la Argentina lo hace de una forma inusual generando diagnósticos tardíos y por lo tanto mayor morbimortalidad. La amiloidosis familiar se encuentra asociada con la presencia de una proteína llamada transtiretina<sup>1</sup> que, en condiciones normales, cumple la función de transportar tiroxina y la proteína fijadora de retinol. Es el mayor constituyente de los depósitos de amiloides a nivel de los nervios periféricos y produce polineuropatías y/o miocardiopatía amiloidea familiar. La neuropatía periférica sensorial y motora mixta y/o la neuropatía autonómica son características prominentes en la amiloidosis hereditaria (FAP) y en la amiloidosis sistémica (o AL). Se presenta con síntomas variables como adormecimiento, parestesias y dolor, pero estos síntomas son frecuentes en otras neuropatías periféricas de diferente etiología. La disfunción vesical, irregularidades intestinales y el hallazgo de hipotensión ortostática pueden estar relacionados con disfunción del sistema nervioso autónomo.<sup>2</sup> Cuando la neuropatía es la forma de presentación, el diagnóstico suele retrasarse. Una mención especial merece el síndrome del túnel carpiano, que puede ser la primera manifestación de una amiloidosis sistémica.

La amiloidosis sistémica tiene una supervivencia media de 20 meses y la causa principal de muerte es la insuficiencia renal y cardíaca,<sup>3</sup> mientras que la hereditaria con mutación Val30Met tiene una supervivencia menor de diez años. Es importante el diagnóstico de amiloidosis con afectación neuronal de manera temprana por el rápido avance de la enfermedad así como también promover el estudio de los familiares del paciente afectado.

---

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

---

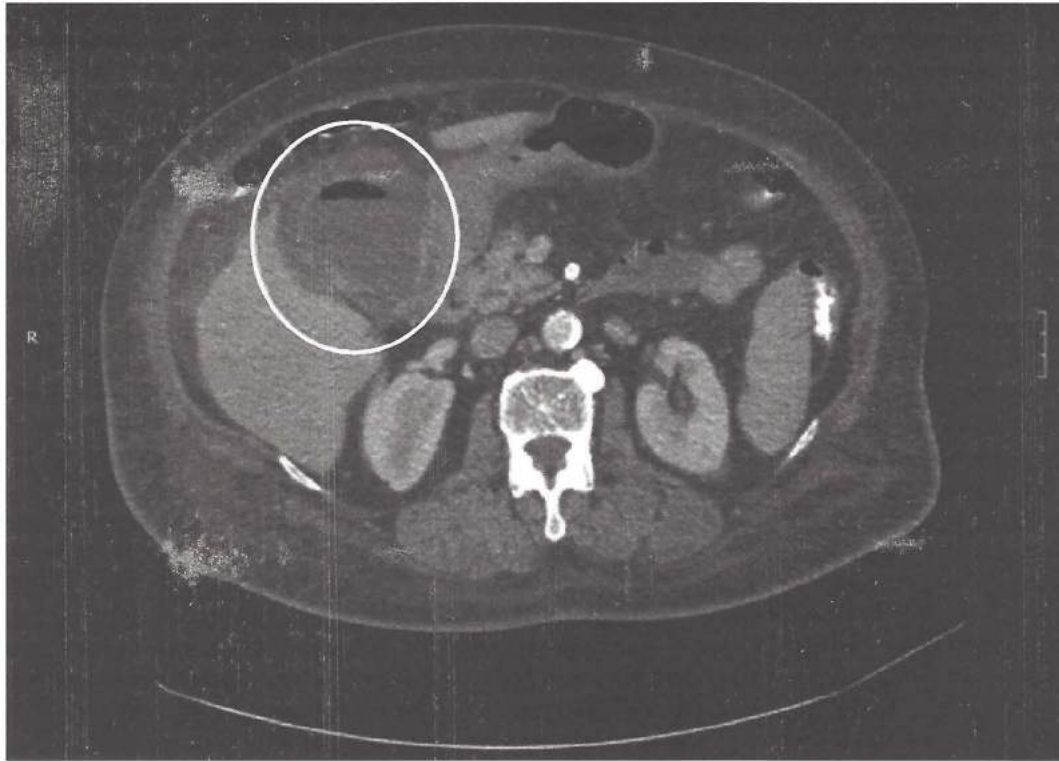
## REFERENCIAS

1. Connors LH, Lim A, Prokaveva T, et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*. 2003;10(3): 160-84

2. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*. 2007;36(4):411-23.

3. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.

## Colecistitis enfisematosa



TC de abdomen que muestra aire en el interior de la vesícula biliar y líquido perivesicular.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se trata de una mujer de 72 años que relata fiebre y dolor en hipocondrio derecho de 48 horas de evolución. Sus antecedentes patológicos eran hipertensión arterial, diabetes tipo II, fibrilación auricular (anticoagulada) y reemplazo valvular aórtico con revascularización miocárdica.

Al examen físico presentaba abdomen blando, depresible, sin signos de irritación peritoneal, pero doloroso a la palpación profunda del hipocondrio derecho. El signo de Murphy era negativo.

La ecografía informó hígado de forma, tamaño y ecoestructura conservada. No se identifican lesiones focales. Vía biliar intrahepática y extrahepática no dilatadas. Vesícula de paredes engrosadas a expensas de calcificaciones murales.

La TC de abdomen con contraste oral e intravenoso mostró: vesícula distendida, microlitiásica, de paredes levemente engrosadas que presentan realce con la administración del contraste intravenoso. Se identifican burbujas de aire en su interior, moderada cantidad de líquido perivesicular y alteración de los planos grasos adyacentes.

Se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina-sulbactam + ciprofloxacina. Se realizó colecistostomía percutánea guiada por ecografía. La evolución fue favorable.

### VIÑETA CLÍNICA

La colecistitis enfisematosa es una rara entidad que representa el 1% de todas las colecistitis agudas y se caracteriza por la presencia de gas en la luz o en la pared de la vesícula biliar o en los tejidos adyacentes, en ausencia de fistulas entre el sistema biliar y el tracto digestivo. Es causada por microorganismos productores de gas, sobre todo *Clostridium*, si bien también pueden aparecer otros como *E. coli*, *Klebsiella* o *Pseudomonas*. La clínica es indistinguible de cualquier otra colecistitis, pero la forma enfisematosa tiene peor pronóstico (hasta un 25% de mortalidad) ya que presenta mayor número de complicaciones: perforaciones, abscesos perivesiculares y colecistitis gangrenosas. En un 50% de los casos está implicada una litiasis biliar. Su diagnóstico se basa no solo en la clínica sospechosa sino en estudios de imagen que incluyen radiología simple, ecografía abdominal y tomografía computarizada.

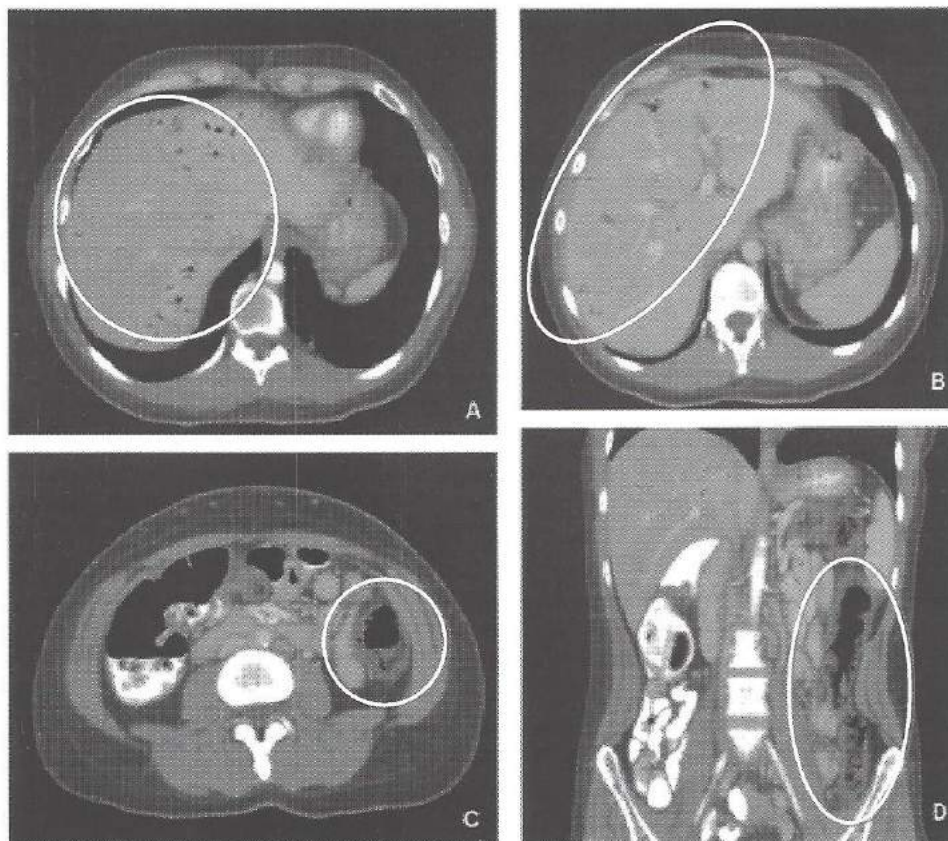
El tratamiento inicial con antibióticos de amplio espectro junto con colecistectomía de urgencia en las primeras 72 horas constituye el manejo de elección.

*Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires  
Correspondencia: revista@hospitalitaliano.org.ar*

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gall bladder. *BMJ*. 2001;323(7322):1170-3.
- Lorenz RW, Steffen HM. Emphysematous cholecystitis: diagnostic problems and differential diagnosis of gallbladder gas accumulations. *Hepatogastroenterology*. 1990;37 Suppl 2:103-6.
- Sakai Y. Images in clinical medicine. Emphysematous cholecystitis. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2329.

## Neumatosis intestinal y portal



Tomografía de abdomen que muestra hígado heterogéneo a expensas de aire de distribución periférica compatible con neumatosis portal (A y B), engrosamiento de las paredes del colon con edema submucoso y áreas con contenido en la pared en el colon derecho en forma sectorial compatible con neumatosis intestinal (C y D).

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se trata de una mujer de 36 años en diálisis crónica que durante una de las sesiones sufre hipotensión y que evoluciona con dolor abdominal generalizado y diarrea (10 deposiciones líquidas sin sangre, moco ni pus).

Sus antecedentes patológicos eran diabetes tipo I desde los 14 años, complicada con enfermedad renal terminal, retinopatía y neuropatía, en diálisis trisemanal desde 2005 y con múltiples accesos vasculares ocluidos (actualmente dializa por fistula axilohumeral derecha con Goretex).

Al examen físico estaba febril, con abdomen blando doloroso a la palpación generalizada, pero sin signos de reacción peritoneal.

Se realiza tomografía computarizada (TC) de abdomen con doble contraste y posterior diálisis. Se toman cultivos y se inicia antibioticoterapia empírica con amikacina AMS + ciprofloxacina. Evoluciona con hipotensión sostenida refractaria a volumen y con episodios de hemorragia digestiva baja.

En la TC de abdomen se observaron signos compatibles con compromiso isquémico colónico asociado a áreas con neumatosis en la pared y portal. Se realiza hemicolectomía izquierda ampliada con colostomía transversa con mejoría progresiva del cuadro clínico.

### VIÑETA CLÍNICA

La neumatosis intestinal (NI) es un signo imagenológico y no un diagnóstico, ya que se asocia a varias entidades patológicas. La neumatosis portal (NP) es otro signo radiológico que se observa usualmente cuando ocurre necrosis intestinal; sin embargo, numerosas publicaciones han informado la coexistencia de NP en el curso de una NI.

La presencia de gas en el espesor de la pared intestinal y en el territorio portomesentérico suele relacionarse con isquemia mesentérica; sin embargo corresponde a la manifestación menos frecuente, pero más específica, de esta. Otras patologías con distintos mecanismos fisiopatológicos pueden explicar la presencia de NI y gas portomesentérico. Dichos mecanismos pueden clasificarse en cuatro grupos: a) alteraciones murales intestinales que provoquen erosión en la mucosa intestinal y que faciliten la migración de gas endoluminal al sistema venoso portomesentérico. El principal representante de este grupo es la isquemia intestinal, pero la perforación de una neoplasia o de una úlcera, así como la enfermedad inflamatoria intestinal pueden también ocasionar el hallazgo de gas portomesentérico; b) distensión intestinal que ocasione soluciones de continuidad en la mucosa, con el ulterior paso de gas endoluminal al territorio venoso. La distensión puede ser iatrogénica (gastrostomía, escleroterapia de várices, enema de bario, CPRE o colonoscopia), o también secundaria a otras situaciones (íleo paralítico o mecánico, dilatación gástrica aguda, traumatismo abdominal cerrado); c) algunos procesos infecciosos abdominales pueden presentarse con gas portomesentérico, como por ejemplo: diverticulitis, abscesos, colangitis, apendicitis, colitis y tuberculosis, d) un 15% de los casos se consideran idiopáticos, habiéndose observado su coexistencia con trasplantes de órganos, enfermedades pulmonares, convulsiones y tratamientos con esteroides o citostáticos.

La isquemia intestinal, como entidad característicamente relacionada con la neumatosis intestinal, representa una situación cuyas manifestaciones tanto clínicas como radiológicas tienen un amplio espectro de presentación. De manera variable, la isquemia intestinal puede afectar al intestino delgado o al intestino grueso, de manera segmentaria o de manera difusa. Frecuentemente, la isquemia intestinal se ha relacionado etiopatológicamente con la oclusión arterial de las principales ramas de aporte sanguíneo del intestino (tronco celíaco, arteria mesentérica superior y arteria mesentérica inferior).

Los hallazgos en TC de la isquemia intestinal incluyen el engrosamiento de la pared intestinal con presencia de áreas de disminución o aumento de la densidad de manera homogénea o heterogénea. Pueden encontrarse otros signos asociados como distensión intestinal, rarefacción de la grasa mesentérica, ingurgitación vascular mesentérica, ascitis y presencia de NI y gas en ramas venosas portomesentéricas. La NI es fácilmente reconocible en los estudios de TC, aun cuando la cantidad de gas sea pequeña. Asimismo, la TC puede orientar a la etiología del proceso, e incluso mostrar posibles complicaciones existentes. La NI se caracteriza por presentar por áreas de baja atenuación en el espesor de la pared intestinal. En tal sentido, este hallazgo es más fácilmente reconocible cuando el gas se localiza en la región más declive de la pared intestinal, ya que de encontrarse exclusivamente en las zonas más apicales de la pared podría confundirse con gas endoluminal. El gas alojado en territorio portal intrahepático tiende a distribuirse de manera antigravitatoria, es decir, en el lóbulo hepático izquierdo (de situación más anterior) cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. Es importante diferenciar el gas portal de la aerobilia, que también muestra predilección por el lóbulo hepático izquierdo por la misma razón. Clásicamente se describe que el gas portal puede encontrarse en los dos centímetros más periféricos del hígado, mientras que la aerobilia respeta la región periférica del parénquima hepático, y es más central que el gas portal. A este respecto, es importante conocer los antecedentes del paciente relacionados con procedimientos previos en la vía biliar, como CPRE, papilotomías o realización de drenajes biliares.

La presencia de NP es usualmente considerada como un signo pronóstico ominoso, con una tasa de mortalidad cercana al 75%. Sin embargo, algunos autores refieren baja mortalidad ante la presencia de estos signos; existen series que informan un pronóstico favorable, con una mortalidad del 29% en pacientes sin tratamiento quirúrgico. De hecho, la observación de NI y/o NP no predice la presencia de una isquemia intestinal transmural sino que también ocurre en casos de isquemias parciales. Por ende, la sola presencia de NI o de NP no debe determinar la conducta terapéutica para seguir con los pacientes, sino que hemos de guiarnos por la severidad de la enfermedad.

El factor más importante en el manejo clínico de pacientes con un abdomen agudo y hallazgos de NI y NP es la determinación de la presencia de necrosis intestinal. De no existir esta, se podría optar por un tratamiento conservador. La presencia de algunos signos imagenológicos, como líquido libre en cavidad abdominal y trombosis arterial o venosa, pueden ayudar al diagnóstico de necrosis intestinal y facilitar la conducta terapéutica.

