



 **REVISTA DEL
HOSPITAL ITALIANO
DE BUENOS AIRES**

Junio 2016 Volumen 36 Número 2

Editorial
Alfie J.

Resección transoral-transnasal de tumores del espacio
parafaríngeo
Ruggeri C. S., et al.

Aplicación de los siete principios del aprendizaje pleno
en una sala de internación de psiquiatría en el
entrenamiento médico
Matusevich D.

Carcinoma espinocelular del oído externo con
extensión parotídea: a propósito de un caso
García Pita E., et al.

¿Cómo tratar las leucemias mieloides agudas (LMA)
en mayores de 60 años?
Giménez Conca A.

La utilidad de un score ecográfico simplificado en la
evaluación de pacientes con artritis reumatoidea
Rosa J.

Edulcorantes no calóricos. Más allá del dulzor
Montero J. C.

Medicina molecular en anestesia
Albite R. D., et al.

Serie parasitosis en Dermatología. Escabiosis
Bollea Garlatti M. L., et al.

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



Jilguero dorado en su hábitat, por Mariano Falconi
Partido de Brandsen, Buenos Aires.

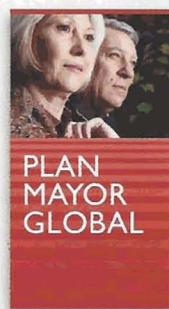
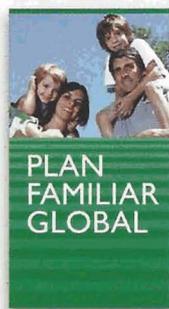
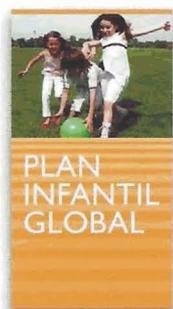
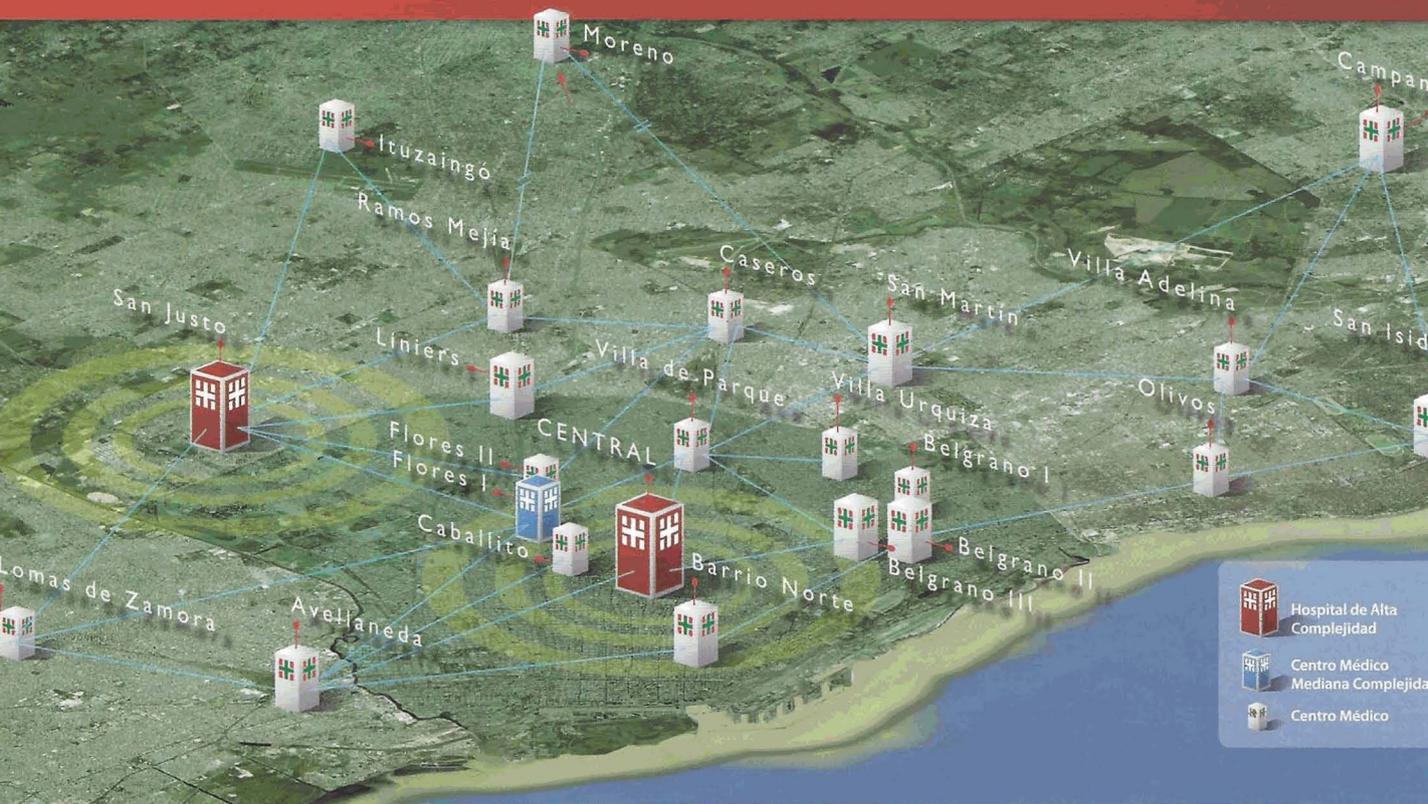


 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

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

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

RED DE 23 CENTROS MÉDICOS



PLAN DE SALUD

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

0-800-777-7007

www.hospitalitaliano.org.ar



REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

Director

Dr. José Alfie

Comité Editorial

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

Consejo honorario

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

Sociedad Italiana de Beneficiencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2015/2016

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 Mígues
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. Enrique M.
Beveraggi, Jorge Sivori, Héctor Marchitelli

Consejo de Administración Fundación Instituto Universitario

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

Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires

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

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

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

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 - 8º F - Buenos Aires
Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
E-mail: estsigma@gmail.com
www.estudiosigma.com.ar



JUNIO 2016
VOL. 36 N° 2

SUMARIO | SUMMARY

EDITORIAL / EDITORIAL

43 Alfie J.

ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

44 **Resección transoral-transnasal de tumores del espacio parafaríngeo**
Transoral-transnasal approach to parapharyngeal space tumors

Ruggeri C. S., et al.

EDUCACIÓN MÉDICA | MEDICAL EDUCATION

50 **Aplicación de los siete principios del aprendizaje pleno en una sala de internación de psiquiatría en el entrenamiento médico**

Application of perkin's seven principles of teaching in a inpatient psychiatry unit

Matusevich D.

CASO CLÍNICO | CLINICAL CASE

53 **Carcinoma espinocelular del oído externo con extensión parotídea: a propósito de un caso**
Squamous cell carcinoma of the external ear with parotid extension: case report

García Pita E., et al.

EL HOSPITAL ITALIANO EN MEDLINE | HOSPITAL ITALIANO IN MEDLINE

59 **¿Cómo tratar las leucemias mieloides agudas (LMA) en mayores de 60 años?**
Treating Acute Myeloid Leukemia (AML) in elderly patients

Giménez Conca A.

61 **La utilidad de un score ecográfico simplificado en la evaluación de pacientes con artritis reumatoidea**
Usefulness of a simplified ultrasound score in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis

Rosa J.

ACTUALIZACIÓN Y AVANCES EN INVESTIGACIÓN | UPDATE AND ADVANCES IN RESEARCH

63 **Edulcorantes no calóricos. Más allá del dulzor**
Non-caloric sweeteners. Beyond sweetness

Montero J. C.

68 **Medicina molecular en anestesia**
Molecular medicine in anesthesia

Albite R. D., et al.

ICONOGRAFÍA DERMATOLÓGICA | DERMATOLOGY ICONOGRAPHY

75 **Serie parasitosis en dermatología. Escabiosis**
Series: parasitosis in dermatology. Scabies

Bollea Garlatti M. L., et al.

HUMANIDADES | HUMANITIES

79 **Arte y naturaleza humana XXIV**
Art and human nature XXIV

Musso C. G., et al.

Editorial

Este número cuenta con dos contribuciones del Servicio de Otorrinolaringología. El Dr. Carlos S. Ruggeri analiza la experiencia del Servicio en la resección quirúrgica de los tumores del espacio parafaríngeo utilizando las vías transoral y endonasal. A partir del caso de un paciente, el Dr. Elián García Pita repasa las características clínicas del carcinoma epinocelular del oído externo así como su tratamiento mediante cirugía y radioterapia.

La Sala de Internación de Psiquiatría es un ámbito donde la complejidad de la patología mental requiere el pensamiento grupal. El Dr. Daniel León Matusevich nos relata el proceso de aprendizaje de la psiquiatría en el ámbito de la internación haciendo una analogía con los *Siete principios del aprendizaje* de David Perkins, profesor de Enseñanza y Aprendizaje de la Universidad de Harvard.

La sección "Hospital Italiano en Medline" incluye los comentarios acerca de 2 publicaciones. La ultrasonografía es sensible para detectar sinovitis y evaluar la actividad de la enfermedad. El Dr. Javier Rosa, de la Sección Reumatología, comenta la experiencia clínica utilizando un *score* ecográfico simplificado en el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide. Los mayores de 60 años con leucemia mieloide aguda (LMA) tienen peor pronóstico que el resto de los pacientes. El Dr. Alberto Giménez Conca analiza retrospectivamente los predictores de mortalidad en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica que iniciaron tratamiento en la Sección Hematología entre 1991 y 2014.

El Dr. Julio C. Montero, de la Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA), analiza la aparente relación entre el consumo voluntario o inadvertido de edulcorantes artificiales en los alimentos y bebidas y las consecuencias no deseadas en la nutrición, el metabolismo y la microflora intestinal. Estos efectos pleiotrópicos podrían incluso favorecer la ganancia de peso y la intolerancia a la glucosa.

La Dra. Romina D. Albite, del Servicio de Anestesiología de nuestro Hospital, repasa la influencia de los polimorfismos genéticos en el metabolismo y la respuesta a los fármacos utilizados en el procedimiento anestésico o en el posoperatorio y el tratamiento del dolor. Algunos ejemplos son los polimorfismos genéticos que afectan la sensibilidad al dolor o los vinculados a la respuesta a los opioides.

La Dra. María Luz Bollea Garlatti, del Servicio de Dermatología, nos ilustra el caso de una anciana con escabiosis, una ectoparasitosis subdiagnosticada debido a la baja sospecha por el prejuicio de estar asociada a malos hábitos de higiene. La baja sospecha clínica y el tratamiento con glucocorticoides favorecen la progresión a formas graves como la sarna noruega o eritrodérmica.

En la sección Humanidades, Carlos G. Musso y Paula A. Enz abordan el tema del aburrimiento crónico y la búsqueda desenfrenada de distractores autodestructivos en el personaje de Emma de la obra *Madame Bovary* de Gustave Flaubert.

Dr. José Alfie
Director de la Revista

Resección transoral-transnasal de tumores del espacio parafaríngeo

Carlos S. Ruggeri, Luis Fauqué, Agustín Martínez Font y Florencia Fernández

RESUMEN

Objetivos: Determinar la tasa de resección quirúrgica completa en tumores seleccionados del Espacio parafaríngeo tratados por vía transoral o transnasal o por ambas.

Diseño: descriptivo, retrospectivo.

Materiales y métodos: Se incluyeron en este estudio los pacientes que tuvieron neoplasias localizadas en el espacio parafaríngeo y que fueron tratados con cirugía por vía transoral o transnasal.

El abordaje transoral consistió en realizar una incisión con cauterio en la zona de mayor protrusión del tumor (pilar amigdalino y paladar), disección de la mucosa y del tumor de los planos profundos, traccionándolo hacia la cavidad oral. Para disecar el límite superior (rinofaringe) y lateral se utilizaron endoscopios que fueron introducidos por la incisión y por la cavidad nasal. El abordaje transnasal consistió en realizar una incisión en la pared lateral de la rinofaringe y disecar el tumor del plano profundo traccionándolo hacia el *cavum*.

Resultados: Fueron tratados 3 pacientes por vía transoral y uno por vía endonasal por padecer tumores del espacio parafaríngeo.

Tres tumores se originaron en glándulas salivales menores localizadas una en el espacio preestiloideo (1/3), otra en el espacio masticador (1/3) y otra en el sector superior del espacio preestiloideo (1/3). La histología dio como resultado dos adenoma pleomorfo y un carcinoma mucoepidermoide de bajo grado (1/3). Una neoplasia se originó en el lóbulo profundo de la parótida y se extendió al espacio preestiloideo, su histología fue carcinoma mucoepidermoide de grado moderado.

Conclusiones: La tasa de resección completa en pacientes con tumores del espacio parafaríngeo seleccionados tratados por vía transoral y endonasal fue del 100%.

Palabras clave: tumores del espacio parafaríngeo, cirugía transoral-transnasal,

TRANSORAL-TRANSNASAL APPROACH TO PARAPHARYNGEAL SPACE TUMORS

ABSTRACT

Objectives: To determine the rate of complete surgical resection in parapharyngeal space selected tumors treated with transoral and / or transnasal approach.

Design: Descriptive, retrospective.

Materials and methods: Patients who had tumors localized in parapharyngeal space and who were treated with transoral or transnasal surgery, were included in this study.

The transoral approach consisted in performing an incision with cautery in the area of greatest tumor protrusion (tonsillar pillar and palate), dissection of the mucosa and tumor of the deep planes, pulling it into the oral cavity. To dissect the upper limit (nasopharynx) and lateral we used endoscopes that were inserted by the incision and the nasal cavity.

The transnasal approach consisted in making an incision in the side wall of the nasopharynx and dissect the tumor of the deep plane pulling it towards the *cavum*.

Results: Three patients were treated with transoral and one by endonasal approaches who had parapharyngeal space tumors.

Three tumors originated in minor salivary glands located in prestyloid space (1/3), masticator space (1/3) and upper sector of pre-styloid space (1/3). Histology was in two pleomorphic adenoma, and another one low degree mucoepidermoid carcinoma (1/3). A neoplasm was originated in the deep lobe of the parotid gland and was extended to the prestyloid space, was a moderate degree of mucoepidermoid carcinoma.

Conclusions: Complete resection rate in patients with selected parapharyngeal space tumors, treated by transorally and endonasal approach was 100%.

Key words: parapharyngeal space tumors, transoral-transnasal surgical approach

Rev. Hosp. Ital. B. Aires 2016; 36(2): 44-49.

INTRODUCCIÓN

El espacio parafaríngeo está localizado en el sector superior del cuello y tiene forma de pirámide invertida con su piso en la base del cráneo y su vértice en la unión del músculo digástrico con el asta mayor del hueso hioides. La fascia que se extiende entre la apófisis estiloides y el músculo tensor del velo del paladar divide el espacio en: preestiloideo (anterolateral) y posestiloideo (posteromedial).

Esto es importante porque, de acuerdo con la localización de las lesiones en los diferentes sectores, se pueden inferir posibles diagnósticos histológicos y planificar diferentes abordajes quirúrgicos.

Los tumores del espacio parafaríngeo son infrecuentes y representan menos del 1% de los tumores de cabeza y cuello. Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, la mayoría de las cuales son benignas (80%).

Los tumores de glándulas salivales son los más frecuentes (45%), seguidos por los tumores Neurogénicos (40%)¹.

El tratamiento de estas neoplasias es la cirugía, y existen diferentes abordajes propuestos según la localización, el tipo histológico y la experiencia del equipo quirúrgico.

El abordaje transoral-transnasal con microscopio y endoscopios puede indicarse en pacientes con tumores seleccionados localizados en esta región.

OBJETIVOS

Determinar la tasa de resección quirúrgica completa en tumores seleccionados del espacio parafaríngeo tratados por vía transoral o transnasal o combinándolas.

DISEÑO

Descriptivo, retrospectivo

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de tumores localizados en el espacio parafaríngeo y que fueron evaluados y/o tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre julio de 1994 y marzo de 2016.

Se incluyeron en este estudio los pacientes que tuvieron neoplasias localizadas en el espacio parafaríngeo y que fueron tratados con cirugía por vía transoral o transnasal. Esto se realizó en pacientes seleccionados a partir del año 2003.

Se consideraron favorables para realizar dicho abordaje los pacientes que presentaban tumores voluminosos que desplazaron la mucosa de la rinofaringe/orofaringe, localizados anterior y medialmente a los vasos, y preferentemente en el espacio preestiloideo o espacio masticador. En tumores originados en la parótida se indicó la técnica transoral en neoplasias originadas en el lóbulo profundo solamente, y con implantación estrecha.

Se excluyeron los pacientes con tumores parafaríngeos tratados mediante abordajes externos y aquellos tratados por vía transoral por tumores localizados en cavidad oral u orofaringe.

Todos fueron evaluados con tomografía computarizada de cuello y resonancia magnética con contraste.

Las cirugías se realizaron bajo anestesia general con intubación orotraqueal, por vía transoral o Transnasal o ambas, utilizando un abreboca autoestático con un retractor de la lengua y del tubo, microscopio y endoscopios de 0 y 30°. El abordaje transoral consistió en realizar una incisión con cauterio en la zona de mayor protrusión del tumor (pilar amigdalino y paladar blando), seccionando mucosa, submucosa y el músculo constrictor superior de la faringe, hasta hallar la cápsula del tumor. La disección siguió en el plano pericapsular utilizando instrumental romo (espátulas aspiradoras) y coagulando con bipolar.

El tumor fue traccionado hacia la cavidad oral a medida que la disección lo separaba de los planos profundos.

Para disecar el límite superior (rinofaringe) y lateral se utilizaron endoscopios que fueron introducidos por la incisión y por la cavidad nasal.

En todos, menos en la neoplasia localizada en el sector superior del espacio preestiloideo a nivel de la rinofaringe, se realizó un estudio histopatológico por congelación.

El abordaje transnasal consistió en realizar una incisión en la pared lateral de la rinofaringe y disecar el tumor del plano profundo traccionándolo hacia el *cavum*. No se utilizaron taponas nasales.

Los controles se hicieron mediante el examen otorrinolaringológico, videorrinofibrolaringoscopia, resonancia magnética y PET-TC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computada)

RESULTADOS

Tres pacientes fueron tratados por vía transoral y uno por vía endonasal por padecer tumores del espacio parafaríngeo.

Todas fueron mujeres: la menor de 21 años, y la mayor de 83.

Tres tumores se originaron en glándulas salivales menores y ocuparon una el espacio Preestiloideo (1/3), otra el espacio masticador (1/3) y otra el sector superior del espacio preestiloideo a nivel de la rinofaringe (1/3). La histología dio como resultado en dos, adenoma pleomorfo, y en uno, carcinoma mucoepidermoide de grado moderado (1/3).

Una neoplasia se originó en el lóbulo profundo de la parótida y se extendió al espacio preestiloideo; su histología fue carcinoma mucoepidermoide de grado moderado.