La NI asociada a NP es un signo radiológico que, si bien se relaciona usualmente con una necrosis intestinal, en numerosas ocasiones se encuentra en patologías con pronóstico favorable, por lo cual no debe guiar la conducta terapéutica; la decisión debe basarse en las características clínicas del paciente.

*Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires  
Correspondencia: revista@hospitalitaliano.org.ar*

## BIBLIOGRAFÍA

- See C, Elliott D. Pneumatosis intestinalis and portal venous gas. *N Engl J Med.* 2004;350(4):e3.
- Wiesner W, Mortelet KJ, Glickman JN, et al. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric venous gas in intestinal ischemia: correlation of CT findings with severity of ischemia and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(6):1319-23.

# Lesiones ulceradas y nodulares de disposición lineal

María Eugenia Gil, Ana Clara Torre, Agustín Luis Bollea Garlatti,  
Lucas Stefanini, Alicia María Kowalczyk y Ricardo Luis Galimberti

## RESUMEN

El síndrome linfangítico-nodular se debe a la inoculación de un germen a través de la piel y se caracteriza por la afectación de esta, vasos linfáticos y ganglios linfáticos del territorio comprometido. Puede ser producido por diversos hongos, bacterias, virus y parásitos, siendo los más frecuentes *Sporothrix schenckii*, *Nocardia brasiliensis*, *Mycobacteria marinum* y *Leishmania brasiliensis*. Se presenta un paciente de sexo masculino, de 40 años de edad, con cáncer avanzado de cavum en tratamiento quimioterápico que consultó por un síndrome linfangítico-nodular en miembro superior izquierdo. El estudio histológico y el cultivo de las biopsias de las lesiones cutáneas permitieron diagnosticar una infección por *Sporothrix schenckii*, la cual resolvió con tratamiento con itraconazol 200 mg/día vía oral.

**Palabras clave:** síndrome linfangítico-nodular, esporotricosis.

## ULCERS AND NODULAR LESIONS LINEARLY DISPOSED

### SUMMARY

Nodular lymphangitis, is due to a germ inoculation through the skin and is characterized by the involvement of this, lymphatic vessels and lymph nodes in the territory committed. It can be produced by several fungi, bacteria, viruses and parasites, being the most frequent *Sporothrix schenckii*, *Nocardia brasiliensis*, *Mycobacteria marinum* and *Leishmania brasiliensis*. We report a 40-year-old man with an advanced cavum malignant tumor under chemotherapy that was attended by nodular lymphangitis on his left upper limb. Skin cultures and histological study of skin lesions allowed us to diagnose *Sporothrix schenckii* infection, which resolved after treatment with itraconazole 200 mg/day orally.

**Key words:** nodular lymphangitis, sporotrichosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(1): 21-24.

## CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 40 años de edad, oriundo de Bahía Blanca, comerciante, con cáncer de cavum diagnosticado en el año 2005. Realizó tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia, con múltiples recaídas por lo que recibió tratamiento con cetuximab y capecitabine hasta julio del 2013. Como pasatiempo refería practicar motocross en los médanos de la costa bonaerense. Consultó en agosto del 2013 por un cuadro de 9 meses de evolución caracterizado por lesiones cutáneas localizadas en el miembro superior izquierdo, sin síntomas sistémicos asociados. El paciente refería que el cuadro había comenzado con una lesión en el dedo índice de la mano izquierda, por la cual consultó en su ciudad de origen. De la misma se le realizó una biopsia de piel para estudio histopatológico, el cual evidenció hallazgos compatibles con pioderma gangrenoso, por lo que inició tratamiento con meprednisona 60 mg/día. Debido a la persistencia de las lesiones iniciales y a la aparición de otras nuevas consultó en nuestra institución.

Al examen físico se observaban 4 úlceras, de forma redondeada, de entre 1 y 3 cm de diámetro, de bordes irregulares y fondo eritematoso, dolorosas. Además presentaba 2 nódulos redondeados, de 1 cm de diámetro, consistencia duro-elástica, cubiertos por piel eritematosa. Todas las lesiones se localizaban siguiendo un trayecto lineal desde el dedo índice de la mano izquierda hasta el codo (Figs. 1 y 2). Se solicitaron estudios de laboratorio, dentro de los cuales se evidenció un aumento de la velocidad de eritrosedimentación (41 seg/1 hora) como único hallazgo positivo. El cuadro se interpretó como un síndrome linfangítico nodular. Se le realizó una biopsia quirúrgica de una de las lesiones para estudio histopatológico y microbiológico (estudio directo y cultivo para gérmenes comunes, micobacterias típicas y atípicas, y hongos). También se enviaron muestras al Instituto Fatała Chaben para detección de *Leishmania spp.* (estudio directo, cultivo y PCR). En el estudio histopatológico, con técnica de hematoxilina y eosina, se observaron elementos levaduriformes ovoides a nivel de la dermis reticular asociados a un infiltrado inflamatorio con predominio polimorfonuclear. Dichos elementos levaduriformes resultaron positivos con la tinción de PAS (Fig. 3). En el cultivo micológico se observó el desarrollo de *Sporothrix Schenckii* (Fig. 4). El resto de los estudios realizados resultaron negativos.



Figura 1. Úlceras y nódulos redondeados de disposición lineal en la mano y antebrazo izquierdo.



Figura 2. Úlcera de bordes irregulares y fondo eritematoso, en el dorso del dedo índice izquierdo.

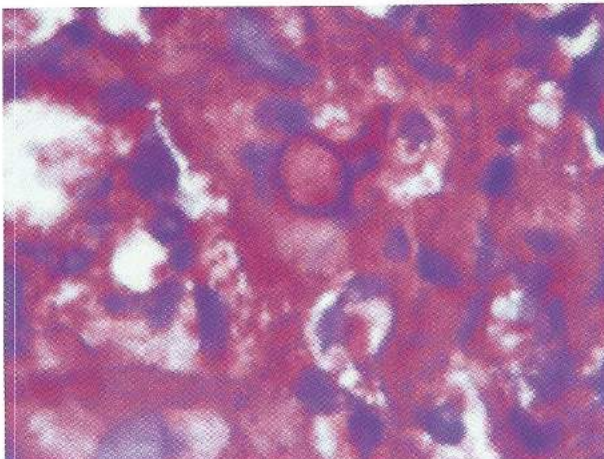


Figura 3. (H-E, PAS, 40X) Elementos levaduriformes ovoides PAS positivos a nivel de la dermis reticular asociados a un infiltrado inflamatorio con predominio polimorfonuclear.



Figura 4. Examen microscópico del cultivo micológico a 25 °C en el cual se observan hifas hialinas septadas, conidióforas y conidias, que tienden a agruparse en forma de margarita.

Con diagnóstico de esporotricosis cutáneo-linfática se decidió iniciar tratamiento con itraconazol 200 mg/día vía oral y descenso gradual de corticoides hasta su suspensión. Luego de 2 semanas de tratamiento el paciente refería alivio completo del dolor que presentaba en las lesiones cutáneas. Luego de 3 meses se observó una notable mejoría de las lesiones con cicatrización de aquellas ulceradas, involución de las lesiones nodulares y leve eritema residual. El paciente continúa actualmente en control y tratamiento.

#### COMENTARIOS

El síndrome linfático-nodular se debe a la inoculación de un germen a través de la piel y se caracteriza por la afectación de piel, vasos linfáticos y ganglios linfáticos del territorio comprometido. Suele localizarse en los miembros y con menor frecuencia en otras partes descubiertas del cuerpo. En la mayor parte de los casos se presenta con tres componentes: el chancro de inoculación, la linfangitis nodular y la adenopatía satélite. El chancro de inoculación es un nódulo que se ulcera y deja una lesión de fondo granulomatoso que puede estar asociado a secreción purulenta. La linfangitis se presenta como una sucesión de nódulos sólidos o con diverso grado de reblandecimiento que se disponen siguiendo un trayecto linfático. El componente ganglionar varía en función del agente etiológico causante del cuadro. La evolución del cuadro es crónica y el compromiso del estado general suele ser mínimo.<sup>1</sup>

El síndrome linfático-nodular puede ser producido por diversos agentes etiológicos fúngicos, bacterianos, virales o parasitarios.