El tamaño de los tumores medidos con resonancia magnética fue: 63 × 42 × 60 mm (carcinoma mucoepidermoide originado en el lóbulo profundo de la parótida), 61 × 41 × 61 mm (adenoma pleomorfo en espacio preestiloideo), 30 × 17 × 20 mm (carcinoma mucoepidermoide en espacio

masticador), y $11 \times 10 \times 14$ mm (adenoma pleomorfo en sector superior del espacio preestiloideo) en sus diámetros craneocaudal, anteroposterior y transversal, respectivamente (Figs. 1 y 2).

Todas las lesiones produjeron desplazamiento de la mucosa de rinofaringe y orofaringe y se localizaron medialmente a los vasos del cuello. Los signos y síntomas de consulta fueron: en uno, hipoacusia conductiva unilateral por obstrucción tubárica (1/4), en otro, apneas del sueño (1/4) y en dos, asimetría en orofaringe (2/4).

Todos fueron estudiados mediante tomografía computarizada de cuello y resonancia magnética con contraste.

En 3 se hizo una punción con aguja fina; en uno, el diagnóstico coincidió con el examen histológico diferido de la pieza; en otro, el material fue insatisfactorio y en otro hubo diferencias con el diagnóstico definitivo.

En ningún paciente se realizó una biopsia preoperatoria.

En uno (carcinoma mucoepidermoide originado en el

lóbulo profundo de la parótida) se utilizó monitorización intraoperatoria del nervio facial. En un solo enfermo, la resección transoral se hizo por fragmentos.

Mediante la biopsia por congelación no pudo definirse la histología en un enfermo (carcinoma mucoepidermoide de grado moderado.)

Tres pacientes permanecieron internados 24 horas y uno 2 días.

Iniciaron dieta blanda por vía oral después de la cirugía, y las molestias postoperatorias fueron manejadas con ibuprofeno.

No hubo complicaciones posoperatorias. En los 2 enfermos con carcinomas mucoepidermoides de grado moderado se indicó radioterapia posoperatoria.

Todos fueron evaluados mediante examen clínico otorrinolaringológico, videorrinofibrolaringoscopia, resonancia magnética y dos, además, con PET-TC. En ninguno se detectó persistencia del tumor.

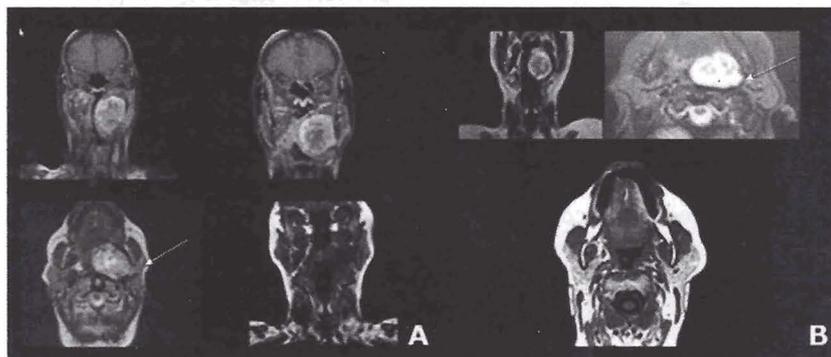


Figura 1. Tumores gigantes de glándulas salivales. **A.** Carcinoma mucoepidermoide de grado moderado en lóbulo profundo de la parótida con extensión al espacio pre-estileo. Implantación del tumor en la parótida (flecha). **B.** Adenoma pleomorfo con extensión al espacio pre-estileo. Plano graso entre la parótida y el tumor (flecha).

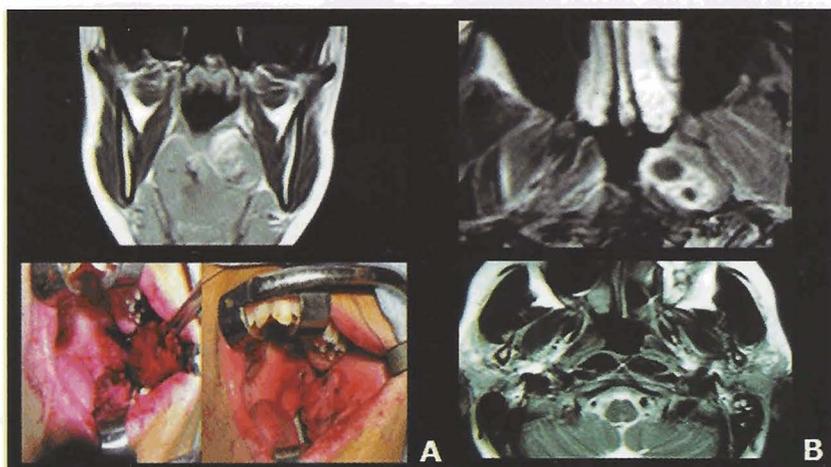


Figura 2. **A.** Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado, espacio masticador. **B.** Adenoma pleomorfo en rinofaringe, cirugía transnasal con endoscopías.

Un paciente con un carcinoma mucoepidermoide fue controlado durante más de 10 años, otro durante 1 año y los dos adenomas pleomorfos durante 9 y 2 años.

DISCUSIÓN

La localización de los tumores en los diferentes compartimentos que tiene el espacio parafaríngeo, el desplazamiento de las estructuras que lo atraviesan y el borramiento de planos grasos permiten muchas veces diagnosticar la presunta histología de las neoplasias y también determinar el abordaje quirúrgico más adecuado para obtener una buena exposición y la exéresis total de las lesiones.

Han sido descritos diferentes abordajes quirúrgicos para tratar estas neoplasias, los más utilizados son el transcervical, el transparotídeo y la combinación de ambos (fig. 3). Pueden ampliarse estos accesos mediante una mandibulotomía paramediana sobre todo en casos de tumores malignos de gran tamaño o realizar un abordaje transcervico-mastoideo para resecar tumores originados en el golfo de la vena yugular interna que se extiendan al cuello y ocupen el espacio postestiloideo.

La vía transoral se utilizó con éxito en la mayoría de los 112 pacientes tratados por McElroth's en 1963, pero él realizaba una ligadura previa de la arteria carótida. Este abordaje fue considerado inadecuado e inseguro, posiblemente por la falta de control vascular en el cuello y por las dificultades para poder visualizar adecuadamente el tumor.

En 1988, Goodwin y Chandler describieron 6 pacientes con adenomas pleomorfos que fueron operados con éxito por vía transoral³.

Steiner con sus publicaciones sobre cirugía transoral para tratar el cáncer de laringe e hipofaringe y los estudios de cirugía transoral robótica (TORS) para resecar tumores del espacio parafaríngeo posiblemente haya contribuido para

que este abordaje sea considerado un tratamiento alternativo en el caso de tumores seleccionados en el espacio parafaríngeo⁴.

Los pacientes que pueden ser seleccionados para ser tratados por vía transoral o transnasal o ambas son aquellos que tienen tumores que se originan en la submucosa de la faringe (tumores de glándulas salivales menores) o en el lóbulo profundo de la parótida y ocupan el espacio preestiloideo. Es mejor que tengan una implantación reducida en la parótida, que no sean de naturaleza vascular y que estén localizados anterior y medialmente a los vasos del cuello. Las ventajas de este abordaje son: no producir cicatrices externas, evitar la paresia facial severa que se produce al disecar el nervio facial en tumores originados en el lóbulo profundo de la parótida y que se extienden al espacio preestiloideo, la breve internación y baja morbilidad posoperatoria.

Las desventajas pueden ser la falta de control vascular en el cuello, la mayor frecuencia de infecciones por contaminación con secreciones orales, menor visión, mayores posibilidades de ruptura y fragmentación del tumor y las dificultades para obtener márgenes posresección sin tumor. En un estudio sobre 17 pacientes tratados mediante TORS por tumores del espacio parafaríngeo informaron 3 complicaciones: hematoma que requirió drenaje quirúrgico y hemostasia, un flemón que fue tratado con antibióticos, y trismus leve que mejoró con corticoides⁵.

Los pacientes descritos en este estudio no tuvieron complicaciones.

La visión al trabajar con microscopio y endocámaras provistas de endoscopios con diferente ángulo fue muy buena y en ningún paciente tuvimos que combinar el abordaje transoral con uno externo, como en el estudio mencionado anteriormente.

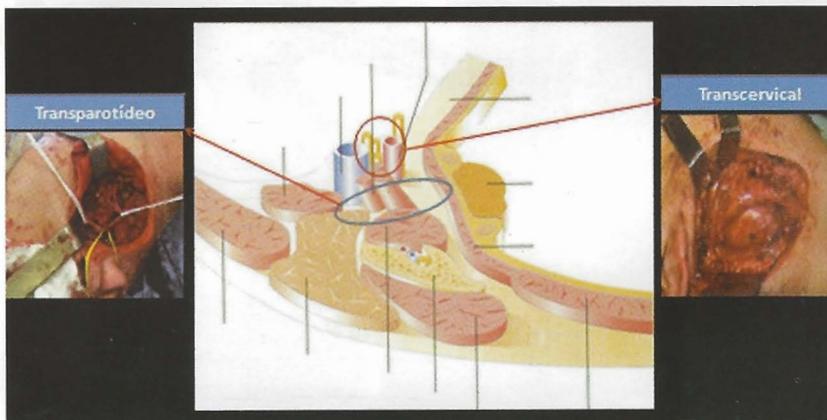


Figura 3. Abordajes quirúrgicos para tratar tumores del espacio parafaríngeo. Transcervical (puede incluir submaxilectomía, sección del ligamento estilomandibular y del digástrico) y transparotídeo, pueden combinarse. Transoral y transnasal con endoscopios: casos muy seleccionados, tumores originados en la submucosa faríngea o en lóbulo profundo de la parótida/espacio preestiloideo.

En un paciente con un carcinoma mucoepidermoide, la resección del tumor se hizo en fragmentos.

Si bien creemos que esto no es lo ideal, en neoplasias de gran tamaño resecadas por vía externa también puede producirse la fragmentación del tumor.

Goodwin y Chandler informaron un 25% de recurrencias en tumores resecados por vía transoral.

Esta tasa de recurrencia es más elevada que con otros abordajes pero llama la atención que informaron que la resección fue completa y sin ruptura de cápsula³.

Betka informa ruptura capsular en 2 pacientes pero durante 6 años de seguimiento no tuvieron recurrencias⁶.

Hughes informa disrupción capsular macroscópica en el 15% de sus pacientes, la mayoría tratados mediante un abordaje transcervical o transparotídeo, pero con una recurrencia del 4% durante 20 años de seguimiento⁷.

Otros estudios no demuestran diferencias entre tumores resecados con ruptura de la Cápsula o si ella⁸⁻⁹.

Con TORS en 17 pacientes tratados informaron 2 rupturas focales de cápsula y una fragmentación en tres adenomas pleomorfos. No hubo recurrencias con un seguimiento promedio de 10,5 meses⁵.

Los márgenes de la resección en las lesiones localizadas en el espacio parafaríngeo tratadas por vía externa o transoral son reducidos debido a la proximidad de estructuras vitales.

En un metanálisis que incluyó 1882 pacientes con tumores de parótida tratados con parotidectomía superficial y disección extracapsular, no existieron diferencias en la tasa de recurrencia¹⁰. También la fragmentación del tumor se

acepta como parte de la técnica quirúrgica empleada en la resección transoral de tumores malignos de laringe y senos paranasales sin comprometer el control local.

La utilización de endoscopios también puede mejorar la seguridad y la tasa de resección completa, complementando los abordajes externos¹¹⁻¹³.

Otra posibilidad para mejorar la seguridad del abordaje transoral y realizar resecciones completas es la utilización de sistemas de navegación quirúrgica.

En un paciente excluido de esta serie con un adenoma pleomorfo multicéntrico localizado en el lóbulo superficial y profundo de la parótida, con extensión al espacio preestiloideo y que alcanzaron la base del cráneo se utilizó un abordaje transparotídeo combinado con la introducción del endoscopio para resecar la prolongación superior y posterior del tumor (Fig. 3) que habitualmente se realiza a ciegas mediante disección roma¹⁴ (Fig. 4).

CONCLUSIONES

La resección transoral-transnasal de tumores del espacio parafaríngeo en casos muy seleccionados es segura, eficaz y mínimamente invasiva.

La tasa de resección completa en los pacientes con tumores del espacio parafaríngeo seleccionados para tratamiento quirúrgico mediante un abordaje transoral-transnasal con microscopio y endoscopios fue del 100%.

El cirujano que realice la resección transoral debe tener experiencia en abordajes externos al espacio parafaríngeo.

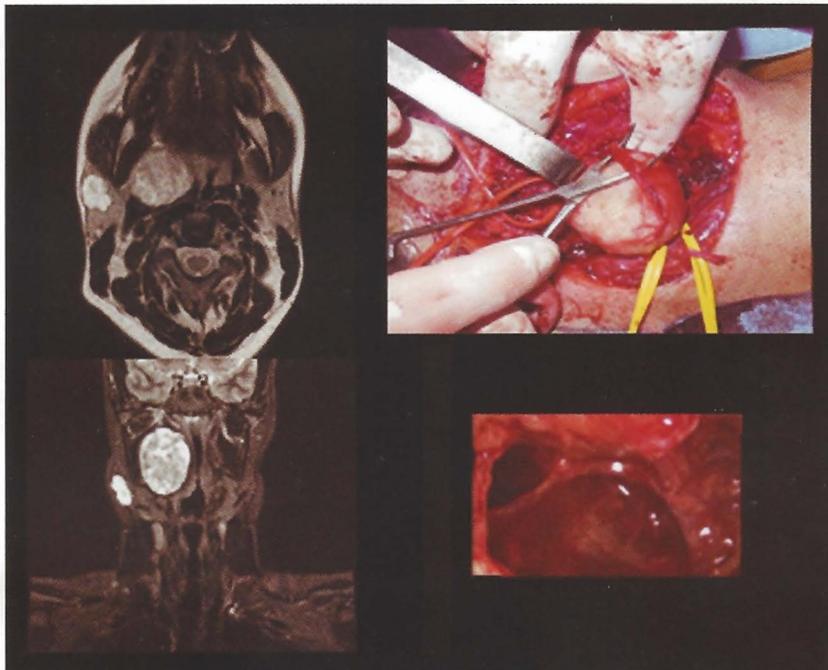


Figura 4. Adenoma pleomorfo multicéntrico con extensión al espacio prestiloideo y visión endoscópica posresección.

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

REFERENCIAS

1. Kuet ML, Kasbekar AV, Masterson L, et al. Management of tumors arising from the parapharyngeal space: A systematic review of 1,293 cases reported over 25 years. *Laryngoscope*. 2015;125(6):1372-81.
2. Lidjens Y, Losano T, Di Lella F, Ruggieri CS. Tumores del Espacio Parafaríngeo. *Anales Otorrinolaringológicos del Perú*. 2013, vol 18, N°1: 35-44.
3. Goodwin WJ Jr, Chandler JR. Transoral excision of lateral parapharyngeal space tumors presenting intraorally. *Laryngoscope*. 1988;98(3):266-9.
4. O'Malley BW, Weinstein GS, Leonhardt FD, Quon H. Robotic Resection of Parapharyngeal Space Tumors. 11: 135-146, in *Transoral Robotic Surgery (TORS)*. Plural Publishing, United Kingdom 2012.
5. Boyce BJ, Curry JM, Luginbuhl A, et al. Transoral robotic approach to parapharyngeal space tumors: Case series and technical limitations. *Laryngoscope*. 2016;126(8):1776-82.
6. Betka J, Chovanec M, Klozar J, et al. Transoral and combined transoral-transcervical approach in the surgery of parapharyngeal tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(5):765-72.
7. Hughes KV 3rd, Olsen KD, McCaffrey TV. Parapharyngeal space neoplasms. *Head Neck*. 1995;17(2):124-30.
8. Malard O, Wagner R, Joubert M, et al. Prognostic factors for secondary recurrence of pleomorphic adenoma: a 20-year, retrospective study. *J Laryngol Otol*. 2013;127(9):902-7.
9. Witt RL. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2141-54.
10. Albergotti WG, Nguyen SA, Zenk J, et al. Extracapsular dissection for benign parotid tumors: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122(9):1954-60.
11. Beswick DM, Vaezi A, Caicedo-Granados E, et al. Minimally invasive surgery for parapharyngeal space tumors. *Laryngoscope*. 2012;122(5):1072-8.
12. Chen WL, Wang YY, Zhang DM, et al. Endoscopy-assisted transoral resection of large benign parapharyngeal space tumors. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(10):970-3.
13. Iseri M, Ozturk M, Kara A, et al. Endoscope-assisted transoral approach to parapharyngeal space tumors. *Head Neck*. 2015;37(2):243-8.
14. Shah's J, Patel S, Singh B. *Head and Neck Surgery and Oncology*. Fourth Edition, Elsevier, Philadelphia 2012. Chapter 13, Salivary Glands: 526-569.
15. Ducic Y, Oxford L, Pontius AT. Transoral approach to the superomedial parapharyngeal space. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(3):466-70.

Aplicación de los siete principios del aprendizaje pleno en una sala de internación de psiquiatría en el entrenamiento médico

Daniel Matusevich

RESUMEN

En esta presentación describiremos la aplicación de los siete principios de aprendizaje pleno, ideados por David Perkins, al trabajo y al aprendizaje en una sala de internación de psiquiatría en un hospital general.

Palabras clave: aprendizaje pleno, David Perkins, entrenamiento médico.

APPLICATION OF PERKIN'S SEVEN PRINCIPLES OF TEACHING IN A INPATIENT PSYCHIATRY UNIT

ABSTRACT

This presentation will describe the application of David Perkins seven principles of teaching in the psychiatric unit of a General Hospital.

Key words: whole learning, David Perkins, medical training.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 50-52.

INTRODUCCIÓN

Los siete principios del aprendizaje pleno¹ son prácticos y muy funcionales para aplicar en el aprendizaje de la psiquiatría; esa compatibilidad radica en la compleja naturaleza de dicha especialidad médica, que constituye una enredada amalgama de elementos de índole teórica con otros de naturaleza práctica desde los "primeros minutos" de comenzado el partido.

Este modelo teórico fue imaginado por David Perkins, catedrático de Harvard y codirector junto con Howard Gardner del Proyecto Cero, interesado desde siempre en las relaciones posibles entre juego y aprendizaje; su teoría se basa en experiencias tempranas de su vida, que, según nos relata, lo marcaron definitivamente: en la temprana

infancia su padre lo instruyó en el arte del béisbol y partir de ese adiestramiento construye una teoría que está revolucionando los procesos de enseñanza.

El ámbito elegido es una Sala de Internación de Psiquiatría de un hospital general donde interactúan profesionales que recién comienzan a transitar su camino por la especialidad con otros que se hallan más afianzados junto a médicos y psicólogos expertos; es en la interacción de estos tres grupos donde radica la singularidad de la propuesta y la posibilidad de su implementación². Vale la pena señalar que el intercambio entre colegas es diario, regular y está caracterizado por un grado de intensidad importante, hecho de significación al intentar abordar la complejidad.