Los más frecuentes son *Sporothrix schenckii*, *Nocardia brasiliensis*, *Mycobacteria marinum* y *Leishmania brasiliensis*.<sup>2</sup>



La esporotricosis es causada por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii* que crece en forma micelial en ambientes húmedos sobre vegetales y tierra en descomposición. De acuerdo con parámetros moleculares se trata de un complejo de microorganismos que incluiría al menos cinco especies; *S. brasiliensis*; *S. globosa*; *S. mexicana*; *S. albicans* y *S. lutei*. Si bien existen casos comunicados en todo el mundo, se consideran que las áreas endémicas para esta infección involucran a América Latina, Sudáfrica, India y Japón. En nuestro país se estima una prevalencia de 0.01% - 0.02%,<sup>3</sup> donde prevalece en la región central y norte y representa 0.24% de todas las infecciones micóticas.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas dependen del estado inmunológico del huésped, la carga infectante y la patogenicidad de la cepa. De acuerdo con la localización de las lesiones encontramos formas cutáneas, mucosas y extracutáneas. En las formas cutáneas la infección se establece por la inoculación traumática del germen a través de espinas, vegetales y materia orgánica o animales contaminados con el hongo. Ciertas actividades ocupacionales estarían más relacionadas con la adquisición de la infección, entre ellas la jardinería, la agricultura, la minería y la explotación forestal.

Luego de su ingreso al organismo el hongo se convierte en su forma parasitaria y se localiza en el tejido celular subcutáneo donde puede permanecer o bien diseminarse por el sistema linfático. De este modo puede presentarse como la forma fija o la linfagítica, respectivamente. De modo menos frecuente puede diseminarse por vía hematogena constituyendo una forma cutánea diseminada. La forma fija ocurre en pacientes que ya tuvieron un contacto previo con el hongo y generaron inmunidad. Se establece una lesión única en el sitio de inoculación. Morfológicamente puede presentarse con una forma vegetante, verrugosa, o en forma de placa, sin compromiso linfático. El síndrome linfagítico es la forma más frecuente de presentación y constituye el 75% de los casos. La forma cutánea diseminada compromete sitios no contiguos de piel sin compromiso extracutáneo.

Las formas mucosas pueden comprometer el tabique nasal o la conjuntiva; la infección se establece por contacto con las manos y autoinoculación desde otras lesiones, por diseminación hematogena o inhalación de conidias.

Las formas extracutáneas son más frecuentes en pacientes con sida. Luego de la piel, los huesos son el tejido más afectado. El compromiso articular puede producirse por contigüidad o siembra hematogena. La esporotricosis pulmonar primaria se debe a la inhalación del hongo en pacientes que presentan enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, son enolistas, utilizan de modo crónico corticoides o tienen inmunodeficiencias. Se presenta de forma clínica similar a la tuberculosis con un patrón radiológico con lesiones cavitadas y nodulares asociadas a adenopatías mediastinales. La esporotricosis sistémica es extremadamente rara y existen casos publicados en pacientes HIV positivos. El diagnóstico de certeza se realiza con el aislamiento y la tipificación del agente etiológico en el cultivo. Se realiza la siembra en agar Sabourad a 25 grados donde se evidencia la forma micelial del hongo. Simultáneamente se siembra en agar corazón-cerebro, chocolate, agar sangre a 35-37 grados donde se evidencia la forma levaduriforme. En la histopatología, de forma infrecuente se pueden visualizar levaduras en la dermis. Se encuentra descripto como característico el fenómeno de Splendore Hoeffli que representa la reacción inmunológica del huésped a los cuerpos asteroides, que constituyen una forma de resistencia de la levadura.<sup>5</sup>

Los diagnósticos diferenciales dependen de la forma clínica de presentación de la esporotricosis. Existen series de casos comunicados de la forma linfagítico nodular cuyo diagnóstico inicial fue el de pioderma gangrenoso, como en nuestro caso. Entre otros diagnósticos diferenciales de etiología no infecciosa se incluyen la poliarteritis nodosa, las vasculitis y la sarcoidosis.<sup>6</sup>

Para el tratamiento de las formas clínicas linfagítico-nodulares es de elección el itraconazol 100 a 200 mg/día, por 3 a 6 meses. Este fármaco fue el elegido para tratar a nuestro paciente, con muy buena respuesta. Como segunda línea de tratamiento puede emplearse fluconazol 400 mg/día, por 3 a 6 meses. También se incluye el yoduro de potasio 5-40 gotas/día, por 3 a 6 meses o bien el calor local que debe ser seco y aplicarse sobre lesiones nodulares no ulceradas.<sup>7</sup>

Por último, consideramos importante destacar que ante todo paciente con un cuadro clínico compatible con un síndrome linfagítico-nodular, se debe tener presente que en la mayor parte de los casos su etiología es infecciosa. Debido a esto resulta indispensable en su evaluación inicial realizar biopsias de la piel afectada para examen histológico y estudios microbiológicos que contemplen el estudio directo y cultivo del material para gérmenes comunes, hongos, y micobacterias. Esto permite lograr la identificación del agente causal e instaurar un tratamiento oportuno y específico.

**Agradecimientos:** Le agradecemos a Maria Julieta Cantanzariti, bioquímica de planta del laboratorio de Bacteriología, su especial contribución en este caso.

**REFERENCIAS**

1. Negróni R. Síndrome linfangítico nodular de los miembros. *Rev. Arg. de Micología* 1994, 17; 2-6.
1. Negróni R. Síndrome linfangítico nodular de los miembros. *Rev Argent Micol.* 1994;17:2-6.
2. Smego RA Jr, Castiglia M, Asperilla MO. Lymphocutaneous syndrome. A review of non-sporothrix causes. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(1):38-63.
3. Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, et al. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2011;49(3):225-36.
4. Davel G, Canteros CE. Situación de las micosis en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2007;39:26-33.
5. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4):633-54.
6. Byrd DR, El-Azhary RA, Gibson LE, et al. Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum: case report and review of 19 cases of sporotrichosis. *J Eur Arch Dermatol Venereol* 2001;15(6):581-4.
7. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):684-7.

## Arte y naturaleza humana XV

Carlos G. Musso y Paula A. Enz

### RESUMEN

El principito es un niño que vive en un pequeño asteroide volcánico donde se dedica a cuidar a su compañera, que es una bella rosa. Un día decide recorrer el universo y es durante dicho viaje cuando arriba a la Tierra. Conoce a varios personajes, uno de los cuales, el zorro (sabio) le enseña el verdadero sentido de la responsabilidad (darle vida a los valores), haciéndole notar que el tiempo que él dedica a cuidar a su flor, su responsabilidad hacia ella, es en definitiva aquello que la hace importante.

**Palabras clave:** principito, valores, responsabilidad.

### ART AND HUMAN NATURE XV

#### ABSTRACT

The little prince is a child who lives in a small volcanic asteroid where he looks after her partner, who is a beautiful rose. One day he decides to travel the world and during that trip he arrives to Earth. He meets several characters, one of which, the fox (wise) teaches him the true meaning of responsibility (to make values alive), making note that as long as he cares for his flower, his responsibility towards her, is ultimately what makes it important.

**Key word:** little prince, values, responsibility.

**Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(1): 25-26.**

En esta oportunidad analizaremos, la novela corta *El principito* de Antoine de Saint-Exupéry (1900-1944), con el fin de explorar otro de los aspectos de la naturaleza humana: la responsabilidad.