La elección de la Sala de Internación se sostiene teóricamente en la constatación de que el mundo de dicho espacio remeda, en pequeña escala, el mundo de la psiquiatría toda; este hecho es el que le permite al médico que recién está comenzando a desarrollarse descubrir (en palabras del propio Perkins) el sentido del juego completo; entrevistas con pacientes, con familias, realizar diagnósticos, medicar, efectuar psicoterapias, contener emocionalmente, relacionarse con discípulos, participar de procesos terapéuticos grupales y muchas otras tareas son, sin duda, los componentes (descompuestos) de la especialidad toda que se realizan en un solo espacio con coherencia permitiéndole al médico y al psicólogo desarrollar una

¹En el aprendizaje pleno se interioriza la nueva información y se construyen nuevas representaciones mentales (conocimientos), que pueden utilizarse en situaciones diferentes de los contextos donde se aprendieron. Aprender de forma plena implica desarrollar nuevos conocimientos, habilidades, destrezas, conductas o valores como resultado no solo de escuchar y observar, sino primordialmente de razonar y experimentar, por lo que para que ocurra aprendizaje pleno debe haber una participación muy activa por parte del alumno. El aprendizaje pleno se facilita cuando el individuo está motivado y en un ambiente social adecuado. Así pues, el aprendizaje pleno ocurre como producto de un proceso multidireccional que involucra a los alumnos y a los maestros en un proceso interactivo permanente.

²Es muy importante remarcar aquellos profesionales menos avezados, al estar permanentemente en contacto con los expertos, pueden llevar adelante la doble tarea de aprendizaje y desempeño profesional de manera más que satisfactoria.

experiencia de primera mano, llevando adelante una versión del juego para principiantes que –con el correr de los días, las semanas y los meses– se va complicando a medida que incorpora nuevos elementos.

Debemos considerar que al principio (y durante bastante tiempo), el profesional novel va adquiriendo talentos y habilidades variadas, solo mucho más adelante llega a capturar la complejidad y el conocimiento del juego completo. A diferencia del ejemplo aportado por Perkins (relacionado con el mundo del béisbol), la versión del juego llevada adelante no es para principiantes pero sí se caracteriza por el acompañamiento y la tutela permanente de aquellos menos experimentados por los encargados de garantizar que el proceso de aprendizaje y el trabajo se desarrollen de manera armónica.

Es en este sentido que la Sala de Internación de Psiquiatría (por lo variado de las tareas que se desarrollan en su seno) ofrece una oportunidad casi única de jugar el juego completo desde el comienzo, evitando la “elementitis” y la “acerquitis”, ya que no se trata de descomponer los elementos que constituyen el trabajo en la especialidad o adquirir información acerca de cómo y por qué funcionan de cierta manera³ sino que se trata de jugar el juego de ser médicos que trabajan en una unidad de internación atendiendo pacientes.

APLICACIÓN DE LOS SIETE PRINCIPIOS⁴

Jugar el juego completo

Cuando el psicólogo o el médico entrevistan a un paciente por primera vez, en busca de tal o cual síntoma o simplemente intentando conocer en detalle su historia están jugando el juego completo, ya que es imposible comprender el laberinto que implica un síntoma psiquiátrico o una determinada situación vital sin tener un enfoque amplio y abarcativo. Al principio no nos detenemos en las cuestiones técnicas de la entrevista, en los elementos singulares de cada detalle semiológico sino que simplemente es el juego de la interacción con el otro lo que se pone en primer plano. El docente evita los porqués y jerarquiza el cómo construir una relación, permitiendo de esta forma que el inexperto se vaya instalando en un nuevo mundo con reglas propias que es necesario ir decodificando a medida que la experiencia transcurre.

³Todo esto llega mucho más adelante en el proceso de formación; en la Sala, en cambio se produce una inmersión rápida y profunda en una tarea que no se comprende de manera acabada, con el objetivo fundamental de aprender a trabajar (aprender a hacerla) aceptando que el desconocimiento acerca de algo no debe constituirse en un obstáculo para llevar ese algo adelante.

⁴Es necesario tener en cuenta que la carrera de medicina no prepara, o lo hace de manera muy superficial, para el shock que implicara para el joven médico la inmersión en la locura y sus circunstancias. Muchos residentes consideran la especialidad de la psiquiatría como realizar una nueva carrera y muy probablemente no estén desencaminados en dicha reflexión.

Lograr que valga la pena jugar el juego

Frente a la pregunta “por qué hicimos esto y no lo otro” o “para qué sirve tal cosa o tal otra”, la respuesta del tutor intenta apuntar siempre a la noción de proceso y casi nunca a la de resultado, dado que muchas veces los resultados son instantáneos mientras que los procesos se llevan adelante a lo largo del tiempo.

Mientras el proceso transcurre algunas respuestas van apareciendo (nunca todas), el sentido de algunas intervenciones es más claro que otras pero intentamos evitar las respuestas del estilo “...ya lo vas a entender” o “tenés que saberlo...”, debido a que hemos comprobado que desmotivan al que está aprendiendo. En cambio, jugar el juego completo desde el principio (aunque sea en su versión para principiantes) produce el efecto contrario ya que muchas veces las respuesta buscadas por los estudiantes están ahí, en la práctica, y es por medio del juego que el conocimiento adquirido no se transforma en conocimiento inerte (a través de una práctica que sea a la vez significativa e interesante).

Trabajar sobre las partes difíciles

Este principio comienza a adquirir importancia a medida que el estudiante va adaptándose a la lógica del juego completo; Perkins sostiene agudamente que jugar el juego completo para nada garantiza mejorar en las partes difíciles. Es necesario deconstruir el juego, individualizar las situaciones problema (que, por otra parte, varían de estudiante en estudiante) y prestarles especial atención a través de estrategias especialmente diseñadas para cada situación. Tengamos en cuenta que esto se diferencia claramente de la “elementitis”, ya que las partes difíciles surgen solamente después que el estudiante haya jugado o esté jugando el juego completo; es absolutamente imposible individualizarlas *a priori*. Cuando las partes complejas de la tarea son trabajadas de esta forma es mucho más sencillo para el aprendiz, ya que así las puede incluir más fácilmente en el juego completo que viene practicando (usando una metáfora tenística, en claro homenaje a Perkins, no es lo mismo practicar un golpe muy difícil como el revés desde el comienzo que comenzar a hacerlo frente a la necesidad del jugador de mejorar dicho golpe por las exigencias de la competencia).

Jugar de visitante

La Sala de internación de Psiquiatría es el ámbito más complejo de nuestra especialidad; en ella se llevan adelante los procesos terapéuticos más delicados debido a que las personas que requieren ser internadas son aquellas cuyos padecimientos presentan un grado de gravedad que no pudo ser resuelto por las demás instancias terapéuticas.

En este sentido, los médicos jóvenes, desde el primer minuto del partido, juegan el juego completo de visitantes, ya que deben atravesar junto a sus pacientes las situaciones más complejas; para que quede claro, no estamos hablando

aquí del aprendizaje que transcurre en la comodidad del consultorio o en el ámbito protegido del aula sino de un espacio donde trabajo e instrucción se imbrican de una forma muy delicada y hasta difícil de decodificar. Los médicos que se forman en una Sala de Internación son, pues, iguales a los corredores de carreras de aventuras ya que juegan de visitantes siempre.

Jugar el juego oculto

La comprensión del juego oculto de la psiquiatría es absolutamente fundamental para evitar los procesos de aprendizaje que no son tales (el “como si” aprendiera) ya que se mantienen solamente en la periferia de la comprensión verdadera. Quizá la psiquiatría, debido a lo complejo e inasible de su objeto de estudio, sea la especialidad médica con más juegos ocultos que aparecen desde el vamos al intentar la definición de la mismísima especialidad⁵.

Aprender del equipo... Y de los otros equipos

El trabajo en la Sala de Internación de psiquiatría está estructurado en equipos; no hay lugar para las individualidades ya que la complejidad de la patología mental en los casos que están en el borde requiere el pensamiento

⁵Existe una gran cantidad de discusiones teóricas que están muy lejos de ser saldadas y condicionan todos los procesos de aprendizaje llevados adelante en el seno de la especialidad; para dar un solo ejemplo: nada tiene que ver el aprendizaje de una técnica quirúrgica avalada por toda la comunidad científica que la instrucción en una técnica de psicoterapia acerca de la cual hay interminables discusiones sobre su validez, su aplicabilidad, etc.,

grupal para poder ser descifrada; justamente muchas internaciones se producen cuando el tratamiento individual fracasó, dando lugar al enfoque grupal propugnado por nuestro grupo en las internaciones.

Este es uno de los motivos fundamentales por los que el aprendizaje pleno se adapta de maravillas a la tarea que venimos desarrollando desde hace bastantes años en nuestro servicio; incorporar la mirada de Perkins nos permitió dar sentido y descubrir “el juego oculto” de una gran cantidad de prácticas de aprendizaje que llevamos adelante desde hace un tiempo en la sala de internación. Aprender y hacer al mismo tiempo solo puede tener lugar en un marco de interacción de pares, de otra forma es absolutamente imposible⁶.

Aprender el juego del aprendizaje

El sentido último de nuestro trabajo con los médicos en proceso de formación en la Sala es que adquieran la capacidad o el superpoder que nos parece más importante: que puedan aprender a aprender. Estamos de acuerdo con aquello de que las personas construyen los significados a partir de las experiencias que van desarrollando, y consideramos que el esquema propuesto por Perkins es una sistemática muy práctica y útil para acompañar a los estudiantes en dicho proceso.

⁶Todas las reuniones de supervisión y aprendizaje de la tarea se dan en un marco grupal, puede ser un pequeño grupo o un gran grupo pero siempre es la matriz grupal la que contiene los procesos que se llevan adelante en la Sala.

Carcinoma espinocelular del oído externo con extensión parotídea: a propósito de un caso

Elián García Pita, Federico Alberto Di Lella, Juan José Larrañaga y Andrea Salazar

RESUMEN

El pabellón auricular y el conducto auditivo externo constituyen una región anatómica que puede ser asiento de múltiples patologías, entre ellas procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, tanto benignos como malignos. Con respecto a los tumores, los diversos tipos suelen presentarse con síntomas y signos similares y en general es difícil inferir la variedad histológica del tumor a través del examen físico, por lo cual es necesario el estudio histopatológico para determinar el diagnóstico. La mayoría de los tumores del oído externo son carcinomas; entre ellos se destacan el carcinoma basocelular, el más frecuente, y el carcinoma espinocelular. Menos frecuentemente se encuentran otros tipos de tumores como los melanomas, adenocarcinomas, carcinomas de glándulas ceruminosas, carcinomas mucoepidermoides, sarcomas, procesos linfoproliferativos, etc. Suelen ocurrir en la edad media y avanzada (50-70 años) y con mayor periodicidad en el sexo masculino.

En el presente trabajo se describe un caso clínico de carcinoma espinocelular del oído externo, tratado exitosamente mediante cirugía y radioterapia, así como también se describen las características clínicas de esta enfermedad, con especial atención al compromiso del oído externo por ella.

Palabras clave: carcinoma espinocelular de pabellón auricular, cáncer de oído externo.

SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE EXTERNAL EAR WITH PAROTID EXTENSION: CASE REPORT

ABSTRACT

The pinna and the ear canal are an anatomical region that can be affected by many diseases, including inflammatory, infectious and benign and malignant neoplastic processes. With regard to tumors, various types usually present with similar symptoms and usually is very difficult to know the histological type through physical examination, so histopathological examination is necessary in order to determine the diagnosis. Most tumors are carcinomas; they can be basal cell carcinoma (more frequently), or squamous carcinoma. Less frequently are other types of tumors such as melanomas, adenocarcinomas, ceruminous glands carcinomas, mucoepidermoid carcinomas, sarcomas, lymphoproliferative disorders, etc. They usually present in middle and advanced age people (50-70 years) and are more frequently in men.

In this article we present a case of squamous cell carcinoma of the external ear with extension to parotid gland, successfully treated with surgery and radiotherapy, as well as we describe the clinical characteristics of this disease, with special attention to the compromise of the external ear.

Key words: squamous cell carcinoma of the pinna, external ear cancer.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 53-58.

INTRODUCCIÓN

El pabellón auricular y el conducto auditivo externo constituyen una región anatómica que puede ser asiento de múltiples patologías, entre ellas procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos, tanto benignos como malignos. Con respecto a los tumores, los diversos tipos suelen presentarse con síntomas y signos similares y en general es difícil inferir la variedad histológica del tumor a través del examen físico, por lo cual es necesario el estudio histopatológico para determinar el diagnóstico. El oído externo constituye un sitio frecuente de asiento del cáncer de piel debido a la gran exposición solar de esta zona, por lo que las medidas preventivas de fotoprotección son fundamentales para evitar su aparición.

OBJETIVO

Describir un caso clínico de carcinoma espinocelular del oído externo, tratado exitosamente mediante cirugía y radioterapia, así como también realizar una descripción de las características clínicas de esta enfermedad, con especial atención al compromiso del oído externo por ella.

DISEÑO

Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de la historia clínica electrónica de un paciente que consultó por un tumor de oído externo izquierdo con diagnóstico de carcinoma espinocelular, en marzo del año 2014, en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 60 años, con antecedente de trasplante cardíaco hace 15 años aproximadamente, hoy

en seguimiento y en tratamiento con inmunosupresores. Refería la aparición, en octubre de 2013, de una pequeña tumoración nodular en la región del meato auditivo y concha auricular izquierda, indolora y sin signos ni síntomas de infección. Inicialmente fue tratada en otro centro con cremas locales con corticoides, sin respuesta a ella. La lesión aumentó de tamaño progresivamente. Fue biopsiada por Servicio de Dermatología y se informó la anatomía patológica como carcinoma espinocelular.

Al momento de la consulta a nuestra institución, seis meses después de la aparición, se evidenciaba una tumoración vegetante y ulcerada de fondo sucio en concha auricular y meato auditivo externo izquierdo (Figs. 1 y 2). Al interrogatorio, no refería dolor. Se solicitaron estudios audiológicos y por imágenes para completar la evaluación. La audiometría mostró una audición normal en el oído derecho, una hipoacusia mixta del oído izquierdo con compromiso de los tonos agudos y una separación ósteo-aérea promedio de 35 dB, con buena discriminación bilateral en la logaudiometría (Figs. 3 y 4).

La tomografía computarizada (TC) de cuello con contraste endovenoso y de peñascos sin contraste (Figs. 5 y 6) mostró una formación expansiva auricular izquierda con extensión al conducto auditivo externo (CAE) y compromiso parotídeo, de 4 cm de diámetro, asociada a adenopatías en región parotídea y retroauricular. Ambos oídos medios e internos, conducto auditivo interno y conducto auditivo externo derechos no presentaban alteraciones. Se evidenciaban ganglios cervicales bilaterales que no alcanzaban el rango adenomegálico.

La resonancia magnética (RM) con gadolinio (Figs. 7 y 8) mostró una formación expansiva sólida que comprometía el tercio externo del piso del conducto auditivo externo

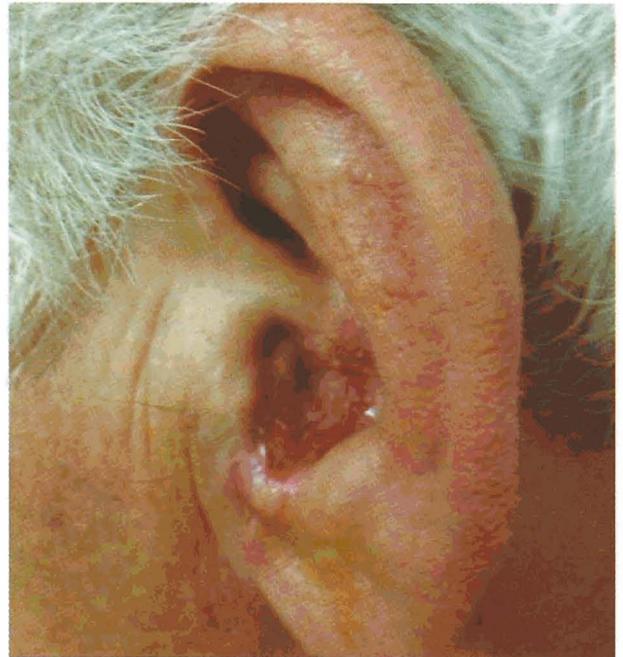


Figura 2. Tumor de oído externo.

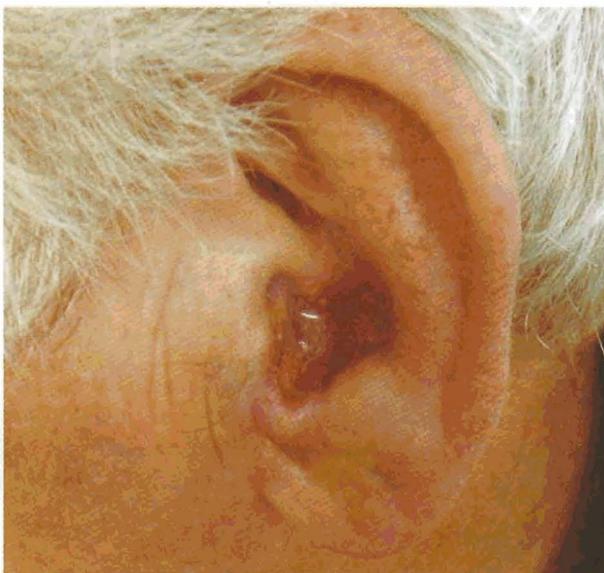


Figura 1. Tumor de oído externo.

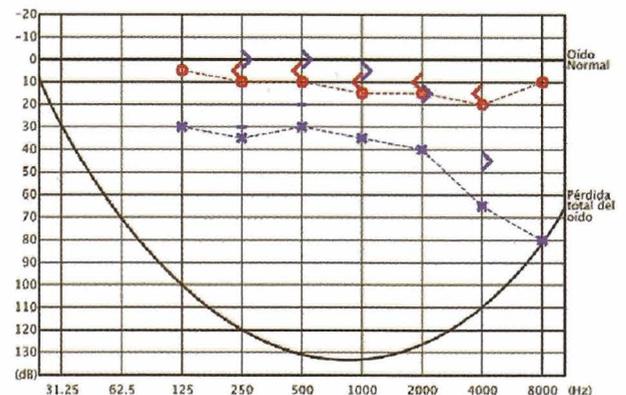


Figura 3. Audiometría tonal.

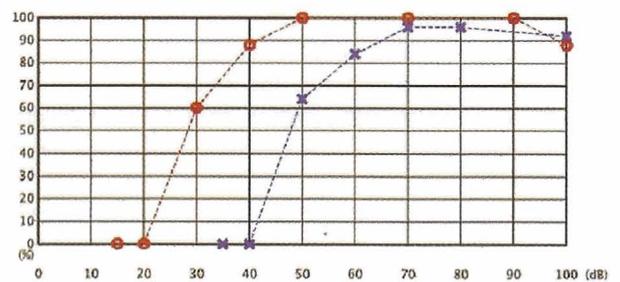


Figura 4. Logaudiometría.

izquierdo de aproximadamente 26 × 23 × 21 mm, y con realce heterogéneo luego de la administración de contraste endovenoso, con invasión del cartílago del pabellón auricular adyacente.

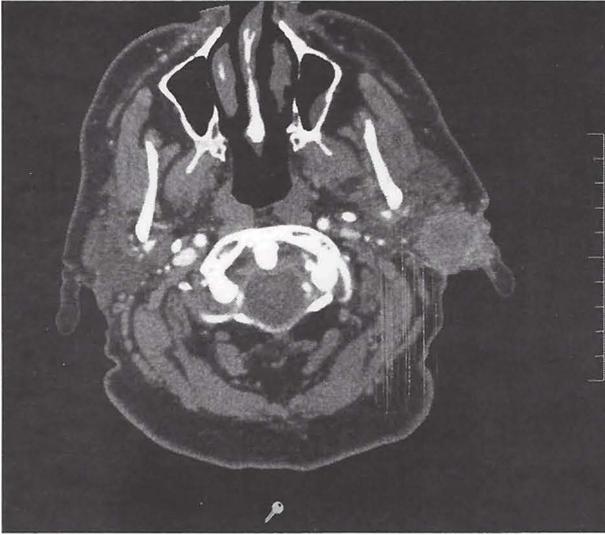


Figura 5. TC corte axial.

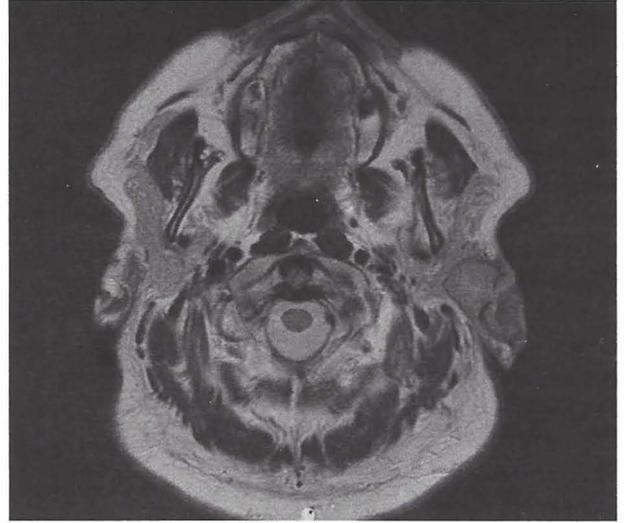


Figura 7. RM corte axial.



Figura 6. TC corte coronal.

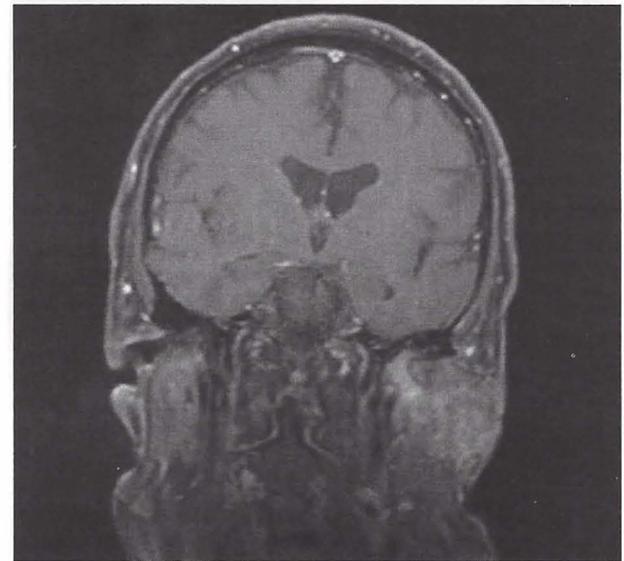


Figura 8. RM corte coronal.

Se realizó interconsulta al sector de cirugía de cabeza y cuello para completar la evaluación de la extensión cervical.

Con diagnóstico de carcinoma espinocelular de oído externo izquierdo con extensión parotídea, se realizó junto a los cirujanos de cabeza y cuello una temporalectomía lateral (Figs. 9 y 10) junto a una parotidectomía superficial homolateral y reconstrucción con colgajo temporal (Figs. 11 y 12), bajo monitorización del nervio facial. Dicho nervio no se encontraba invadido por el tumor, por lo que se pudo respetar en todo su trayecto, tanto intratemporal como extratemporal. Se resecaron en bloque el CAE y la membrana timpánica con el martillo y el yunque, el tumor y el lóbulo superficial de la parótida, quedando el estribo sobre la platina móvil.

El paciente evolucionó satisfactoriamente, cursando el primer día de internación en Unidad Coronaria y el siguiente en sala general. Fue externado sin complicaciones y sin trastornos de la motilidad facial. Presentó una buena evolución en los controles ambulatorios.

Actualmente se encuentra recibiendo radioterapia adyuvante y en plan de colocación de un dispositivo BAHA® para mejorar la audición del oído izquierdo.

DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA

El cáncer de piel es una patología frecuente. Se calcula que hasta el 25% del total de los cánceres se originan en la piel; el 90% de ellos se localizan en la región de



Figura 9. Antrotomía y mastoidectomía.

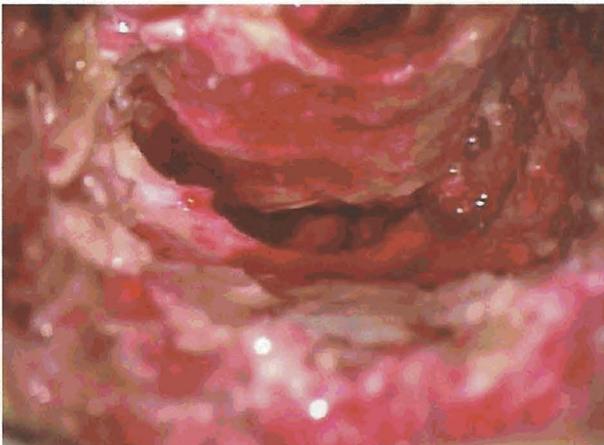


Figura 10. Resección en bloque del CAE.

la cabeza y el cuello, y, dentro de esta localización, el 8% afectan el oído externo.

La mayoría de los tumores del oído externo son carcinomas¹; entre ellos se destacan el carcinoma basocelular (o de células basales), el más frecuente, y el carcinoma espinocelular (o de células escamosas). Menos frecuentemente se encuentran otros tipos de tumores como los melanomas, adenocarcinomas, carcinomas de glándulas ceruminosas, carcinomas mucoepidermoides, sarcomas de diferentes estirpes, procesos linfoproliferativos, etc. Suelen ocurrir en la edad media y avanzada (50-70 años) y con mayor periodicidad en el sexo masculino. En la actualidad, debido al surgimiento del sida, asistimos a la aparición del sarcoma de Kaposi en el pabellón auricular, y la evolución del tumor depende tanto de la actividad de la enfermedad como del estado de inmunosupresión. Con respecto a la etiopatogenia de los tumores del oído externo, principalmente en el desarrollo de los carcinomas,

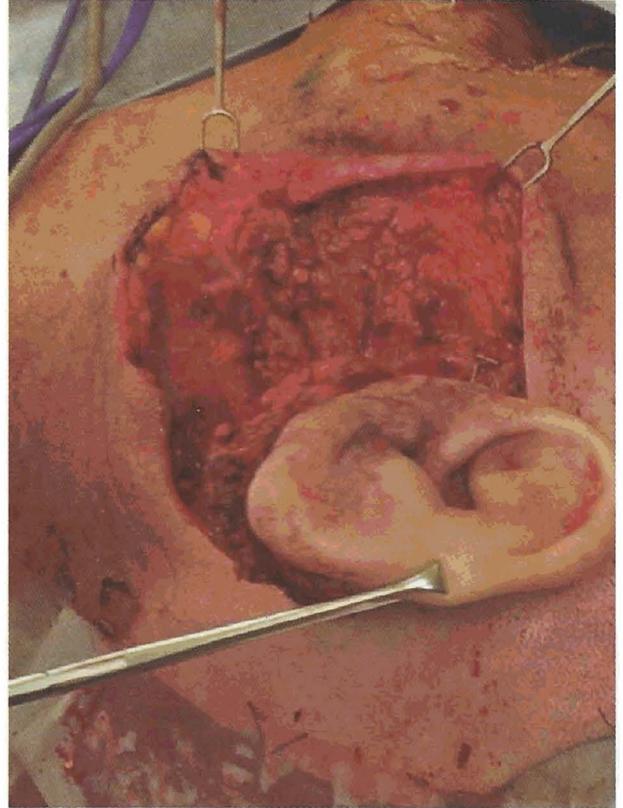


Figura 11. Parotidectomía y colgajo.

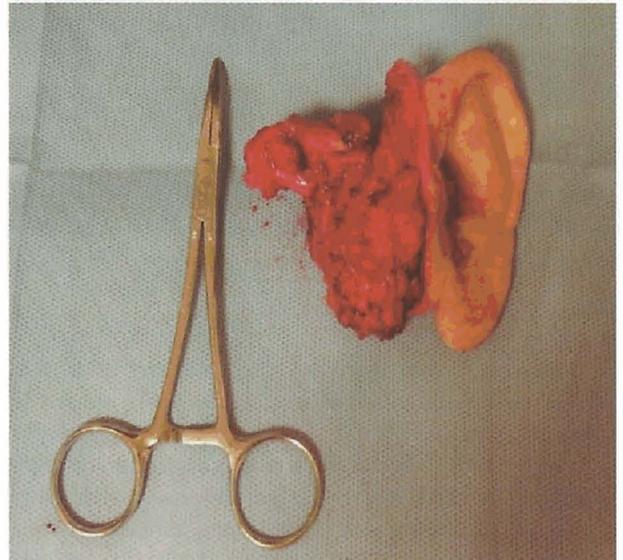


Figura 12. Pieza quirúrgica.

participan los mismos factores que influyen en la aparición del cáncer de piel de otras localizaciones. Son factores predisponentes la raza blanca, la piel muy clara, el pelo rubio y los ojos claros; el principal agente responsable es la radiación ultravioleta de la luz solar, lo que explica la

mayor frecuencia de aparición de este tipo de cáncer en aquellas zonas con mayor exposición al sol y en aquellas personas cuyas actividades laborales impliquen más tiempo de exposición. Se han descrito otros factores causales como las radiaciones ionizantes, las cicatrices, los sitios con traumatismos repetidos y ciertos agentes químicos como las parafinas, los alquitranes, los hidrocarburos policíclicos aromáticos, etc. Además, la inmunosupresión y las lesiones precancerosas favorecen la aparición del cáncer de piel².

El carcinoma espinocelular del oído externo se origina a partir de las células del estrato espinoso de la epidermis y presenta una frecuencia de 6/1 000 000 de habitantes aproximadamente. Es el segundo cáncer más reiterado del oído externo luego del carcinoma basocelular¹, con una relación 4:1, pero esta diferencia disminuye en caso de algún tipo de inmunocompromiso (1.3:1).

Clínicamente, puede presentarse en forma ulcerada o como una formación costrosa, verrugosa, exofítica o nodular. Independientemente de su manera de presentación, los límites suelen ser mucho más irregulares que en el caso del carcinoma basocelular. Como ya dijimos, se ubica en aquellas zonas con mayor exposición solar, lo que explica su mayor frecuencia en el pabellón auricular que en el conducto auditivo externo, y dentro del primero es más frecuente en hélix y antihélix³.

Las manifestaciones clínicas suelen ser la otalgia y la otorrea (principalmente serosanguinolenta). Muchas veces simula una otitis externa o una otomicosis que no resuelve con el tratamiento habitual, lo que nos obliga a sospechar una entidad maligna y hace imperativa una toma de biopsia^{4,5}. Otros síntomas y signos son el dolor, la parálisis facial, la presencia de una masa en el conducto auditivo externo o el meato auditivo, la disminución de la audición, los acúfenos y el vértigo.

El carcinoma espinocelular presenta una mayor tendencia a infiltrar en profundidad y a extenderse a zonas vecinas (parótida, articulación temporomandibular, foramen estilomastoideo y yugular; en el peor de los casos puede extenderse a la región intracraneal más que el carcinoma basocelular⁶, así como también mostrar una progresión más rápida. Puede afectar el nervio facial y el oído medio e interno. La probabilidad de metástasis es realmente baja y, en caso de ocurrir, suele producirse una diseminación ganglionar, pero en menos del 10% de los casos. La diseminación hematogena suele ser hacia el pulmón; sin embargo, su frecuencia es mínima.

La clasificación de los tumores del conducto auditivo externo utilizada es la de Pittsburgh, de acuerdo con el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar y la metástasis a distancia.

Con respecto a la histopatología, se habla de un grado I cuando el tumor presenta un 75% o más de células dife-

renciadas, de grado II cuando presenta un 50%, de grado III, entre 25 y 50%, y grado IV, menor de 25% de células diferenciadas.

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, el examen físico (que debe incluir la otomicroscopia y la evaluación del cuello), los estudios por imágenes contrastados (tomografía computarizada y resonancia magnética) y la biopsia preoperatoria para confirmar la malignidad y la estirpe histológica, debiéndose realizar varias tomas por la existencia en la gran mayoría de los casos de abundante cantidad de tejido de granulación que puede dar lugar a falsos negativos. Los estudios por imágenes nos permiten evaluar localización y extensión tumoral; la TC nos brinda información del compromiso óseo con mayor precisión; en cambio, la RM es de mayor utilidad para evaluar la afección de las partes blandas. También es necesario realizar estudios audiológicos y repetirlos luego del tratamiento, sobre todo en aquellos casos en los que se realicen grandes cirugías que puedan afectar la audición, por uno u otro mecanismo. El error diagnóstico inicial es muy frecuente, lo que retrasa el tratamiento adecuado y empeora el pronóstico del paciente. Las razones por las cuales no se diagnostica adecuadamente al momento de la consulta suelen ser la inespecificidad de los síntomas iniciales y la poca experiencia de los otorrinolaringólogos en esta patología⁴; solamente cuando el tumor aumenta de tamaño o aparece otorrea serosanguinolenta, se empieza a considerar el diagnóstico.

El tratamiento inicial es quirúrgico^{7,8}; la resección resulta más sencilla en caso de su localización en el pabellón auricular (resecciones losángicas o en cuña) que en el conducto auditivo externo; en este último caso se requieren resecciones intracanaliculares para los estadios tempranos o algún tipo de temporalectomía para los más avanzados; en todos los casos se requieren márgenes de seguridad suficientes (al menos de 1 cm), lo que en general se logra mediante biopsias por congelación. Para los pacientes que presenten extensión local puede ser necesario algún tipo de parotidectomía (superficial o total) en el mismo acto quirúrgico. En cuanto al manejo del cuello, en caso de ausencia de metástasis ganglionar, no se suele realizar un vaciamiento cervical profiláctico; de lo contrario, se procederá a realizar un vaciamiento selectivo supraomohioideo o uno radical modificado, cuando sea necesario. De requerirse una reconstrucción de la zona, se pueden realizar colgajos locales rotatorios (dorsal ancho, trapecio, temporal, etc.)². Suele indicarse radioterapia posoperatoria en la mayoría de los pacientes cuando la enfermedad presenta extensión local⁵.

En cuanto al pronóstico, empeora en caso de tumores de mayor tamaño, compromiso ganglionar o a distancia, resecciones con márgenes insuficientes e inmunocompromiso o mal estado general del paciente.

CONCLUSIONES

El cáncer de piel es una patología frecuente y el 90% se localiza en la región de la cabeza y el cuello, y, dentro de esta localización, el 8% afecta el oído externo.

El diagnóstico se basa en la presentación clínica, el examen físico, los estudios por imágenes contrastados (tomografía computarizada y resonancia magnética) y la biopsia

preoperatoria. El tratamiento es quirúrgico y la cirugía que se realice dependerá del tamaño tumoral y de su extensión. A pesar de la gran cantidad de información que actualmente se tiene acerca de esta enfermedad, existe todavía una alta tasa de subdiagnóstico inicial, lo que retrasa la instauración de un tratamiento adecuado y empeora el pronóstico de los pacientes.

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

REFERENCIAS

1. Ahmad I, Das Gupta AR. Epidemiology of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the pinna. *J Laryngol Otol.* 2001;115(2):85-6.
2. Reddy LV, Zide MF. Reconstruction of skin cancer defects of the auricle. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(12):1457-71.
3. Visnyei K, Gill R, Azizi E, et al. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013;5(5):1587-1590.
4. Zhang T, Dai C, Wang Z. The misdiagnosis of external auditory canal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(5):1607-13.
5. Caccialanza M, Piccinno R, Kolesnikova L, et al. Radiotherapy of skin carcinomas of the pinna: a study of 115 lesions in 108 patients. *Int J Dermatol.* 2005;44(6):513-7.
6. O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland—a review of current recommendations. *Head Neck.* 2011;33(12):1789-95.
7. Leong SC, Youssef A, Lesser TH. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: outcomes of radical surgery and postoperative radiotherapy. *Laryngoscope.* 2013;123(10):2442-8.
8. Hosokawa S, Mizuta K, Takahashi G, et al. Surgical approach for treatment of carcinoma of the anterior wall of the external auditory canal. *Otol Neurotol.* 2012;33(3):450-4.

¿Cómo tratar las leucemias mieloides agudas (LMA) en mayores de 60 años?

Alberto Giménez Conca

Giménez Conca AD, Arbelbide JA, Schutz N, Otero V, Fantl D, Ferreyro B. [Treatment conditioning variables in elderly patients with acute myeloid leukemia. An institutional experience]. *Medicina (B Aires)*. 2016; 76(2):81-8.

La LMA es una enfermedad clonal de presentación heterogénea que puede afectar a todos los grupos etarios. Pero como su incidencia muestra un rápido incremento a partir de los 50 años, la mayoría de los pacientes tiene 60 años o más al momento del diagnóstico.

Al ser predominantemente una enfermedad de los ancianos, es después del diagnóstico cuando nos encontramos frente al desafío de decidir cuál es el mejor tratamiento que podemos ofrecerles¹. En estos pacientes, el beneficio del tratamiento con esquemas de quimioterapia intensiva estándar es controvertido debido a la toxicidad excesiva y la corta duración de la respuesta².

Distintos factores se describen en la bibliografía internacional como predictores de mortalidad. Como ejemplo podemos decir que estos pacientes tienen más probabilidades de presentar anormalidades citogenéticas de mal pronóstico³, antecedentes de trastornos hematológicos previos (THP)⁵ y presencia de comorbilidades que pueden limitar las opciones de tratamiento y determinar peores resultados terapéuticos³.

Por lo antes dicho, nos propusimos determinar cuáles fueron, en nuestra población, los principales determinantes de la sobrevida en pacientes mayores de 60 años con LMA no promielocítica de reciente diagnóstico³⁻⁸. Para tal fin se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 133 pacientes que iniciaron tratamiento en nuestra institución desde enero de 1991 hasta agosto de 2014.