### ARGUMENTO

El narrador comienza su relato describiendo un episodio de su infancia durante el cual un dibujo imaginativo hecho por él: una boa digiriendo a un elefante, no llega a ser comprendido por los adultos, quienes lo interpretan erróneamente como el dibujo de un sombrero. La anécdota deviene entonces un alegato acerca de la estrechez de la perspectiva adulta de las cosas. Ya siendo un adulto, el narrador se ha convertido en piloto y, debido a una avería de su avión, debe aterrizar en el desierto. Allí se encuentra con un niño: el principito. Para su sorpresa y agrado, cuando el piloto le muestra su viejo dibujo de la boa, el principito lo interpreta correctamente. El niño le cuenta que viene de un pequeño asteroide volcánico, al cual cuida, de igual forma que lo hace con su compañera: una bella y caprichosa rosa. Un día decide recorrer

el universo y es así como viaja a otros planetas donde conoce a adultos que viven encerrados en las prisiones mentales de la angustia, la codicia y la absurdidad. Luego llega a la Tierra, donde encuentra un jardín de rosas, lo cual lo entristece al comprobar que su flor no es única en el universo. Sin embargo, conoce al zorro (sabio), quien le explica que –contrariamente a lo que en apariencia se creería (*lo esencial es invisible a los ojos*)– su flor es realmente muy exclusiva, pues los cuidados y el afecto que él le ha prodigado todo ese tiempo lo han ligado a ella, haciéndolo responsable por ella (*eres responsable de tu rosa*) y la han tornado única. Finalmente, el principito decide que ya es tiempo de partir, se despide de su amigo, y la picadura de una serpiente, al liberar su alma, le permite emprender el viaje de regreso. A la mañana siguiente, el aviador intenta en vano encontrar el cuerpo del niño. Comprende entonces que el principito en realidad no ha muerto y guarda la esperanza de volver a verlo.

### Ejemplos en el texto:

– *Adiós –dijo el zorro–. He aquí mi secreto. Es muy simple: no se ve bien sino con el corazón. Lo esencial es invisible a los ojos...*

– *El tiempo que perdiste por tu rosa hace que tu rosa sea importante...*

– *Los hombres han olvidado esta verdad –dijo el zorro–. Pero tú no debes olvidarla. Eres responsable para siempre de lo que has domesticado. Eres responsable de tu rosa...*

Entregado 17/06/2013

Aceptado 12/07/2013

Servicio de Nefrología (C.G.M.). Servicio de Dermatología (P.A.E.). Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

**La responsabilidad: su esencia y fin**

La responsabilidad (del lat. *respondere*) consiste en dar respuesta activamente al llamado de los valores, otorgándoles vida con su práctica. Dado que los hombres son seres de encuentro y su comunión se materializa merced a los lazos que tienden entre sí, dichas relaciones solo pueden crecer y consolidarse a la luz de los valores, los cuales cobran vida mediante el ejercicio de un accionar responsable. De ahí que la responsabilidad sea vital en pos de preservar el

entramado social. Ser responsable trasciende el mero hecho de cumplir con los deberes (obedecer): consiste en actuar reflexivamente, bajo la guía de los valores, y habiendo tomado previamente la debida distancia respecto de la coacción externa (modas, prejuicios, opiniones). Por eso, la obediencia solo es ética en el seno de la responsabilidad. Concluimos entonces que *El principito* de Antoine de Saint-Exupéry constituye una excelente oportunidad para explorar los fundamentos de la responsabilidad.

---

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

---

**BIBLIOGRAFÍA**

- Ferry L. La sabiduría de los mitos. Buenos Aires: Taurus; 2010.

- Kusenberg K. Antoine de Saint-Exupéry in selbstzeugnissen und bilddokumenten. Hamburg: Rowohlt; 1958.

- López Quintás A. El libro de los valores. Buenos Aires: Puerto de Palos; 2003.

- Saint-Exupéry A. El principito. Barcelona: Arquímedes; 1953.

# Metodología de la investigación avanzada: introducción al estudio de los sistemas complejos y sus aplicaciones. Parte VII: Estudios de interacción de genes (epistasia y aprendizaje automático)

Lucas Costa y Pablo Argibay

## RESUMEN

En medicina, pocas son las enfermedades de base genética que pueden ser explicadas por la presencia de una alteración monogénica; antes bien, es en la compleja red de interacciones de genes y factores extragénicos donde se pueden encontrar los fundamentos moleculares de algunas enfermedades. La epistasia o epistasia es el fenómeno de interacción de genes, cuyo resultado es un determinado carácter fenotípico, comportamiento o proceso molecular relacionado, entre otras cosas con diversas enfermedades. Es un fenómeno complejo y en la actualidad forma parte de los análisis en los que se pretende relacionar la interacción y combinatoria de genes con determinada enfermedad. Un método de aprendizaje de máquinas (*machine learning*), llamado reducción de dimensionalidad multifactorial (MDR), se presenta como una interesante alternativa a los métodos paramétricos tradicionales para la detección y caracterización de interacciones no lineales entre genes.

**Palabras clave:** interacción gen-gen, epistasia, aprendizaje de máquinas, minería de datos, reducción de dimensionalidad multifactorial.

## ADVANCED RESEARCH METHODOLOGY: INTRODUCTION TO THE STUDY OF COMPLEX SYSTEMS AND ITS APPLICATIONS. PART VII: STUDIES ON GENE INTERACTION (EPISTASIS AND MACHINE LEARNING)

### ABSTRACT

In medicine, there are few genetic diseases that can be explained by the presence of a monogenic disorder, rather it is in the complex interactions of genes and extragenic factors where we can find the molecular underpinnings of some diseases. Epistasis is the phenomenon of interaction of genes, resulting in a particular phenotypic trait, behavior or molecular process related, inter alia with various diseases. It is a complex phenomenon and is currently part of the analysis that aims to link the combinatorial interaction of genes with a particular disease. A machine learning method, called multifactor dimensionality reduction (MDR) is presented as an interesting alternative to traditional parametric methods for detecting and characterizing nonlinear interactions among genes.

**Key words:** mendelian genetics, epistasis, genotype-phenotype relationship, data mining, machine learning.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(1): 27-30.

## RELACIONANDO GENES CON ENFERMEDADES

Un objetivo central de la genética es identificar variaciones de la secuencia de ADN, conocidas como polimorfismos, que confieren un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades particulares. Conocer la relación de correspondencia entre variaciones de la secuencia de ADN y la susceptibilidad a la enfermedad abre el camino para estudiar posibles mejoras en el diagnóstico, prevención y tratamiento.

En el caso de trastornos de genes individuales, tales como la anemia de células falciformes o la fibrosis quística, la

relación genotipo-fenotipo es aparentemente simple, ya que el genotipo mutante es explícitamente responsable de la enfermedad. Sin embargo, esta situación es la excepción y, en la mayoría de las enfermedades, dicha relación es extremadamente difícil de caracterizar debido a que la enfermedad es el resultado de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales.

La multicausalidad genético-ambiental y las interacciones no lineales hacen necesario el empleo de diferentes estrategias de investigación más allá del uso de herramientas estadísticas convencionales de correlación o covarianza entre variables. Por otra parte, no es eficaz el uso de inferencias basadas en la herencia de caracteres mendelianos estrictos. La mayoría de las enfermedades son complejas y tienen patrones de herencia ambiguos, generalmente formados por la combinatoria de genes correspondientes

Entregado 20/02/14

Aceptado 17/03/14

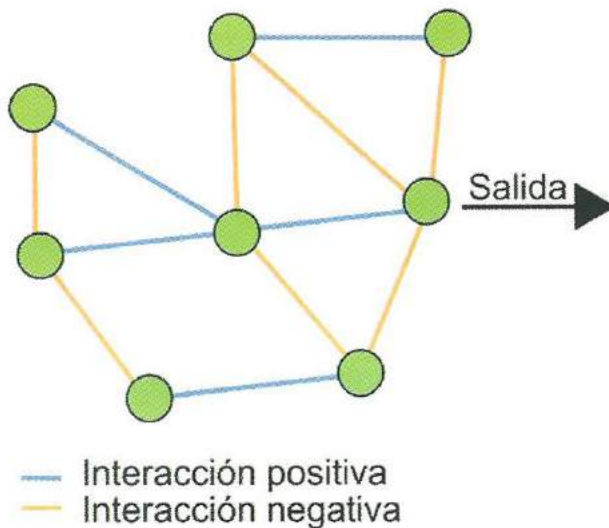
Laboratorio de Aprendizaje Biológico y Artificial (LBAL). Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: lucas.costa@hospitalitaliano.org.ar

a muchos loci.<sup>1</sup> Un tipo de interacción genética interesante es la interacción gen-gen o epistasis, fenómeno bajo el cual se engloba el grado de no linealidad en el mapeo entre genotipo y fenotipo. La forma más simple de explicar el concepto de epistasis es la siguiente: un alelo en un locus enmascara la expresión de un alelo en otro locus. Por ejemplo, en un nivel fenotípico claro: el gen que causa el albinismo ocultaría al gen que controla el color del pelo. En una red compleja de eventos moleculares relativamente simples como la expresión génica o la presencia de polimorfismos, la epistasis es una manera de conceptualizar la interacción entre genes (Fig. 1). Existen dos formas conceptuales para caracterizar la epistasis, una de ellas es reconocerla como desviaciones de los patrones de herencia simples observados por Mendel y la otra es entenderla como desviaciones de la aditividad en un modelo estadístico lineal.

#### APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PARA EL ANÁLISIS DE INTERACCIONES GEN-GEN

Aunque los enfoques estadísticos tradicionales de búsqueda de genes candidatos, como los análisis de asociación y vinculación, han tenido mucho éxito en el descubrimiento de los genes responsables de enfermedades causadas por



**Figura 1.** Hipotética red génica de una enfermedad en la cual se muestran las interacciones entre genes (representados por círculos verdes). Algunos pares de genes tienen interacciones positivas (líneas azules), mientras que los otros pares de genes tienen interacciones negativas (líneas rojas). En conjunto, estas interacciones dan como resultado un fenotipo de salida. El fenómeno de epistasis, generado por la presencia de interacciones no lineales entre genes, es el causante de aumentar la complejidad de la red; descubrirlo y entenderlo permite comprender determinados aspectos clave de la enfermedad.

1. Locus: se refiere en los cromosomas homólogos, a la posición específica de un determinado gen o uno de sus alelos (secuencias de bases diferentes que ocurren en el mismo gen de determinado locus en un cromosoma homólogo). *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*. Edición revisada, año 2000.

un único gen, son relativamente ineficaces en el análisis de las redes génicas causales de enfermedades multifactoriales complejas. Esto se debe en gran parte al hecho de que, ya que muchos genes interactúan para causar enfermedades complejas, los efectos individuales son tan insignificantes que resultan difíciles de detectar mediante los métodos tradicionales que no fueron diseñados para tener en cuenta las interacciones, sino más bien para detectar efectos individuales fuertes. A medida que el énfasis en la genética humana se ha alejado del estudio de los trastornos monogénicos, extremadamente raros, se ha puesto énfasis en el estudio de interacciones complejas, propias de enfermedades más prevalentes como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos metabólicos y las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Esto ha hecho necesario el desarrollo de métodos estadístico-computacionales dirigidos específicamente a la detección de epistasis.

Las interacciones gen-gen son difíciles de detectar y caracterizar mediante el uso de métodos estadísticos paramétricos tradicionales como la regresión logística, debido a la escasez de datos que generalmente se presentan en espacios de altas dimensiones. Es decir, cuando se consideran las interacciones entre múltiples variables, hay muchas celdas de la tabla de contingencia que tienen un conteo de datos bajo o nulo. Esta situación se conoce como la “maldición de la dimensionalidad” y puede dar lugar a estimaciones de los parámetros que tienen errores estándar muy grandes, ocasionando un aumento del error de tipo I. Los modelos lineales desempeñan un papel muy importante en la genética moderna y la epidemiología, ya que tienen una sólida base teórica, son fáciles de poner en práctica mediante el uso de una amplia gama de programas estadísticos, y fáciles de interpretar. Sin embargo, hay que destacar que tienen grandes limitaciones para la detección de patrones no lineales de interacción. Dichas limitaciones del modelo lineal y de otros métodos estadísticos paramétricos han motivado el desarrollo de nuevos métodos computacionales, tales como los de aprendizaje automático<sup>2</sup> y minería de datos<sup>3</sup>, que hacen menos suposiciones sobre la forma funcional del modelo y los efectos que están modelando, además de controlar de una manera mucho más adecuada el sobreajuste<sup>4</sup> del modelo. Es por esto que un método de

2. El aprendizaje automático o aprendizaje de máquinas (*machine learning*) es la ciencia de conseguir el aprendizaje por computadoras sin la utilización de programas explícitos. En la última década, el aprendizaje automático ha llevado al desarrollo de vehículos autoconducidos, el reconocimiento práctico de voz, la búsqueda de páginas web eficaces y una comprensión muy mejorada del genoma humano.

3. La minería de datos es una etapa dentro de un proceso mayor llamado extracción de conocimiento en bases de datos. Véase: [exa.unne.edu.ar/depar/areas/informatica/.../Mineria\\_Datos\\_Vallejos.pdf](http://exa.unne.edu.ar/depar/areas/informatica/.../Mineria_Datos_Vallejos.pdf)

4. Sobreajuste (*overfitting*) se refiere a la situación estadística en la cual el polinomio se ajusta forzosamente a los datos de una muestra, no prediciendo adecuadamente lo que ocurre en la población.

aprendizaje de máquinas llamado reducción de dimensionalidad multifactorial (MDR por sus siglas en inglés) se ha convertido en un importante y novedoso método para la detección y caracterización de modelos de epistasis estadística en los estudios de asociación genética, complementando el paradigma de modelado lineal.

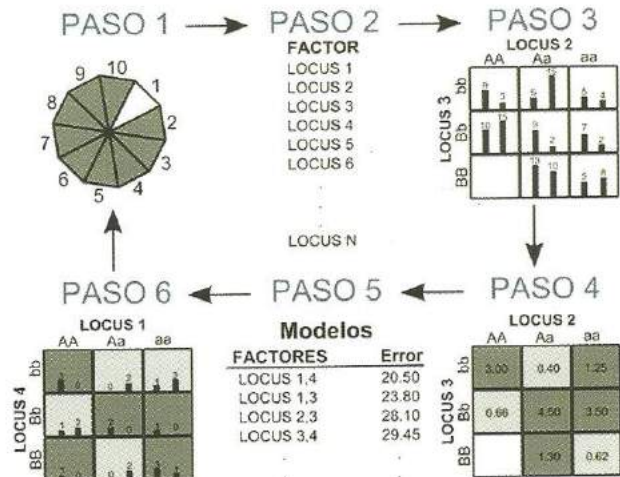
**REDUCCIÓN DE DIMENSIONALIDAD MULTIFACTORIAL (EL MÉTODO MDR)**

El MDR fue desarrollado como una estrategia no paramétrica (ningún parámetro es estimado) y libre de modelo genético (ningún modelo genético es preasumido) de aprendizaje automático, para la identificación de combinaciones de factores genéticos y ambientales específicos que sean predictores de una situación clínica determinada. Es un método ampliamente utilizado en estudios epidemiológicos para detectar e interpretar efectos epistáticos (interacciones gen-gen no lineales), cuando no existen efectos principales significativos.

En estudios de enfermedades multifactoriales, el área original de aplicación del MDR, la principal fortaleza del algoritmo es que facilita la detección y caracterización simultánea de múltiples loci, asociados con determinados rasgo clínicos, mediante la reducción de la dimensionalidad de los datos. En un principio existen tantas dimensiones como variables independientes (loci) se incluyan en el software; de esta manera se puede ejemplificar que dos polimorfismos con tres genotipos cada uno forman nueve combinaciones de genotipos de dos loci; cada una de esas combinaciones posee su propio conteo de sujetos casos y controles. La razón entre caso y controles de cada genotipo multilocus es comparada con un valor umbral definido por el usuario; de esta manera se clasifican los genotipos multilocus en dos grupos, grupo de alto riesgo (si supera el umbral) o grupo de bajo riesgo (si no supera el umbral). El MDR produce así una reducción de dimensionalidad en un conjunto de datos, llevando un problema *n*-dimensional a uno de una única dimensión (una variable con categorías bajo y alto riesgo). Esta nueva variable unidimensional se utiliza para entrenar y testear el algoritmo de *machine learning*. Por tratarse de una situación de aprendizaje supervisado,<sup>5</sup> la fracción ponderada de casos y controles correctamente etiquetados por el algoritmo, llamada exactitud equilibrada (*balanced accuracy*), se utiliza como un indicador para seleccionar el mejor modelo, el cual presenta un mínimo en el error de predicción. Por otro lado, la aplicación de la técnica de validación cruzada genera aleatoriamente *M*

divisiones (típicamente *M* es igual a 10) del *set* de datos; cada división aparta un 90% de individuos para la etapa de entrenamiento y un 10% para la etapa de validación. De esta manera, la consistencia de validación cruzada (*CV consistency*) muestra cuántas de las *M* veces que se corrió el algoritmo, un determinado modelo fue elegido como sobresaliente, ayudando así a identificar el mejor modelo que presente la máxima coherencia. Luego, para evaluar si el mejor modelo hallado es estadísticamente significativo, se aplica una prueba de permutación, basada en simulación de datos, para obtener un valor de *p*.