Entre los 133 pacientes se registraron los siguientes parámetros: edad, sexo, estado funcional (PS por *Performance Status*); clasificación cariotípica, comorbilidades (*Score de Charlson*), esquema de tratamiento utilizado (dividido en tratamientos quimioterápicos con esquemas intensivos, tratamientos no intensivos y tratamiento de sostén) y recuento de glóbulos blancos (GB).

Los objetivos analizados fueron la sobrevida global en función del seguimiento y la mortalidad relacionada con

el tratamiento, entendida como muerte dentro de las ocho semanas de iniciado el tratamiento.

Para el examen de las variables comentadas se realizó un análisis univariado, completado con un estudio ajustado por covariables para aquellas que resultaron significativas en el primero.

En el análisis multivariado del riesgo citogenético se evidenció un HR ajustado (HRa) de 0,85 (IC 0,34-2,14, $p=0,73$). Por su parte, el estudio de comorbilidades mediante CCI tampoco mostró relevancia estadística en la población estudiada, con un HRa 0,83 (IC 95 0,44-1,57, $p=0,57$). La edad estratificada, que fue significativa en el análisis univariado, mostró un HR 1,53 (IC 0,69-3,41, $p=0,29$). Lo mismo ocurrió con el esquema de inducción, HRa 1,02 (IC 0,58-1,80, $p=0,95$), que no demostró peso estadístico en el análisis multivariado.

El PS estratificado demostró una diferencia significativa en el estudio ajustado por covariables, con un HRa 4,63 (IC 1,69-12,68, $p=0,003$). De la misma manera, el análisis de GB estratificados ($\geq 30\ 000$) fue estadísticamente significativo (HRa 2,19 [IC 1,06-4,53], $p=0,03$).

En cuanto a la mortalidad relacionada con el tratamiento, es importante mostrar que, en nuestra población, el 46,6% de los pacientes muere dentro de este rango de tiempo. El estado funcional deteriorado, entendido como PS (ECOG) 3-4, mostró en el análisis univariado un OR 5,44 (IC 1,93-15,28, $P<0,001$), siendo la única variable que mantuvo su poder estadístico en el análisis multivariado con ORa 12,40 (IC 1,12-137,17, $p=0,04$).

Como vemos, la mala evolución inherente a los pacientes de edad avanzada con diagnóstico de LMA no está completamente entendida. Si bien en este estudio se pretendió reconocer cuáles fueron las variables de mayor peso para la sobrevida de nuestros pacientes, comprobamos que no todos los factores reconocidos en la bibliografía fueron relevantes.

Como se dijo previamente, fueron los factores asociados a mayor proliferación de la enfermedad (leucocitosis) y su efecto en la calidad de vida (PS) los que demostraron mayor poder predictivo. Pese a que las comorbilidades del paciente, así como la citogenética, no fueron signifi-

cativas en nuestro análisis, no deben ser dejadas de lado en el estudio de estos pacientes, pero es necesario un análisis prospectivo con un mejor registro de ellas y un mayor número de pacientes.

Es probable que la mejor forma de valoración de los pacientes deba tener en cuenta dichas variables evaluadas a conciencia y en conjunto, así como tener en cuenta el desarrollo de índices de fragilidad específicos para esta población.

Si bien los resultados provenientes de nuestro análisis retrospectivo no aportan datos desconocidos en la

bibliografía, nos ayudan a desterrar la idea general de que el solo hecho de pasar un límite etario arbitrario no debe catalogar al paciente de apto o no para realizar el mejor tratamiento disponible. Así, reconocemos que la correcta evaluación del paciente denominado frecuentemente añoso debe estar sujeta a reevaluación constante. Además, creemos que es fundamental estar dispuesto a evolucionar hacia prácticas de evaluación interdisciplinarias que soporten las conductas tomadas por el equipo tratante.

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

REFERENCIAS

1. Dombret H, Raffoux E, Gardin C. New insights in the management of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(6):589-93.
2. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2008;93(12):1806-13.
3. Rathnasabapathy R, Lancet JE. Management of acute myelogenous leukemia in the elderly. *Cancer Control.* 2003;10(6):469-77.
4. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113(18):4179-87.
5. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):61-9.
6. Gupta V, Chun K, Yi QL, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients ≥ 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer.* 2005;103(10):2082-90.
7. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer.* 2006;106(5):1090-8.

La utilidad de un *score* ecográfico simplificado en la evaluación de pacientes con artritis reumatoidea

Javier Rosa

Rosa J, Ruta S, Saucedo C, Navarta DA, Catoggio LJ, García-Mónaco R, Soriano ER. Does a Simplified 6-Joint Ultrasound Index Correlate Well Enough With the 28-Joint Disease Activity Score to Be Used in Clinical Practice? *J Clin Rheumatol*. 2016;22:179-83.

En las últimas décadas surgieron paradigmas en artritis reumatoide (AR). Uno de ellos fue la evaluación clínica más objetiva de nuestros pacientes, con el intento de lograr un control más ajustado de la enfermedad y realizar un tratamiento por objetivos (concepto denominado "Treat to Target").

Existen varios *scores* (puntajes) clínicos compuestos en AR; sin embargo, el más utilizado en la práctica habitual es el DAS28 (*Disease Activity Score* de 28 articulaciones), el cual contempla el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas, la evaluación global de la enfermedad a cargo del paciente y los reactantes de fase aguda (eritrosedimentación o proteína C reactiva).

La ultrasonografía (US) es una herramienta útil que complementa al examen físico para la monitorización de la actividad inflamatoria. Por ser un método más sensible para la detección de sinovitis, nos permite diferenciar si la enfermedad está en remisión o permanece activa. A pesar de ser una técnica más fiable que el examen clínico, la aplicación de la US en numerosas articulaciones consume tiempo para la evaluación de nuestros pacientes.

En este estudio nos propusimos correlacionar 3 índices ecográficos (con diferente número de articulaciones) con el nivel de actividad inflamatoria, medida por DAS28. Lo racional del trabajo fue evaluar si un índice US simplificado, que consuma menor demanda de tiempo, podría ser seguro para utilizarse en el manejo clínico habitual de los pacientes con AR.

Se incluyeron 60 pacientes consecutivos con diagnóstico de AR (según criterios de clasificación ACR/EULAR 2010). El mismo día se les realizó una evaluación clínica por DAS28 (examen bilateral de articulaciones interfalángicas proximales [IFP], metacarpofalángicas [MCF], primera interfalángica [IF], hombro, muñeca y rodilla) y otro reumatólogo entrenado, cegado a los datos clínicos,

realizó una evaluación US en escala de grises (EG) y con técnica Doppler de poder (DP).

Los niveles de actividad inflamatoria clínica se clasificaron de la siguiente manera: DAS28 < 2.6 enfermedad inactiva o remisión; DAS28 \geq 2.6 y \leq 3.2 baja actividad; DAS28 > 3.2 y \leq 5.1 moderada actividad y DAS28 > 5.1 alta actividad.

Se construyeron 3 índices ecográficos: índice A con 22 articulaciones (en forma bilateral muñeca, IFP, MCF, primera IF); índice B con 10 articulaciones (en forma bilateral muñeca, 2.^a y 3.^a MCF y 2.^a y 3.^a IFP) e índice C con 6 articulaciones (en forma bilateral muñeca, 2.^a y 3.^a MCF). En un intento de simplificar objetivamente el *score* US utilizamos un sistema de puntaje combinado con un rango de 0 a 2. Cada índice se calculó, sumando las articulaciones afectadas, de la siguiente manera: grado 0 si la distensión capsular en EG y DP estaba ausente; grado 1: EG presente y DP ausente y grado 2: EG y DP presentes. Se establecieron las definiciones de sinovitis e hipertrofia sinovial y se utilizó una escala semicuantitativa de 0 a 3 (acorde con normativas internacionales de OMERACT-*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) para realizar el sistema de puntaje en EG y DP de las articulaciones evaluadas. Dado que el grado 1 es controvertido, se consideró sinovitis solamente si el grado era 2 o 3.

En el análisis estadístico se estableció la correlación entre los índices US y el DAS28 a través de la prueba de Spearman. Se utilizaron las curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) para evaluar la capacidad discriminativa de cada índice US y para detectar el valor de corte óptimo. Las pruebas estadísticas fueron a 2 colas y se consideró como estadísticamente significativa una $P < 0,05$.

Cuando analizamos los resultados, comprobamos que los 3 índices US fueron significativamente mayores en pacientes con enfermedad activa, comparados con aquellos que tenían enfermedad inactiva ($P < 0,05$ para los 3 índices). El índice US C mostró la mejor correlación con el DAS28 ($\rho = 0,5020$, $P < 0,0001$) y un muy buen valor discriminativo para moderada a alta actividad (DAS28 > 3.2) y para ausencia de remisión (DAS28 > 2.6) (área bajo la curva (ABC) de 0,75 y 0,80, respectivamente). Un valor de corte

de 3 en el índice US C mostró una sensibilidad del 88,89% y una especificidad de 66,67% para ausencia de remisión. La correlación entre los 3 índices US fue excelente.

Nuestro estudio refuerza el concepto, previamente publicado en la literatura, de la utilidad de estudiar un número limitado de articulaciones por US para evaluar la actividad inflamatoria. Esto tiene gran trascendencia, dado que un *score* US reducido nos permite, en forma práctica y con menor tiempo de ejecución, retener una buena correlación clínica.

Otro aspecto interesante del estudio fue que los índices US tuvieron una adecuada sensibilidad y especificidad para discriminar entre pacientes en remisión clínica y enfermedad activa, acorde con los valores de DAS28. Un valor de corte de 3 en el puntaje de 6 articulaciones mostró la mejor sensibilidad y especificidad. Esto indica que podríamos detectar pacientes con AR activa a través del US teniendo al menos 3 articulaciones con sinovitis en EG o 2 articulaciones con sinovitis por EG más una con DP positivo.

Pensamos que estos datos son relevantes, dado el desafío actual para definir en forma real, estricta y objetiva la

remisión de la enfermedad, aplicando en un futuro no muy lejano el uso de las imágenes.

Como limitaciones del estudio podemos mencionar la falta de utilización de un *score* semicuantitativo rígido para cada articulación evaluada, en un intento de caracterizar mejor el estatus inflamatorio. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en la literatura para definir la modalidad de la actividad inflamatoria y nuestro objetivo fue aplicar un *score* práctico, utilizando la EG y el DP. Otra limitación del estudio fue la no inclusión de la reproducibilidad interobservador e intraobservador en la definición de las lesiones US. A pesar de ello, es clara la amplia evidencia de una adecuada reproducibilidad entre las lesiones US, aun para sonografistas de variada experiencia.

En conclusión, nuestro estudio demostró que un índice US de tan solo 6 articulaciones mostró la mejor correlación y un excelente valor discriminativo cuando se presentaron diferentes escenarios clínicos, aplicando el DAS28 como medida de actividad clínica, en pacientes con AR. Además, permitió ahorrar tiempo y discriminar entre enfermedad activa y remisión.

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

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8.

- Smolen JS. Treat-to-target: rationale and strategies. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S2-6.

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1349. van der Heijde, Désirée [corrected to van der Heijde, Désirée]. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1519.

- Jain M, Samuels J. Musculoskeletal ultrasound as a diagnostic and prognostic tool

in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(3):215-9.

- Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis—a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R4.

- Naredo E, Gamero F, Bonilla G, et al. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):881-4.

- Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1194-201.

- Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, et al. Evaluation

of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):828-33.

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1892.

- Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):792-8.

Edulcorantes no calóricos. Más allá del dulzor

Julio C. Montero

RESUMEN

Los edulcorantes no calóricos (ENC), son ampliamente utilizados por la población de todas las edades a partir de los 2 años. A su introducción intencional por parte de los usuarios, se suma una incorporación masiva que suele pasar inadvertida debido a que son agregados por sus fabricantes a numerosos comestibles, ya que su sabor dulce aumenta el consumo de los productos que los contienen.

Sin embargo, la información reciente sobre efectos más allá del dulzor genera expectativas ante su posible relación con cambios metabólicos y endocrinos vinculados con las denominadas enfermedades no comunicables de la transición nutricional.

Palabras clave: edulcorantes no calóricos, edulcorantes no nutritivos, insulino resistencia, microbiota, peso corporal, obesidad, diabetes, aspartame, sacarina, acesulfame, dulzor, enfermedades no comunicables, transición nutricional.

NON-CALORIC SWEETENERS. BEYOND SWEETNESS

ABSTRACT

Non-caloric sweeteners (NCS), are widely used by people of all ages, from age 2. In addition to its intentional introduction by users, a massive incorporation is added by their manufacturers to numerous foods which is usually unnoticed, and since their sweetness increases the consumption of products that contain them.

However, recent information on effects beyond the sweetness, such as its metabolic and endocrine changes, are associated with the so-called non-communicable diseases of nutritional transition.

Key words: non-caloric sweeteners, non-nutritive sweeteners, insulin resistance, microbiota, body weight, obesity, diabetes, aspartame, saccharin, acesulfame, sweetness, non-communicable diseases, nutritional transition.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 63-67

Los edulcorantes no calóricos (ENC), también conocidos como edulcorantes no nutritivos, artificiales, sintéticos, de alta intensidad, son utilizados como sustitutos de azúcares en comidas y bebidas, debido a que su sabor dulce, por el cual los humanos presentan reconocida e innata preferencia¹, no agrega calorías ni riesgo de caries dental. Numerosos compuestos de diferente origen y estructura química constituyen este heterogéneo grupo (sacarina, acesulfame-K, aspartame, ciclamato, neotame, sucralosa, estevia) que tiene la propiedad común de conferir sabor dulce a preparaciones y comidas.

Tradicionalmente indicados en la dietoterapia de diabéticos y de obesos, el uso de los ENC se ha extendido a la población sana de todas las edades con la expectativa de prevenir sobrepeso y obesidad y para mejorar el control glucémico en intolerantes. Precisamente, el aumento del consumo de ENC coincide con las recomendaciones prácticas de la Guía de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que los acepta como un recurso para reducir la ingesta de carbohidratos intencionalmente agregados^{4,5}.

Así, en 2.007 el 86% de los norteamericanos recurría a comidas y bebidas de bajas calorías, reducidas en azúcar o libres de ella⁶. En ese año, el 15% de la población infantil entre 2 y 17 años⁷ hacía uso de ENC.

Sin embargo, datos de población norteamericana sugieren que el consumo de ENC no fue acompañado de la disminución esperada del consumo de azúcares agregados. Esto sugiere que la población ha añadido ENC sin suprimir los azúcares alimentarios, –según datos del consumo de bebidas carbonatada (Fig. 1)– o que ha compensado esas calorías por mayor consumo en otros alimentos.

Los ENC tienen entre sí, diferencias y similitudes químicas y biológicas. Comparten la propiedad de ligarse a receptores gustativos de la mucosa lingual (y a otros similares presentes en órganos y tejidos no sensoriales) confiriendo sensación de dulzor con una potencia entre 30 y 13.000 veces mayor a la del azúcar.

Los ENC pueden interactuar con sistemas no sensoriales del organismo, y otros que funcionan asociadamente a él, con comprobada influencia en la nutrición y el metabolismo^{8,9}, como la microflora intestinal.

Esto supone el desarrollo de ‘efectos pleiotrópicos’ más allá del dulzor, como influencia en la regulación endocrina del metabolismo desde el desarrollo intrauterino, infancia y adultez, debido a su agregado a infusiones y preparaciones caseras o por estar incorporados en productos adquiridos,

¹Término propuesto por el autor.

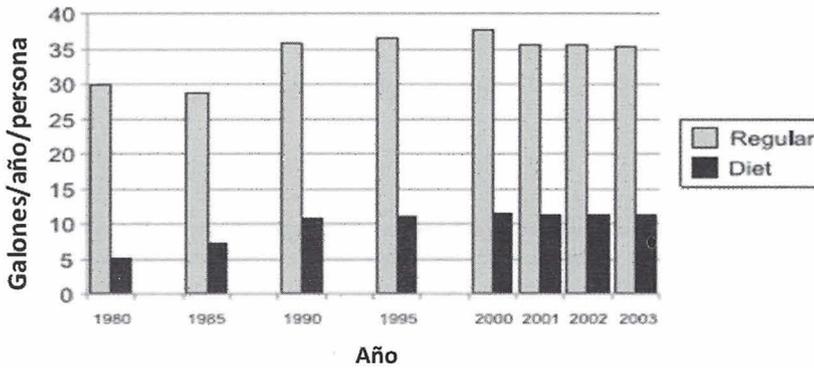


Figura 1. Bebidas carbonatadas en galones por cápita por año. Disponibilidad en USA según US Department of Agriculture Economic Research Service (<http://www.ers.usda.gov/Data/FoodConsumption>).

de consumo familiar. Los efectos de estas exposiciones reclaman estudios más categóricos para determinar sus alcances^{10,11}.

Numerosos comestibles procesados y bebidas de uso cotidiano como gaseosas, preparaciones a base de cereales, postres, yogures, helados, golosinas, contienen ENC, lo que hace, al igual que en el caso de la sal, casi imposible contabilizar su ingreso y hasta evitarlos totalmente con la sola abstención de su agregado.

Más allá de los efectos particulares de cada uno de los integrantes del grupo de ENC, las vías y mecanismos activados por la sensación de dulzor pueden gatillar respuestas comunes, ejemplo: el suministro de soluciones indistintamente edulcoradas con azúcar o con ENC redujeron la percepción del dolor en recién nacidos, evidenciando similitud de efectos nociceptivos, sobre el sistema nervioso central¹². Por tanto, la asociación de ENC entre sí, aun en dosis inferiores a la ingesta diaria admitida para cada uno de ellos, podría no aplicar para los casos en que sus efectos son compartidos.

Es controversial la ventaja de conferir dulzor desprovisto de las calorías vacías de los azúcares, ya que no hay evidencia de reducción del peso corporal en el largo plazo.

En contrario, algunos estudios sugieren que podría coincidir con su incremento. Es el caso de ratones, que con alimentación edulcorada con ENC (acesulfame K o sacarina), ganaron peso en exceso respecto de los que recibieron la misma alimentación edulcorada con glucosa, persistiendo aun después de la suspensión del ENC¹³ (Fig. 2).

En USA entre 1.962 y 2.000 el consumo de bebidas artificialmente edulcoradas –y el de calóricamente edulcoradas–, se incrementó paralelamente a la prevalencia de sobrepeso y de obesidad¹⁴.

En Australia, donde el consumo de bebidas azucaradas disminuyó, el de bebidas dietéticas aumentó, en coincidencia con la tasa de obesidad¹⁵.

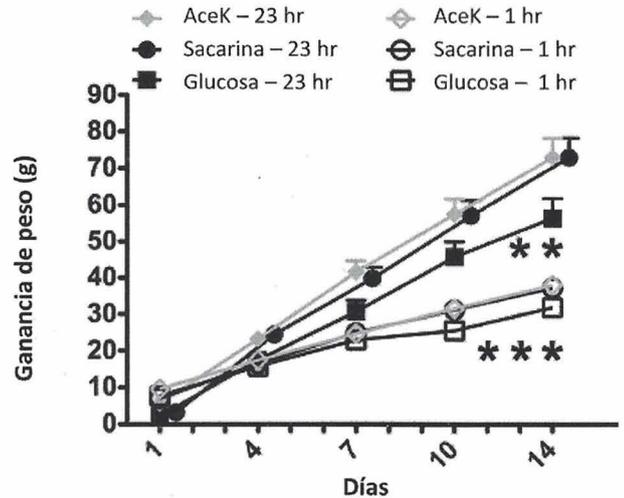


Figura 2. Ganancia de peso significativamente mayor en ratas macho con 23 hs de acceso o con 1 hs de acceso a dietas con yogurt edulcorado con sacarina o acesulfame-K, comparados con ratas a las que se les dieron dietas con yogurt edulcorado con glucosa. * $p < 0.01$ comparado con la sacarina y acesulfame-K teniendo la misma duración (1 o 23 hs) de acceso a yogurt¹³.

Estos datos afectan la noción de beneficio –y hasta de inocuidad– de estos aditivos. La amplia y prolongada utilización de ENC en personas de diferentes características y la posibilidad de interacción con drogas y otros aditivos –también utilizados crónicamente– podría generar efectos no previstos para el edulcorante cuando es estudiado fuera del contexto de su uso real. Sería el caso de la mayor frecuencia de componentes del síndrome metabólico y de riesgo vascular en la comunidad, asociados con el consumo de bebidas endulzadas con ENC^{16,17,52}.

Sin embargo, es posible que los efectos paradójales de los ENC sobre el consumo de azúcares y la evolución del peso estén sesgados porque los estudios epidemiológicos

suelen corresponder a condiciones diferentes de las de los laboratorios y de las de los estudios controlados. Incluso, estos últimos no suelen ser comparables y la contradicción en sus resultados puede ser debida a diferencias en las características de la población, en las condiciones del estudio, al tiempo de consumo, al punto de observación y a los objetivos lo que impide por el momento arribar a conclusiones definitivas.

En el mundo real numerosos factores pueden impactar al unísono sobre las preferencias para el consumo y sobre efectos metabólicos. Es ejemplo que la sucralosa cuyo consumo aislado no tiene repercusión sobre la liberación del péptido intestinal similar al glucagon (GLP-1), sí lo incrementa cuando es consumida a continuación de glucosa.¹⁸ Esta última situación, la que probablemente sucede en la realidad, enfrenta a dos conclusiones igualmente válidas. Finalmente, algunos datos contradictorios podrían obedecer a causalidad reversa, esto es: la utilización de ENC se debe a la intención del consumidor de prevenir consecuencias por saberse expuesto a factores de riesgo como comidas de elevado valor energético y/o carga glúcida, existencia de obesidad, de intolerancia glúcida, entre otros. Tradicionalmente los ENC fueron prescritos a diabéticos para evitar el aumento de la glucemia tras la ingesta de azúcares agregados a comidas y bebidas. No obstante su utilización se ha asociado con 67% de incremento del riesgo relativo para desarrollo de diabetes tipo 2 y de 36 % para el de síndrome metabólico.¹⁷

El estudio de 381 humanos no diabéticos encontró una correlación significativamente positiva entre obesidad central con elevación de la glucemia en ayunas y de la hemoglobina glicosilada⁴⁰ asociada al consumo de gaseosas dietéticas. Los autores interpretan que es debida a resistencia a la acción de la insulina asociada al consumo de sacarina, aspartame y sucralosa, como sucedió a las 11 semanas de suministrar a ratones normales una solución conteniendo 5% de sacarina, de sucralosa o de aspartame. Los animales desarrollaron intolerancia glúcida ($p < 0.001$) atribuida a mayor producción de propionato intestinal, a consecuencia de cambios en la composición de la microflora. El ácido propiónico es un sustrato altamente gluconeogénico y se lo ha vinculado con el incremento de la glucemia basal.

Debido a que el efecto fue más notable con sacarina, —utilizada a la misma dosis que la que la FDA acepta para su uso en humanos (5 mg/kg/peso)— el mecanismo de la intolerancia sólo fue estudiado para este ENC.

Confirmando el papel de la microflora y descartando el 'efecto peso' como causa del aumento de la resistencia

a la insulina, el suministro a los animales insulino-resistentes de antibióticos con actividad sobre gram negativos (ciprofloxacina-metronidazol) y sobre gram positivos (vancomicina) durante 4 semanas normalizó la curva de glucemia tanto en ratones de peso normal como en obesos, aun cuando se mantuvo la ingesta del ENC. Más, el trasplante de microflora intestinal de ratones consumiendo sacarina a otros normales les produjo intolerancia a la glucosa a los 6 días de la intervención⁴⁰.

La dosis de aspartame suministrada a los ratones, que fue equivalente al consumo de 2-3 latas/d de gaseosa dietética (5-7 mg/kg/d), atenuó la relación entre firmicutes y bacteroidetes intestinales y elevó la producción de propionato. El suministro a estos animales de altas dosis de insulina para normalizar la glucemia, evidenció reducción de la capacidad para clarificar la glucosa endógena, atribuida a disminución de la sensibilidad periférica para el ingreso de glucosa a las células y/o a la disminución de la supresión de su producción hepática^{41,42}.

Independientemente de su efecto sobre la regulación de la glucemia, el propionato actúa como una señal de comunicación entre las bacterias intestinales y el huésped, modificando expresión genética⁴³, preferencias gustativas^{44,45} e irritabilidad colónica⁴⁶, entre otros efectos relacionados con la nutrición.

Para algunos investigadores el suceso primario en la producción de insulino-resistencia es el aumento crónico de la insulinemia basal por estímulo persistente de la secreción pancreática, comprobada con el uso de algunos ENC. Aspartame, sacarina y sucralosa tienen acción secretagoga sobre las células beta del páncreas, aumentando agudamente la secreción basal de insulina⁴⁷.

El hiperinsulinismo basal, que es un hecho aceptado en obesos y hasta en diabéticos, podría explicar la mayor resistencia periférica a la insulina en estos sujetos⁴⁸.

En roedores, sucralosa, acesulfame-K y sacarosa, incrementan la absorción de la glucosa intestinal por el co-transportador activo de Na⁺/glucosa (SLGT-1) ubicado en la membrana apical, y a la del transportador pasivo GLUT2 de la membrana basolateral del enterocito⁴⁹⁻⁵¹.

CONCLUSIÓN

Siendo insuficiente la información respecto del impacto de la incorporación masiva de ENC a la alimentación humana no es posible inferir ventajas más allá de la prevención de caries dental cuando sustituyen a los azúcares. Bibliografía reciente sobre sus efectos metabólicos genera expectativas ante su posible relación con el desarrollo de cambios metabólicos y endocrinos.

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

REFERENCIAS

- Peciña S, Smith KS, Berridge KC. Hedonic hot spots in the brain. *Neuroscientist*. 2006;12(6):500-11.
- Beauchamp GK, Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48 Suppl 1:S25-30.
- Desor JA, Beauchamp GK. Longitudinal changes in sweet preferences in humans. *Physiol Behav*. 1987;39(5):639-41.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
- Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, et al. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1798-808.
- Calorie Control Council 2007. Calorie Control Council. (2007, Fall). Saccharin: Howsweet it is. Retrieved April 23, 2008, from www.saccharin.org/facts_policy.html.
- Sylvetsky AC, Welsh JA, Brown RJ, et al. Low-calorie sweetener consumption is increasing in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):640-6.
- Roberts A, Renwick AG, Sims J, et al. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol*. 2000;38 Suppl 2:S31-41.
- Byard JL, Goldberg L. The metabolism of saccharin in laboratory animals. *Food Cosmet Toxicol*. 1973;11(3):391-402.
- Brown RJ, de Banate MA, Rother KI. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(4):305-12.
- Zhang GH, Chen ML, Liu SS, et al. Effects of Mother's Dietary Exposure to Acesulfame-K in Pregnancy or Lactation on the Adult Offspring's Sweet Preference. *Chem Senses*. 2011.
- Bucher HU, Baumgartner R, Bucher N, et al. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. *Early Hum Dev*. 2000 Jul;59(1):51-60.
- Swithers SE, Baker CR, Davidson TL. General and persistent effects of high-intensity sweeteners on body weight gain and caloric compensation in rats. *Behav Neurosci*. 2009;123(4):772-80.
- Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(9):431-41.
- Barclay AW, Brand-Miller J. The Australian paradox: a substantial decline in sugars intake over the same timeframe that overweight and obesity have increased. *Nutrients*. 2011;3(4):491-504
- Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*. 2007;116(5):480-8.
- Nettleton JA, Lutsey PL, Wang Y, et al. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2009;32(4):688-94.
- Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2184-6.
- Yang Q. Gain weight by "going diet?" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience* 2010. *Yale J Biol Med*. 2010;83(2):101-8.
- Whitehouse CR, Boullata J, McCauley LA. The potential toxicity of artificial sweeteners. *AAOHN J*. 2008;56(6):251-9; quiz 260-1.
- Rycerz K, Jaworska-Adamu JE. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons. *Folia Neuropathol*. 2013;51(1):10-7.
- Rolls BJ. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight: a review. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(4):872-8.
- Tandel KR. Sugar substitutes: Health controversy over perceived benefits. *J Pharmacol Pharmacother*. 2011;2(4):236-43.
- Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):765-77.
- Blundell JE, Hill AJ. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet*. 1986;1(8489):1092-3.
- Pierce WD, Heth CD, Owczarczyk JC, et al. Overeating by young obesity-prone and lean rats caused by tastes associated with low energy foods. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(8):1969-79.
- Benton D. The plausibility of sugar addiction and its role in obesity and eating disorders. *Clin Nutr*. 2010;29(3):288-303.
- Liem DG, de Graaf C. Sweet and sour preferences in young children and adults: role of repeated exposure. *Physiol Behav*. 2004;83(3):421-9.
- Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):20-39.
- Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci*. 2005;8(5):555-60.
- Fortuna JL. Sweet preference, sugar addiction and the familial history of alcohol dependence: shared neural pathways and genes. *J Psychoactive Drugs*. 2010; 42(2):147-51.
- Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*. 2005;134(3):737-44.
- Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS One*. 2007;2(8):e698.
- de Araujo IE, Oliveira-Maia AJ, Sotnikova TD, et al. Food reward in the absence of taste receptor signaling. *Neuron*. 2008;57(6):930-41.
- Mattes R. Effects of aspartame and sucrose on hunger and energy intake in humans. *Physiol Behav*. 1990;47(6):1037-44.
- Fowler SP, Williams K, Resendez RG, et al. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1894-900.
- Stellman SD, Garfinkel L. Artificial sweetener use and one-year weight change among women. *Prev Med*. 1986;15(2):195-202.
- Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, et al. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*. 2006;117(3):673-80.
- Williams CL, Strobino BA, Brotanek J. Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr*. 2007;58(3):217-30.
- Suez J, Korem T, Zeevi D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181-6.
- Palmnäs MS, Cowan TE, Bomhof MR, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One*. 2014;9(10):e109841.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*. 2013;4:1829.
- Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut*. 2012;61(8):1124-31.
- MacFabe DF, Cain NE, Boon F, et al. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res*. 2011;217(1):47-54
- Foley KA, Ossenkopp KP, Kavaliers M, et al. Pre- and neonatal exposure to lipopolysaccharide or the enteric metabolite, propionic acid, alters development and behavior in adolescent rats in a sexually dimorphic manner. *PLoS One*. 2014;9(1):e87072.

46. Lee KJ, Tack J. Altered intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(5):493-8.

47. Corkey BE. Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes.* 2012;61(1):4-13.

48. Pories WJ, Dohm GL. Diabetes: have we got it all wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2438-42.

49. Brown RJ, Rother KI. Non-nutritive sweeteners and their role in the gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2597-605.

50. Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(38):15075-80.

51. Mace OJ, Affleck J, Patel N, et al. Sweet

taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol.* 2007;582(Pt 1):379-92.

52. González J, Otero-Losada ME, Guerri-Guttenberg RA, Grana D, Milei J. Manifestaciones bioquímicas, ecocardiográficas y anatomopatológicas asociadas con el síndrome metabólico inducido por Coca-Cola en la rata. *Rev Fed Arg Cardiol* 2011;40(2):143-151.



Nuestra oferta académica

DOCTORADO
MEDICINA
MAESTRÍAS
RESIDENCIAS
ENFERMERÍA
INSTRUMENTACIÓN
QUIRÚRGICA
BIOQUÍMICA

CURSOS
PRESENCIALES
Y VIRTUALES
FARMACIA
EDITORIAL
PRÁCTICAS DE
SIMULACION
INVESTIGACIÓN

JORNADAS
REVISTA
ROTACIONES
BIBLIOTECA
TALLERES
CARRERAS DE
ESPECIALIZACIÓN

Fervor por el conocimiento,
pasión por la docencia
y la investigación

Perón 4395, C.A.B.A. - (+54 11) 4959 - 0200 Int. 5729
instituto.universitario@hospitalitaliano.org.ar
www.hospitalitaliano.edu.ar

Medicina molecular en anestesia

Romina D. Albite, Francisco C. Bonofiglio y Gustavo García Fornari

RESUMEN

El futuro de la anestesia apunta a la implementación de la biología molecular entre sus disciplinas a fin de generar terapias personalizadas. El análisis de los genes permite contar con un elemento más a la hora de decidir sobre administración de fármacos, búsqueda de mecanismos de dolor, prueba de técnicas y desarrollo de nuevos agentes anestésicos para garantizar la eficacia de tratamientos o procedimientos.

Palabras clave: anestesiología, biología molecular, polimorfismo, epigenética, medicina personalizada.

MOLECULAR MEDICINE IN ANESTHESIA

ABSTRACT

The anesthesia's future suggests to imply molecular biology among its disciplines in order to improve creating personalized therapies. The genes' analysis allows choosing about drug administration, researching pain medicine, testing techniques and development of new anesthetic agents in order to ensure the efficiency of treatments or procedures.

Key words: anesthesiology, molecular biology, polymorphism, epigenetics, personalized medicine.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 68-74.

INTRODUCCIÓN

Se ha reconocido durante muchos años que los factores genéticos tienen influencia individual sobre la respuesta a los fármacos empleados en anestesia¹. Un ejemplo son los opioides, ampliamente utilizados en el campo de la anestesia y el dolor agudo y crónico. Las variaciones en las dosis se explican por la heterogeneidad genética, que influye sobre la farmacogenética y farmacodinamia de estos medicamentos.

En un futuro cercano, los fármacos que afectan, por ejemplo, el sistema nervioso central (SNC) serán diseñados de forma más racional, con acciones más específicas, eficaces y con menos efectos colaterales².

Variabilidad genética

Los seres humanos comparten el 99,9% del material genético, la variabilidad radica en el 0,1%. Este porcentaje representa las variaciones en las secuencias de un lugar determinado del ADN, los polimorfismos. Existen 2 tipos: SNP o polimorfismo de nucleótido simple, en el que se ve afectada 1 sola base, y los VNTR o polimorfismos en el número de repetición en tándem (donde se ve afectada más de 1 base). Estas variaciones pueden conducir, por un lado, a la expresión de diversas enfermedades genéticas y

también pueden contribuir a la respuesta de un individuo a una diversidad de fármacos utilizados en el procedimiento anestésico o en el posoperatorio.

Los polimorfismos genéticos implicados en la farmacocinética y farmacodinamia pueden afectar la respuesta de un individuo a los agentes anestésicos. La farmacogenética se refiere al estudio de los factores genéticos que participan en las diferencias individuales en el metabolismo y respuesta a las drogas anestésicas³.

Influencia de la expresión genética sobre el manejo anestésico

Los cambios genéticos que ocurren como anomalías durante el desarrollo afectan el manejo anestésico. Estas anomalías pueden ser anatómicas o funcionales; ambas están asociadas a mutaciones genéticas puntuales o múltiples. Como resultado de ello se presentan grandes desafíos para los anestesiólogos desde el punto de vista estructural-funcional y hasta bioquímico. Entre los principales desafíos están los problemas en el manejo de la vía aérea debido a malformaciones craneofaciales; los trastornos musculares; los trastornos del tejido conectivo; defectos asociados al SNC como el retardo mental; problemas posoperatorios renales o hepáticos y susceptibilidad a la hipertermia maligna, entre otras entidades (cuadro 1)⁴. A continuación, algunos ejemplos:

Medicina personalizada

La medicina personalizada se basa en el conocimiento de los factores genéticos individuales. La farmacogenética

Recibido: 1/10/15

Aceptado: 8/06/16

Servicio de Anestesiología. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Correspondencia: romina.albite@hospitalitaliano.org.ar

Cuadro 1. Ejemplos de anomalías genéticas que afectan el manejo anestésico

Manejo de la vía aérea	<p>Debido a malformaciones craneofaciales es uno de los principales desafíos que un anestesiólogo debe tener en cuenta en el momento de administrar la anestesia.</p> <p>Ejemplos de alteraciones anatómicas determinadas genéticamente: el cuello corto, la boca pequeña, la lengua grande, el labio leporino, el paladar hendido, entre los defectos más comunes.</p>	<p>Las enfermedades genéticas asociadas a estas alteraciones son, por ejemplo:</p> <p>Acondrogénesis (mandíbula inferior pequeña-mutación heredable);</p> <p>Síndrome de Rubinstein-Taybi (microcefalia-mutación heredable);</p> <p>Síndrome de Cornelia de Lange-Brachmann de Lange (microcefalia-mutación heredable esporádica);</p> <p>Síndrome de Möbius (trastornos deglutorios + trastornos fonatorios + lengua pequeña + microcefalia-mutación ligada al sexo);</p> <p>Síndrome de Robinow (macrocefalia-mutación heredable);</p> <p>Síndrome de Beckwith-Wiedemann (boca y lengua grandes-mutación heredable);</p> <p>Síndrome Sotos (macrocefalia-mutación no heredable);</p> <p>Síndrome de Seckel (microcefalia- mutación heredable);</p> <p>Síndrome Apert (malformaciones en cabeza y cara-mutación heredable);</p> <p>Síndrome de Baller-Gerold (hipoplasia nasal + boca pequeña + paladar ojival- mutación heredable).</p>
Trastornos musculares y cardiopatías	<p>Se relacionan, por un lado, con las anomalías del desarrollo y, por el otro, con el uso de relajantes musculares.</p>	<p>Existe gran variedad de enfermedades con cardiopatías asociadas como:</p> <p>Síndrome Opitz-Kaveggia (cardiopatía- mutación heredable);</p> <p>Síndrome Noonan (cardiopatía-mutación heredable);</p> <p>Esclerosis tuberosa (rabdomiomas cardíacos congénitos- mutación heredable);</p> <p>Hipomelanosis (cardiopatías-mutación ligada al sexo);</p> <p>Síndrome Goldenhar (cardiopatía congénita-mutación heredable poco frecuente);</p> <p>Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (cardiopatías congénitas-mutación heredable). Con respecto al uso de los relajantes musculares hay que hacer referencia a la respuesta en particular de las distrofias musculares, como la de Duchenne o la miotónica, que es impredecible. Se ha descrito, por un lado, una liberación exagerada del potasio y, por otro, una resistencia a la acción de los relajantes musculares despolarizantes.</p>
Trastornos del tejido conectivo	<p>Las principales consideraciones se relacionan con la prevención de lesiones posicionales.</p>	<p>Algunos ejemplos de enfermedades son:</p> <p>Osteogénesis imperfecta (mutación heredable);</p> <p>Síndrome Ehlers-Danlos (mutación ligada al sexo).</p>

Defectos asociados al sistema nervioso central

El retardo mental es una de las características más relevantes de las anomalías cromosomales.