Resumiendo de una manera más técnica el método, se debe entender que el MDR identifica las interacciones entre variables discretas que influyen en un resultado binario. El MDR se utiliza para determinar el modelo óptimo de orden *k*-ésimo (la interacción del conjunto de *k* variables que mejor predicen la clase) entre las *n* posibles variables, los pasos del algoritmo MDR pueden verse en la Fig. 2. Ningún método de búsqueda de solución se incorpora explícitamente en el algoritmo; en su lugar, una búsqueda



**Figura 2.** Resumen de los pasos generales involucrados en la aplicación del método MDR. *Paso 1:* el *set* de datos es dividido en un *set* de entrenamiento (9/10 de los datos) y un *set* de testeo (1/10 de los datos). *Paso 2:* se elige un determinado número (*n*) de factores (loci); esta elección determina el orden del modelo para construir. *Paso 3:* los *n*-loci elegidos y sus correspondientes genotipos forman un espacio *n*-dimensional. Se realiza el conteo de casos y controles en cada celda. *Paso 4:* cada celda del espacio *n*-dimensional es etiquetada como alto riesgo (celdas gris oscuro) o bajo riesgo (celdas gris claro) dependiendo de si su razón -casos controles- supera o no un determinado umbral *T* (p. ej., *T*=1). De esta manera se reduce el modelo *n*-dimensional a una sola dimensión. *Paso 5:* todas las posibles combinaciones de *n* factores son evaluadas según su capacidad de clasificar correctamente los casos y controles utilizando el *set* de entrenamiento. De esta evaluación surge el mejor modelo de orden *n*. *Paso 6:* el modelo elegido en el paso 5 es evaluado para clasificar los datos del *set* de testeo y así se obtiene el error de predicción del modelo. Para cumplir con la validación cruzada, los pasos 1 al 6 se repiten 10 veces con el *set* de datos dividido en 10 diferentes *sets* de entrenamiento y testeo.

5. Aprendizaje supervisado se refiere a la situación en la cual se conocen los valores de las variables independientes (entradas) así como también los de la variable dependiente (salida) de los individuos que conforman un *set* de datos. En este caso, el algoritmo de aprendizaje se encarga de inferir la relación entre la salida y las entradas; esto es aprender a utilizar las entradas para predecir los valores de la salida.

exhaustiva se utiliza en la aplicación; esto hace que la intensidad computacional del MDR sea notable. La intensidad computacional no está afectada notablemente por el tamaño de la muestra, pero sí depende ampliamente del número de atributos,  $N$ , y el orden del modelo,  $k$ . Debido a esto, la complejidad computacional se vuelve monumental cuando se desea trabajar con más de 10 loci. Como se puede advertir, el método MDR no escapa completamente a la “maldición de la dimensionalidad”; sin embargo, son muchos los ajustes y variantes aplicados al algoritmo para solucionar este efecto indeseado.

### CONCLUSIONES

La epistasis es una importante fuente de complejidad en el mapa genotipo-fenotipo y requiere métodos computacionales especiales para su análisis. En este artículo se ha presentado brevemente un método de gran alcance para el análisis de atributos llamado reducción de dimensionalidad multifactorial, que se destaca para detectar interacciones no lineales en estudios genéticos de enfermedades humanas comunes.

La genética humana y la epidemiología se encuentran en la era de la genómica (acceso a toda la información en el genoma), lo cual aumenta cada vez más su dependencia de la informática (bioinformática), para lograr un análisis pertinente y una adecuada interpretación de las enormes bases de datos.

La minería de datos y el descubrimiento de conocimiento en bases de datos desempeñarán un papel cada vez más importante en la genética humana. A medida que esta disciplina se aleje del enfoque de estudios de asociación de gen candidato hacia el enfoque de estudios de asociación de genoma completo, el conocimiento biológico experto será cada vez más importante para el desempeño exitoso de la minería de datos y es por esto que los algoritmos de aprendizaje deberán adaptarse para explotar esta valiosa información.

**Agradecimientos:** los autores agradecemos la colaboración del Ingeniero Nicolás Quiroz por su invaluable ayuda en la realización de los gráficos de la presente monografía.

---

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

### BIBLIOGRAFÍA

- Hahn LW, Ritchie MD, Moore JH. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions. *Bioinformatics*. 2003;19(3):376-82.

- Mei H, Cuccaro ML, Martin ER. Multifactor dimensionality reduction-phenomics: a novel method to capture genetic heterogeneity with use of phenotypic variables. *Am J Hum Genet*. 2007;81(6):1251-61.

- Moore JH. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Adv Genet*. 2010;72:101-16.

- Moore JH, Gilbert JC, Tsai CT, et al. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *J Theor Biol*. 2006;241(2):252-61.

- Moore JH, Williams SM. Epistasis and its implications for personal genetics. *Am J Hum Genet*. 2009;85(3):309-20.

- Mustavich L. The use of multifactor dimensionality reduction to detect epistasis among potential causal genes of alcoholism. [Internet]. Disponible en: [http://www.gersteinlab.org/courses/545/07-spr/proj/proj\\_rpt.Laura.pdf](http://www.gersteinlab.org/courses/545/07-spr/proj/proj_rpt.Laura.pdf). [Consulta: 16/05/2014].





# Reglamento general de presentación de artículos

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

## Instrucciones generales de presentación

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

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

## Presentación de los trabajos

- En formato electrónico, a la dirección: [revista@hospitalitaliano.org.ar](mailto:revista@hospitalitaliano.org.ar)  
Dirigido a Dr. José Alfie, Director de Revista

Se aceptarán trabajos para las Secciones:

**Recordatorio:** en memoria de personas fallecidas. Serán solicitados por el Comité Editorial.

**Carta al editor:** observaciones y comentarios sobre trabajos publicados con anterioridad por la Revista, o comunicaciones breves sobre temas científicos o de otras áreas de interés humanístico, ético, educativo, etc. En el caso de referirse a artículos publicados, el autor tendrá la oportunidad de responder en esta misma Sección. No deberá superar las 750 palabras.

Las contribuciones podrán ser modificadas para adaptarlas al formato editorial de la Revista. El Comité Editorial se reserva el derecho de publicación.

**Artículo:** comunicaciones de trabajos originales. No deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congresos) ni estar considerados para su publicación en otra revista.

**Artículo de revisión:** artículos de actualización en temas clínicos, fisiopatológicos, farmacológicos, meta-análisis, epidemiológicos o de otras categorías, que sean considerados relevantes para la práctica médica.

**Educación médica:** artículos sobre aspectos educativos, de la enseñanza de la medicina, cuestiones metodológicas, técnicas, prácticas y habilidades tanto de pregrado como de posgrado.

**Caso clínico:** presentaciones clínicas seguidas de estudios de evaluación que, eventualmente, pueden conducir a un diagnóstico. Podrá incluir una breve revisión del tema.

**Ateneo radiológico:** presentación de uno o más casos de pacientes ilustrado(s) por imágenes de relevancia clínica, incluyendo una breve revisión del tema.

**Medicina Interna en Imágenes:** presentaciones clínicas generadas a partir de una imagen: introducción, relato del caso

y comentario de las imágenes. Debe incluir una breve revisión del tema. No más de 500 palabras.

**Actualización y avances en investigación:** artículos sobre temas biomédicos que se encuentren en etapa de investigación básica o aplicada, con potencial clínico inminente, o que, encontrándose ya en etapa clínica, su práctica esté poco difundida o resulte novedosa.

**Humanidades:** artículos originales acerca de temas históricos, de bioética, comentarios o revisiones bibliográficas críticas sobre publicaciones o temas relacionados con la historia de la medicina o de las ciencias, entrevistas a personas que tengan una relación con la medicina, ensayos elaborados en torno a imágenes, cuadros, fotografías, etc.