Alguna de estas anomalías son:

Síndrome de Down (trisomía del par 21);
Síndrome de Edwards (trisomía del par 18);
Síndrome de Patau (trisomía del par 13);
Síndrome de Pallister-Killian (tetrasomía del par 12);

Síndrome de Wolf (delección del par 4). Las principales consideraciones con respecto a estos defectos son, entre otras, a nivel de malformaciones de cráneo: perfil facial chato, puente nasal chato y deprimido o ancho, hendidura labiopalatina, boca abierta con protrusión lingual o boca grande con labio superior evertido y cuello corto con piel sobrante, que dificultan al anestesiólogo su labor en el quirófano.

Ejemplos del primer punto son:

poliquistosis renal, cistinuria, nefronoptosis.

Ejemplos del segundo punto son: ictericia posquirúrgica y las porfirias, entre otros.

Problemas posoperatorios renales o hepáticos

Hacen referencia a problemas sistémicos posoperatorios. La **insuficiencia renal crónica** aumenta las complicaciones y el riesgo de insuficiencia renal aguda posoperatoria, mientras que con una **enfermedad hepática** existe un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria debido a los efectos que la cirugía y la anestesia ocasionan en el hígado.

La susceptibilidad a la hipertermia maligna

Entidad rara que hace referencia al trastorno en la regulación del calcio debido a agentes gatillo, como algunos tipos de anestésicos y relajantes musculares, lo que provoca en un individuo cambios metabólicos e hipermetabólicos que pueden llevarlo a la muerte, por lo cual las técnicas anestésicas regionales podrían ser las únicas alternativas disponibles para estos pacientes

promete que las drogas podrían diseñarse a medida para cada individuo de acuerdo con su genética. La comprensión de esta variabilidad farmacogenética es lo que sustenta el concepto de medicina personalizada⁵.

El escenario farmacogenético ideal apunta a una caracterización genética del paciente previa a la prescripción, para lograr una droga y dosis correctas en pos de obtener una eficacia máxima y una toxicidad mínima.

Aplicaciones actuales

La posibilidad de asociar un polimorfismo genético con la respuesta a un determinado medicamento permitirá determinar el tipo de metabolismo y el riesgo de toxicidad o de fracaso terapéutico, diferenciando a cada paciente por su perfil molecular.

Algunos ejemplos de polimorfismo se enuncian en el cuadro 1, en relación con el tema que se trata en este artículo. Los más relevantes son el estudio de los polimorfismos

asociados a la enzima citocromo P450, TPMT (tiopurina S-metiltransferasa) o DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) o al gen *HLA-B*5701*.

Polimorfismos asociados al citocromo P450

Una de las principales enzimas implicadas en el metabolismo y degradación de fármacos en mamíferos es el citocromo P450 (CYP).

El CYP450 constituye una superfamilia enzimática involucrada en el metabolismo oxidativo de compuestos endógenos como esteroides, ácidos grasos o vitaminas liposolubles (A y D), y en el metabolismo de xenobióticos entre los que se encuentran muy diversos fármacos, carcinógenos, pesticidas, alcaloides, etc.⁶⁻¹⁰.

Entre las funciones que ejerce el CYP450 cabe destacar como importante el papel detoxificador que realiza, gracias al cual se facilita la eliminación de muchos fármacos y sustancias perjudiciales para el organismo.

Cuadro 2. Ejemplos seleccionados de polimorfismos genéticos de enzimas humanas metabolizadoras de fármacos.Fuente: www.sciencemag.org/site/feature/data/1044449.xhtml

Enzimas	Sustratos	Consecuencias <i>in vivo</i>
CYP2A6	Cumarina, nicotina, halotano	Adicción al tabaco
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina, fenitoína, AINE	Efecto anticoagulante de warfarina
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, hexobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, diazepam, nelfinavir, clopidogrel	Tasa de curación de úlceras con omeprazol; efectos adversos a clopidogrel
CYP2D6	Bloqueantes beta, antidepresivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, metoxianfetamina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína, tamoxifeno	Discinesia tardía por antipsicóticos, efectos analgésicos centrales y dependencia, dosis requeridas de imipramina, efecto betabloqueantes
Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Fuorouracilo	Neurotoxicidad del 5-fluorouracilo
N-Acetiltransferasa (NAT2)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a sulfonamidas, toxicidad de amonafida, lupus inducido por hidralazina, neurotoxicidad isoniazida
Catecol-O metiltransferasa (COMT)	Estrógenos, levodopa, ácido ascórbico	Abuso de sustancias, respuesta a levodopa
Tiopurina metiltransferasa (TPMT)	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina	Toxicidad y eficacia de tiopurina, riesgo de tumores secundarios
UDP-glucuronosil-transferasa (UGT1A1)	Irinotecán, bilirrubina	Glucuronidación de irinotecán

Se conocen varios miles de citocromos P450 de los cuales unos 50 corresponden al hombre, aunque posiblemente haya muchos más. Algunos de estos genes son polimorfos, lo que quiere decir que varían ligeramente entre unos individuos o unas poblaciones determinadas. El polimorfismo tiene una gran importancia desde el punto de vista clínico ya que poblaciones que tengan diferentes polimorfos metabolizan fármacos de una manera diferente. Es decir que los polimorfismos genéticos asociados a esta enzima podrían dar una enzima de metabolización ultrarrápida (riesgo de ineficacia), o de metabolización lenta (riesgo de toxicidad) provocando diferencias en la respuesta terapéutica a fármacos. Por ejemplo, las personas que posean un CYP2C9 deficiente no pueden eliminar la warfarina, por lo que pueden ser anticoaguladas con dosis tan pequeñas como 0,5 mg/día. También hay polimorfos que pueden detener la activación de un fármaco como el losartán. En algunas ocasiones, el polimorfo de CYP es beneficioso para el paciente, como sucede en las personas con un CYP2C19

defectuoso, las cuales no son capaces de metabolizar el omeprazol, logrando que los niveles de este fármaco se mantengan altos en el organismo.

Casi todos los CYP pueden ser activados o inhibidos por algunos fármacos (p. ej., los antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina inhiben el CYP3A4).

Polimorfismos asociados a la tiopurina S-metiltransferasa

La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) representa uno de los ejemplos más notables de cómo la farmacogenética puede contribuir a individualizar un fármaco⁸. En este sentido, la respuesta al tratamiento con tiopurinas, ya sea azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP), que corresponden a fármacos inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias^{9,11}, leucemias¹² y en trasplante de órganos¹³, se podría predecir genéticamente. Las diferentes variantes ocasionan que este metabolizador

sea muy rápido o lento e impida la utilización de fármacos convencionales para el tratamiento de la leucemia pero, en cambio, necesite fármacos de diseño para que el paciente obtenga máximo efecto con mínima dosis.

Polimorfismos asociados a dihidropirimidina deshidrogenasa

DPD es la principal enzima en el catabolismo del 5-Fluorouracilo, que lo convierte en un metabolito inactivo, el dihidrofluorouracilo (DHFU).

Está bastante establecido su valor como predictor de toxicidad con las fluoropirimidinas y esta faceta es lo que hace que su utilización se considere recomendable¹⁴.

Las diferencias genéticas en el gen que codifica para DPD pueden determinar la vida media de las fluoropirimidinas, su eficacia y toxicidad. La deficiencia de DPD puede llevar a toxicidad grave por 5-FU¹⁵. Ahora bien, una expresión tumoral de DPD elevada puede predecir una inactivación rápida y, por ende, una respuesta pobre al fármaco¹⁶.

Gen HLA-B*5701

Gen implicado en la hipersensibilidad a cierta medicación para el tratamiento del HIV (fármaco abacavir, [ABC] antirretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa del virus HIV-1- ziagen)¹⁷.

El efecto adverso más importante asociado al ABC es una reacción de hipersensibilidad, denominado *Abacavir hypersensitivity syndrome* (ASH), que afecta al 5-8% de los pacientes que inician tratamiento con dicho fármaco, y generalmente se observa durante las primeras 6 semanas de tratamiento^{18,19}.

Dolor

La sensibilidad al dolor que puede tener una persona depende de su constitución genética. Así pues, hay quienes soportan mejor el dolor debido a un conjunto particular de genes que trabajan juntos para regularlo.

Los mecanismos epigenéticos modulan los cambios en la expresión génica en el SNC. Centrarse en la epigenética puede ayudar a revelar nuevas dianas terapéuticas para el dolor crónico²⁰. Aunque la fisiopatología del dolor aún esta inconclusa, una mejora se está logrando gracias a los avances en esta área²¹.

Un rasgo de estados dolorosos es la alteración en la expresión de nociceptores. Una reducción en la expresión de los receptores opioides μ en condiciones neuropáticas parece contribuir a la eficacia limitada de los opioides en dichos estados.

El campo de la medicina del dolor tiene una gran ventaja en el estudio de vías epigenéticas. Los mecanismos epigenéticos podrían estar involucrados en el desarrollo o mantenimiento de padecimientos dolorosos crónicos. La respuesta inmunológica y la expresión de citocinas

inflamatorias están bajo control epigenético. También, la función de los receptores glucocorticoides, que afecta la sensibilidad al dolor y la inflamación. Además, los genes para enzimas reguladoras del dolor a nivel del SNC están apagados en estados de inflamación y lesión neurológica. Finalmente, hay modificaciones genéticas involucradas en la regulación y función de los receptores opioides μ , con implicaciones sobre la modulación del dolor²².

PRDM12

Gen esencial para la producción de las neuronas sensibles al dolor, lo que promete nuevas terapéuticas para estudiar y tratar el dolor.

Chen y cols. han estudiado dos familias con insensibilidad congénita al dolor (esta se transmitía de forma autosómica recesiva) e identificaron la presencia de mutaciones en el gen *PRDM12*, en las dos copias del gen en todos los miembros afectados de las familias²³.

Los estudios en los que se analizaron las muestras obtenidas de los pacientes, así como el seguimiento de la expresión del gen durante el desarrollo, indicaron a los investigadores que las mutaciones en el gen *PRDM12* eran responsables de causar defectos en el desarrollo de las neuronas sensoriales destinadas a convertirse en receptores del dolor.

Oprm-1, Stat 6, Beta arrestina 2, COMT

En otro trabajo se relacionó la variabilidad de respuesta a la morfina, en dolor oncológico, con los siguientes polimorfismos genéticos vinculados de forma directa o indirecta con la morfina:

Oprm-1. Gen que codifica para el receptor μ ; este polimorfismo se relaciona con la disminución de la afinidad de la unión del metabolito de la morfina hacia el receptor μ , provocando una diferencia en la eficacia y tolerancia/toxicidad de los opioides.

Stat 6. Es un factor de transcripción implicado en la regulación de la expresión del gen *Oprm-1*. Se ha encontrado un polimorfismo que podría provocar un cambio en la regulación del gen *Oprm-1* y un aumento en la expresión del receptor μ -opioides, aunque hay otros estudios que informan lo contrario.

Beta-arrestina 2. Proteína intracelular implicada en varios puntos de la regulación del receptor μ -opioides.

COMT. La catecol-O-metiltransferasa es una enzima que inactiva la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina en el SNC y tiene acción moduladora a nivel cerebral. Hay varios polimorfismos asociados en esta enzima, algunos provocan una percepción mayor del dolor, por lo que las personas requieren mayores dosis de morfina, mientras que otros polimorfismos podrían influir en el aumento de la sensibilidad a la morfina, provocando que las personas requieran menores dosis de morfina^{24,25}.

Los pelirrojos

Una condición particular corresponde a los individuos pelirrojos, los cuales deben su color de cabello al resultado de una mutación del gen *MC1R*²⁶. Este gen está relacionado con un receptor involucrado en la percepción del dolor; quizá debido a esto los pelirrojos son más sensibles al dolor y menos sensibles a la anestesia local, por lo que requieren una mayor cantidad de anestesia para bloquearlo²⁷.

Manejo anestésico en las porfirias²⁸

Las porfirinas desempeñan un papel esencial en las secuencias enzimáticas relacionadas con la formación del oxígeno, así como con su transporte, almacenamiento y consumo. Las porfirias pueden clasificarse conforme a dos criterios: según el lugar del déficit enzimático (hepáticas o eritropoyéticas) y por la presencia o no de síntomas agudos. Esta última clasificación es la más útil en la práctica de la anestesia, ya que durante esta solo las formas agudas tienen relevancia. Con excepción de la porfiria cutánea, todas las porfirias hepáticas son agudas^{29,30}.

Porfirias agudas

§ Porfiria aguda intermitente (PAI)

De todas las porfirias, esta es la que produce los síntomas más graves, con crisis que pueden llegar a ser fatales. Las complicaciones hipertensivas y el fallo renal son las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes.

§ Porfiria Variegata

Esta variedad se caracteriza por fotosensibilidad cutánea. La lesión característica es fragilidad capilar excesiva, especialmente en las zonas expuestas a la luz solar, como la cara y las manos.

§ Coproporfiria hereditaria (CH)

Es la menos común y los ataques son considerablemente menos graves.

§ Plumboporfiria (PP)

Esta es la más rara de las porfirias. No existen referencias publicadas en relación con el manejo anestésico para pacientes con tal condición.

Todas las porfirias se heredan de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta y variable expresión, con excepción de la PP, que es recesiva. Como muchas condiciones hereditarias, las porfirias tienen una distribución irregular.

El factor desencadenante de mayor importancia en relación con la anestesia es el grupo de medicamentos que inducen las enzimas porfirógenéticas.

Los fármacos pueden desencadenar un ataque de porfiria de diversas formas, la mayoría de las cuales depende de un incremento en la demanda de hemoglobina o de un fallo en el control de retroalimentación inhibitorio de este. También pueden interferir en la vía de la síntesis de la hemoglobina, al reducir su nivel de producción o incrementar su utilización y, en consecuencia, su demanda.

Los anestésicos son potencialmente porfirógenéticos, debido a sus características farmacológicas relacionadas con el metabolismo mediado por los citocromos y la gran solubilidad en los lípidos. Por lo tanto, la anestesia se ha relacionado como desencadenante de numerosas y graves reacciones porfíricas. Es importante resaltar que la mayoría de los pacientes porfíricos pueden ser anestesiados con relativa seguridad si se toman las precauciones adecuadas, como recurrir a técnicas de anestesia con medicamentos de una vida media corta y escaso o nulo metabolismo hepático³¹. La base de un manejo anestésico seguro en el paciente porfírico incluye tanto la detección de los individuos susceptibles como la identificación de los agentes potencialmente porfirógenéticos³²⁻³⁷.

CONCLUSIÓN

La biología molecular ha cambiado la forma en que los médicos abordan los problemas clínicos. La principal contribución de esta disciplina se basa en la posibilidad de encontrar respuestas particulares de pacientes, luego de efectuar una terapia y de encontrar posteriormente la herencia genética que lo acompaña, para lograr que el acto anestésico sea el más adecuado.

El futuro de la anestesiología estaría orientado a la identificación preanestésica no invasiva de los pacientes que reaccionarán de forma anormal a los fármacos de uso común, de manera que se adopten las conductas necesarias para evitar dichas respuestas.

REFERENCIAS

1. Powe DG, Keightley A, Chester M, et al. Mucosal thickening in allergic and idiopathic rhinitis mucosa and its probable mechanism. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(1):14-9.
2. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19(3):349-64.
3. Baer-Dubowska W, Majchrzak-Celińska A, Cichocki M. Pharmacogenetics: a new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. *Pharmacol Rep.* 2011;63(2):293-304.
4. Ruggieri VL, Arberas CL. [Genetic syndromes recognizable in the neonatal period]. *Medicina (B Aires).* 2009;69(1 Pt 1):15-35.
5. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):698-721.
6. Wislocki PG, Miwa GT, Lu AY. Reactions catalyzed by the cytochrome P-450 system. En: Jacobi WB, ed. Vol. 1. *Enzymatic basis of detoxication.* New York: Academic Press; 1980. p. 135-82.
7. Nebert DW, Gonzalez FJ. P450 genes: structure, evolution, and regulation. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:945-93.
8. Guengerich FP. Reactions and significance of cytochrome P-450 enzymes. *J Biol Chem.* 1991;266(16):10019-22.
9. Porter TD, Coon MJ. Cytochrome P-450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. *J Biol Chem.* 1991;266(21):13469-72.
10. Ortiz de Montellano PR, editor. *Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry.* 2nd ed. New York: Plenum Press; 1995.
11. Derijks LJ, Gilissen LP, Hooymans PM, et al. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(5):715-29.
12. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1990;336(8709):225-9.
13. Hollander AA, van Saase JL, Kootte AM, et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporin to azathioprine after kidney transplantation. *Lancet.* 1995;345(8950):610-4.
14. Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer.* 1999;79(3-4):627-30.
15. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res.* 1993;53(22):5433-8.
16. Uetake H, Ichikawa W, Takechi T, et al. Relationship between intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity and gene expression in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 1999;5(10):2836-9.
17. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):99-102.
18. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001;23(10):1603-14.
19. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, et al. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother.* 2004;38(12):2171-2.
20. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, et al. Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends Neurosci.* 2015;38(4):237-46. Erratum in: *Trends Neurosci.* 2015;38(9):579.
21. Fernandez Robles CR, Degnan M, Candiotti KA. Pain and genetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(4):444-9.
22. Seo S, Grzenda A, Lomberg G, et al. Epigenetics: a promising paradigm for better understanding and managing pain. *J Pain.* 2013;14(6):549-57.
23. Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet.* 2015;47(7):803-8. Erratum in: *Nat Genet.* 2015;47(8):962.
24. Klepstad P, Rakvåg TT, Kaasa S, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(10):1232-9.
25. Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, et al. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain.* 2008;4:64.
26. Flanagan N, Healy E, Ray A, et al. Pleiotropic effects of the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene on human pigmentation. *Hum Mol Genet.* 2000;9(17):2531-7.
27. Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, et al. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet.* 2005;42(7):583-7.
28. Fernández Daza PL, Esquinca Cruz MT, Rodríguez MV, Valdespin Pérez R. Porfirias: consideraciones anestésicas. *An Med (Mex).* 2007;52(3):130-42.
29. McColl K, Dover S, Fitzsimons E, et al. Porphyrin metabolism and the porphyrias. En: Wheatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. *Oxford textbook of medicine.* Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 1388-99.
30. Stoelting RK, Dierdorf SF. Inborn errors of metabolism: anesthesia and co-existing disease. Hines RL, Marschall k. *Stoelting's anesthesia and co-existing disease.* 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2002. p. 455-60.
31. Baker SD, Taylor B. Anaesthesia is also risky in patients with porphyria. *BMJ.* 2000;321(7267):1023.
32. Palmieri C, Vigushin DM, Peters TJ. Managing malignant disease in patients with porphyria. *QJM.* 2004;97(3):115-26.
33. Winkler AS, Peters TJ, Marsden JT, et al. Erythropoietin treatment in the neuropsychiatric porphyrias. *Clin Chim Acta.* 2003;338(1-2):61-6.
34. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol.* 2006;135(3):281-92.
35. Hunter GH. Anesthetic considerations in hepatic porphyrias. *CRNA.* 1999;10(1):6-14.
36. Hahn M, Bonkovsky HL. Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria. A note of caution and concern. *Arch Intern Med.* 1997;157(3):281-5.
37. Sheppard L, Dorman T. Anesthesia in a child with homozygous porphobilinogen deaminase deficiency: a severe form of acute intermittent porphyria. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(5):426-8.