**Iconografía dermatológica:** casos clínicos dermatológicos ilustrados.

Más detalles en <http://www.hospitalitaliano.org.ar/educacion/revista/>

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

## Estructura de los trabajos y datos de la primera página

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

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

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

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

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

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

**Autoría:** La Revista se basa en los criterios para autoría de la ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*). Ingresar ([http://www.icmje.org/ethical\\_1author.html](http://www.icmje.org/ethical_1author.html))

**Agradecimientos:** Solo cuando se lo considere necesario y en relación a personas y/o instituciones. Se pueden incluir colaboradores que no cumplen los criterios de autoría, por

ejemplo personas que brindaron ayuda técnica, colaboraciones en la redacción del manuscrito o las direcciones de departamentos cuya participación sea de carácter general.

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

**Material gráfico:** los gráficos, tablas, fotografías y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto. Todos deberán llevar un título y leyenda (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) indicadas en el archivo de texto.

Las fotografías de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y una flecha que indique la orientación (ej.: á arriba); para aquellas que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto al original deberá incluirse la foto original.

Las fotografías deberán tener una resolución igual o mayor a 300 dpi y ser presentadas en CD o enviadas por mail a [revista@hospitalitaliano.org.ar](mailto:revista@hospitalitaliano.org.ar).

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

### Proceso de publicación

**Recepción de originales en versión electrónica.** La coordinación editorial acusará recibo del envío y solicitará, si es necesario, completar la presentación según lo requerido en el Reglamento general de presentación de artículos

**Presentación al Comité de Revista.** Se presentará el original al comité para su primera revisión. En esta etapa se podrá solicitar algún cambio antes de enviar el artículo a revisión externa

**Sistema de evaluación.** Si el Comité de Revista recomienda la publicación del trabajo, se lo envía como mínimo a dos profesionales externos a la institución. El sistema de evaluación es de doble ciego: no se informan los datos de los autores ni de los evaluadores. La evaluación se debe realizar en catorce días, aunque puede retrasarse por eventualidades ajenas al Comité. Los evaluadores podrán recomendar la publicación sin cambios, con cambios, o rechazarla. \*\*En cualquier caso se enviará a los autores el resultado de la evaluación. Si se requirieran cambios, los autores deberán realizarlos marcándolos con color rojo en el plazo estipulado por el Comité (entre siete y diez días, según la necesidad de cada caso) y adjuntar una nota en la que explicarán los cambios realizados y, si hubiera rechazo de alguna sugerencia, el porqué de este. Una vez recibido, el trabajo corregido se enviará nuevamente a los revisores para su aceptación. Si es aceptado se continuará con el proceso de publicación: corrección ortográfica y de estilo, galeras, etcétera. Si se requieren más correcciones se vuelve a realizar el proceso a partir de la siguiente marca \*\*. A partir de esta etapa no se aceptan cambios en el texto.

**Aceptación del trabajo.** Una vez aceptado el trabajo, la Coordinación Editorial se comunicará con el autor responsable para informar la decisión del Comité de Revista.

**Corrección y galeras.** Luego de aceptado, el artículo pasa a la etapa de corrección profesional que incluye una corrección ortográfica, gramatical y de estilo. En esta etapa pueden surgir dudas las cuales se remitirán al autor responsable. En la siguiente etapa el autor recibirá la prueba de galera para su revisión y aceptación final. En esta instancia no se pueden hacer cambios significativos que impliquen una cantidad de texto que modifique el sentido o la puesta en página del artículo. El autor responsable enviará por mail, en el plazo solicitado por la coordinación, las correcciones o la aceptación de la prueba de galera. Se recomienda fuertemente poner énfasis en la corrección de posibles errores ortográficos o de diagramación.

**Publicación online e impresa.** El Comité de Revista podrá publicar en forma adelantada el artículo en su página web. El autor responsable será informado de su publicación en cualquiera de los formatos de la Revista. Recibirá cuatro ejemplares y una carta de agradecimiento del Director de Revista.



SERVICIO DE ONCOLOGIA  
RADIANTE



HOSPITAL ITALIANO  
de Buenos Aires



## EXCELENCIA Y PRESTIGIO EN ONCOLOGIA RADIANTE

### Tratamientos del Centro Médico

Acelerador lineal de electrones  
Planificación tridimensional conformada  
Tratamientos hiperfraccionados  
Radiocirugía  
Braquiterapia de alta tasa de dosis  
Braquiterapia prostática  
Roentgenerapia: radioterapia superficial  
Betaterapia  
Irradiación corporal total  
Irradiación de piel total con electrones  
Intensidad modulada

### Centros Periféricos

Barrio Norte - C.A.B.A.  
Pacheco de Melo 3061

San Justo - Pcia. de Buenos Aires  
Perón 2231

Lomas de Zamora - Pcia. de Buenos Aires  
Acevedo 365

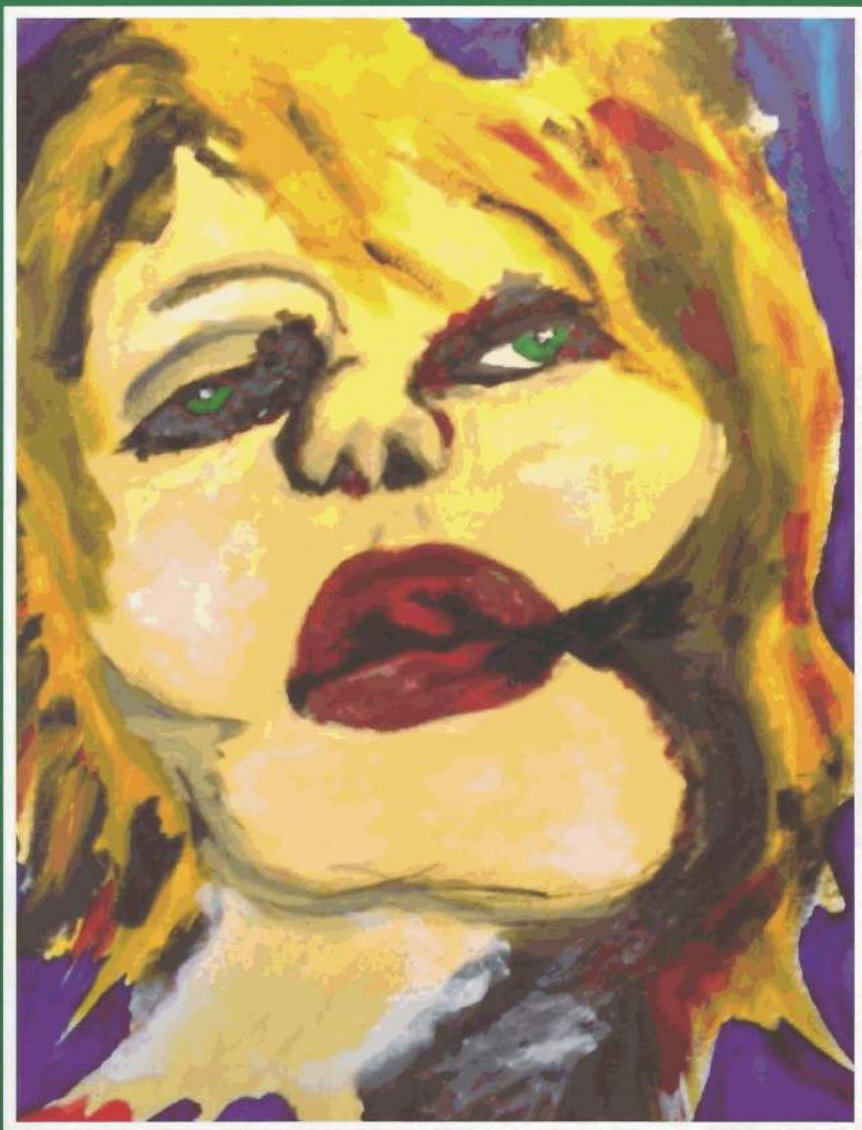
Avellaneda - Pcia. de Buenos Aires  
Colón 980

### Central

Tte. Gral. J. D. Perón 3931/3937 (C1198AAW)  
Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
Tel./fax. 4958-1213 líneas rotativas  
info@mevaterapia.com.ar  
[www.mevaterapia.com.ar](http://www.mevaterapia.com.ar)



Certificación de calidad  
ISO 9001:2000



**Sexo y muerte en Buenos Aires de Pablo F. Argibay. Acrílico sobre tela 50 × 50  
Homenaje a Johanne Corno**