Serie parasitosis en dermatología. Escabiosis

María Luz Bollea Garlatti, Aldana Soledad Vacas, Dariela Capacho Estada,
Luis Agustín Bollea Garlatti, Ana Clara Torre, Paula Enz y Alicia María Kowalczuk

RESUMEN

La escabiosis es una ectoparasitosis pruriginosa producida por el ácaro *Sarcoptes scabiei*, variedad *hominis*, específica del ser humano. Si bien su distribución es universal, con frecuencia es subdiagnosticada por asociarla únicamente a hacinamiento y malos hábitos de higiene. Se transmite por contacto directo con una persona afectada o a través de fómites, por lo que es muy común el contagio de los convivientes. Presentamos un caso de escabiosis en una paciente anciana evaluada por prurito generalizado.

Palabras clave: escabiosis, sarna, *Sarcoptes scabiei*, parasitosis.

SERIES: PARASITOSIS IN DERMATOLOGY. SCABIES

ABSTRACT

Scabies is a human specific pruritic ectoparasitosis produced by the mite *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*. Although it has a worldwide distribution, it is often underdiagnosed because it is only associated with overcrowding and poor hygiene. It is transmitted by a direct contact with an affected person or through fomites. The transmission to cohabitants is very common. We present a case of scabies in an elderly patient with generalized pruritus.

Key words: scabies, *Sarcoptes scabiei*, parasitosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 75-78.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 84 años, que fue evaluada por el sector de interconsulta de Dermatología por prurito generalizado. Se encontraba cursando su 4.º día de internación en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires por neumonía adquirida en la comunidad. La paciente vivía en un geriátrico y presentaba como comorbilidades diabetes tipo 2 insulino-requiriente e hipertensión arterial. Refería prurito intenso generalizado de dos semanas de evolución, previo al inicio del cuadro infeccioso actual, que empeoraba por las noches.

Al examen físico (Figs. 1 y 2) presentaba marcada xerosis generalizada y múltiples pápulas y placas eritematosas, algunas con escama superficial y asociadas a excoriaciones por rascado, distribuidas en ambos miembros superiores, principalmente en muñecas, mamas, abdomen e ingles. Algunas lesiones presentaban escamas blanquecinas que impresionaban seguir un trayecto lineal y ondulado

conformando surcos. Mediante dermatoscopia se observó con mayor detalle el surco ya mencionado y en uno de los extremos un elemento triangular de coloración oscura conocido como "signo del ala delta" (Fig. 3). Con la presunción diagnóstica de escabiosis por la epidemiología, la clínica y la dermatoscopia, se realizó escarificado de las lesiones para evaluarlas con microscopio, luego de disuelta la queratina con hidróxido de potasio. Se observó la presencia de múltiples elementos compatibles con *Sarcoptes scabiei*, confirmándose el diagnóstico (Fig. 4). Se indicó aislamiento de contacto de la paciente, colocación de ropa en bolsas negras durante 7 días e ivermectina 12 mg por vía oral en dos dosis separadas por una semana. Se indicó el mismo tipo de tratamiento a los familiares y cuidadores, y se comunicó al geriátrico la necesidad de realizar el tratamiento de los convivientes y fómites.

COMENTARIOS

La escabiosis es una parasitosis cutánea producida por *Sarcoptes scabiei*, variedad *hominis*, parásito obligado y exclusivo del hombre. Afecta a todas las edades, razas y grupos socioeconómicos, si bien el hacinamiento contribuye a su contagio. Suele ser subdiagnosticada en muchos países en desarrollo y desarrollados debido

Recibido 11/07/16

Acceptado 19/07/16

Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.
Correspondencia: luz.bollea@hospitalitaliano.org.ar



Figura 1. Múltiples pápulas eritematosas que comprometen la región abdominal e inguinal.



Figura 2. Placas eritematosas con escamas blanquecinas en su superficie, algunas de disposición lineal, en mama izquierda.

a la baja sospecha de esta entidad por asociarla solo con malos hábitos de higiene, lo que conlleva un retraso en el tratamiento de los casos primarios.

El contagio se produce por contacto directo o a través de fómites y es muy frecuente entre los convivientes, ya que este ácaro sobrevive 3 días fuera de su huésped. Es importante considerar la escabiosis en el diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas pruriginosas y eosinofilia, ya que en muchas ocasiones se indican glucocorticoides que pueden empeorar estos cuadros. La falta de diagnóstico precoz favorece su progresión y, por lo tanto, el desarrollo de formas graves como la sarna noruega o eritrodérmica. *Sarcoptes scabiei* adulto mide $0,35 \times 0,3$ mm, por lo que no se reconoce a simple vista. Los ácaros machos y hembras, de 8 patas, copulan en la superficie de la piel y el



Figura 3. Dermatoscopia (aumento 10x): galería o surco. Se observa en uno de los extremos del surco el "signo del ala delta", correspondiente al cuerpo del ácaro (flecha).

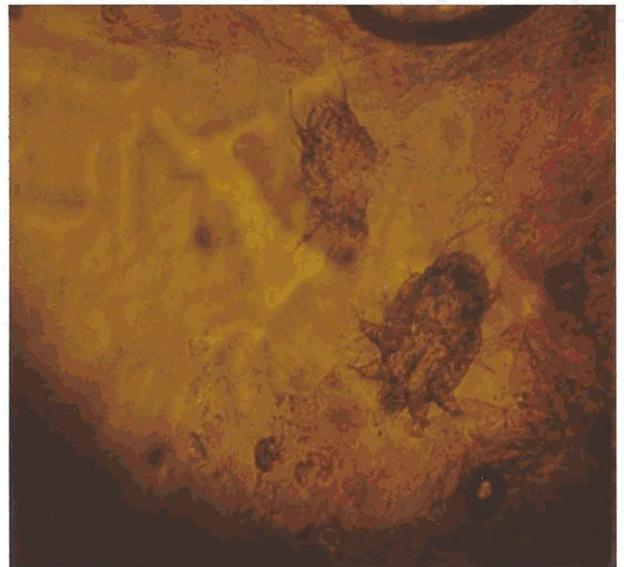


Figura 4. Múltiples *Sarcoptes scabiei* y huevos observados al microscopio óptico.

macho muere posteriormente. La hembra, que puede vivir hasta 30 días, comienza a excavar galerías en el estrato córneo de la epidermis, mientras deposita huevos, hasta 3 por día, y materia fecal, avanzando de 2 a 4 mm diarios. Los huevos eclosionan a los 3 días, y las ninfas salen a la superficie donde maduran y reinician el ciclo, luego de aproximadamente 15 días desde la oviposición. La clínica es polimorfa y el síntoma cardinal es el prurito, que presenta mayor intensidad durante la noche. El prurito aparece rápidamente en caso de reinfestaciones, pero puede demorar hasta 6 semanas en caso de primoinfección, ya que requiere la sensibilización inmunitaria al ácaro. Dado que el prurito nocturno también es frecuente en otras

dermatosis prevalentes como la dermatitis atópica, deben buscarse otros signos para arribar al diagnóstico correcto. Las lesiones cutáneas están constituidas por pápulas y nódulos eritematosos, que pueden tener descamación y excoriaciones por rascado, así como costras melicéricas por sobreinfección bacteriana secundaria. La lesión patognomónica es el surco o galería, grisáceo, ondulante y parecido a un hilo de 1 a 10 mm de longitud, que se produce a causa del trayecto labrado en la epidermis por el ácaro hembra. Utilizando el dermatoscopio se puede ver el surco con mayor detalle y, en uno de sus extremos, el signo del "ala delta", que corresponde al cuerpo del ácaro. Las localizaciones típicas orientan hacia el diagnóstico: pliegues interdigitales en manos, axilas, abdomen y glúteos. En la mujer, como en nuestro caso, es frecuente el compromiso de la región submamaria, aréolas y labios vulvares. En el hombre, puede haber compromiso de pene y escroto. En niños menores de dos años, dado que la piel es delgada, es frecuente el compromiso de palmas, plantas, cara y cuero cabelludo, localizaciones atípicas en el adulto, salvo en inmunosuprimidos y ancianos.

En casos dudosos puede realizarse un escarificado de las lesiones, preparar la muestra con hidróxido de potasio y visualizarla en el microscopio óptico. Con esta técnica pueden observarse los ácaros adultos de 8 patas, huevos, e incluso elementos redondeados que corresponden a materia fecal. Sin embargo, este estudio no es necesario para iniciar el tratamiento en caso de que la clínica y la epidemiología sean típicas.

Cuando el paciente presenta alguna condición de inmunosupresión, puede aparecer una forma anérgica conocida como sarna noruega o costrosa, extremadamente contagiosa por la presencia de miles a millones de ácaros. Esta presentación se caracteriza por placas hiperqueratósicas o costrosas, que pueden o no ser pruriginosas por la incapacidad del huésped de desarrollar una respuesta inmunitaria, y que pueden extenderse hasta llegar a la eritrodermia. La hiperqueratosis subungueal es característica de la sarna noruega. En la forma hiperérgica de la escabiosis se genera una reacción de hipersensibilidad al ácaro que se manifiesta con la presencia de nódulos posescabióticos, eritemato-violáceos, de 3 a 5 mm, muy pruriginosos y que suelen aparecer incluso después del tratamiento. Estas lesiones son deshabitadas, y los pacientes requieren tratamiento con corticoides locales u orales o ambos, y antihistamínicos.

El diagnóstico precoz y el adecuado tratamiento de las pertenencias personales y contactos en forma simultánea son esenciales para la curación de la enfermedad. Se describen como tratamientos de primera línea la permetrina al 5% en crema y la ivermectina por vía oral. La permetrina en crema debe aplicarse por la noche desde el cuello hasta los pies, con especial cuidado en los sitios debajo de uñas

de manos y pies, genitales externos y en espacios interdigitales. En niños y en ancianos se debe aplicar también en cara y cuero cabelludo. La crema se retira al bañarse a las 8 horas. Si bien no está comprobado por estudios controlados que aumente su eficacia, se indica repetir la aplicación a los 7 días de la primera a fin de evitar reinfestación por fómites y eliminar ninfas que hubiesen sobrevivido. En algunos centros, la aplicación se repite al 4.º y 8.º día, considerando que los huevos eclosionan en 72 horas. El principal efecto adverso de la permetrina tópica es la dermatitis de contacto. La permetrina está aprobada para su uso en mayores de 2 meses y, si bien pertenece al grupo de fármacos de categoría B para uso durante el embarazo, tanto en embarazadas como en menores de 2 meses se prefiere el empleo de azufre precipitado al 6% en lanolina-vaselina, que se aplica de la misma manera. Si se utiliza la permetrina en embarazadas o en niños entre 2 meses y 2 años, se debe dejar actuar por menos tiempo antes de retirarlo, aproximadamente unas 2 horas.

La ivermectina se utiliza en dosis de 200 µg/kg, en ayunas, en dos dosis separadas por 7 o 15 días. La eficacia de dos dosis es igual a la de permetrina, pero tiene la ventaja de mayor adherencia al tratamiento y la ausencia de dermatitis. No puede utilizarse en pacientes con antecedente de convulsiones o en anticoagulados, embarazadas o mujeres en lactancia materna, ni en niños que pesen menos de 15 kg por la inmadurez de la barrera hematoencefálica. Por su practicidad, se considera de primera elección para el tratamiento en brotes de escabiosis en lugares cerrados como los geriátricos.

El lindano, previamente utilizado como alternativa terapéutica, hoy está prohibido por la ANMAT en nuestro país. La ivermectina tópica, recientemente comercializada en la Argentina para el tratamiento de la pediculosis, también ha demostrado ser eficaz pero se requieren estudios a largo plazo.

La ropa utilizada la semana previa al tratamiento debe ser guardada en bolsas cerradas por 7 días, o puede lavarse y plancharse a altas temperaturas, para evitar la reinfestación a través de fómites.

Es importante explicarle al paciente que, debido a que el prurito se produce por hipersensibilidad al ácaro y que con el tratamiento pueden permanecer elementos de estos en la capa córnea, el prurito puede persistir hasta un mes posterior a un tratamiento efectivo, o hasta tres o cuatro meses si tuvo nódulos hiperérgicos, y no debe interpretarse como falla del tratamiento en ausencia de lesiones.

La sarna canina, originada por el ácaro del perro, produce una infestación frustra en el ser humano que constituye un huésped accidental; las lesiones pruriginosas en sitios de contacto, al no poder completar el parásito su ciclo biológico, se caracterizan por ser autolimitadas y únicamente requieren tratamiento sintomático.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Burkhart CN, Burkhart CG, Morrell DS. Infestations. En: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1423-33.
- Burkhart C, et al. Escabiosis, otros ácaros y pediculosis. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, et al, eds. *Fitzpatrick Dermatología en medicina general*. 8ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014. p. 2568-77.
- Currie BJ. Scabies and Global Control of Neglected Tropical Diseases. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2371-2.
- Marks M, Taotao-Wini B, Satorara L, et al. Long Term Control of Scabies Fifteen Years after an Intensive Treatment Programme. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(12):e0004246.
- Rezaee E, Goldust M, Alipour H. Treatment of Scabies: Comparison of Lindane 1% vs Permethrin 5. *Skinmed*. 2015;13(4):283-6.
- Romani L, Whitfeld MJ, Koroivuetta J, et al. Mass Drug Administration for Scabies Control in a Population with Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2305-13.

Arte y naturaleza humana XXIV

Carlos G. Musso y Paula A. Enz

RESUMEN

El aburrimiento crónico (acedia) es un estado espiritual negativo del ser humano, constituido por una combinación de apatía e intranquilidad, el cual lo lleva a oscilar entre la depresión y la búsqueda frenética de distracciones de carácter autodestructivo. Además, su combinación con rasgos psicopáticos deviene en el cultivo de la malevolencia como forma aberrante de distracción. Gustave Flaubert reflejó perfectamente esta condición en el personaje de Emma en su obra *Madame Bovary*.

Palabras clave: aburrimiento, Madame Bovary, Flaubert.

ART AND HUMAN NATURE XXIV

ABSTRACT

Chronic boredom (acedia) is a negative spiritual state of man, consisting of a combination of apathy and restlessness, which leads him/her to oscillate between depression and the frantic search for distractions of self-destructive character. Additionally, its combination with the presence of psychopathic traits leads to evil as a way to relieve boredom. Gustave Flaubert perfectly reflected this condition in the character of Emma in his masterpiece *Madame Bovary*.

Key words: boredom, Madame Bovary, Flaubert.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2016; 36(2): 79-80.

En esta oportunidad abordaremos otro de los aspectos de la naturaleza humana: *el aburrimiento*, que analizaremos basándonos en *Madame Bovary* del escritor francés Gustave Flaubert (1821-1880).

ARGUMENTO DE LA OBRA

Emma es una bella muchacha provinciana que desposa a un médico viudo, a quien en realidad no ama. Lleva una vida signada por la monotonía y el aburrimiento, a pesar de que su marido se desvive por ella y le consiente cada uno de sus caprichos. Madame Bovary da a luz a una niña (Berthe); sin embargo, no ejerce su rol de madre prácticamente nunca. Su atroz aburrimiento provocado por la falta de objetivos personales y de intereses en cosas concretas en su vida, así como el deslumbramiento por el lujo, la llevan al endeudamiento y al adulterio. Finalmente, ante sus graves problemas económicos y el abandono de sus amantes, Emma se envenena. Tras su muerte, el señor Bovary —arruinado económicamente y enterado de la infidelidad de su mujer— muere, dejando a la pequeña Berthe huérfana.

EJEMPLOS EN LA OBRA

“...el aburrimiento, araña silenciosa, hilaba su tela en la sombra, en todos los rincones de su corazón...”

“...sentía caer de nuevo pesadamente sobre ella el aburrimiento...”

“...Así, pues, Emma, concentró en su marido el odio múltiple que resultaba de sus aburrimientos, y cada esfuerzo para aminorarlo sólo servía para aumentarlo; pues aquel esfuerzo inútil se añadía a los demás motivos de desesperación y contribuía más aún al alejamiento. La misma dulzura de su trato le llevaba a reacciones de rebelión, la mediocridad doméstica le impulsaba a fantasías lujosas, el cariño matrimonial a deseos adúlteros...”

“...y el encanto de la novedad, al caer poco a poco como un vestido, dejaba ver al desnudo la eterna monotonía de la pasión, que siempre tiene las mismas formas y el mismo lenguaje...”

EL ABURRIMIENTO

Madame Bovary se siente prisionera del aburrimiento, que atribuye a su marido, a la mediocridad del lugar donde vive y a su estilo de vida, cuando en realidad es prisionera de sí misma, pues el aburrimiento crónico no depende del objeto al que se lo atribuye, sino que es producto de una actitud personal, pues la carencia no está en las cosas sino en la persona. Así que, entonces, no hay distracción lo suficientemente grande como para llenar el vacío interior de Emma, el cual termina deviniendo en su propia muerte y en la de su esposo.

Cabe destacar la diferencia entre el aburrimiento trivial y el aburrimiento crónico. El aburrimiento trivial es aquel que el hombre logra disipar fácilmente con actividades recreativas (*homo ludens*) o creativas (*homo faber*) y que

es considerado por algunos antropólogos (Linton) como uno de los motores del desarrollo humano. En cambio, el aburrimiento crónico o acidia es aquel que se manifiesta en un individuo que posee lo suficiente para vivir pero poco por qué vivir y padece una combinación de apatía e intranquilidad, razón por la cual su ánimo suele oscilar entre la depresión (apatía) y la búsqueda desenfrenada de distracciones (intranquilidad).

El origen del aburrimiento crónico es, en realidad, el miedo a reflexionar sobre sí mismo (véase Arte y naturaleza humana I), es decir, el miedo a afrontar el vacío de la propia existencia, producto de no haber podido encontrarle sentido.

El peligro de la acidia es que induce la búsqueda desenfrenada de distractores de carácter autodestructivo (consumismo, drogadicción, etc.) y, si se combina con rasgos psicopáticos, impulsa al hombre a dañar a su prójimo (malevolencia), como una forma fugaz y perversa de aliviar el sentimiento de vacuidad nacido de su aburrida existencia.

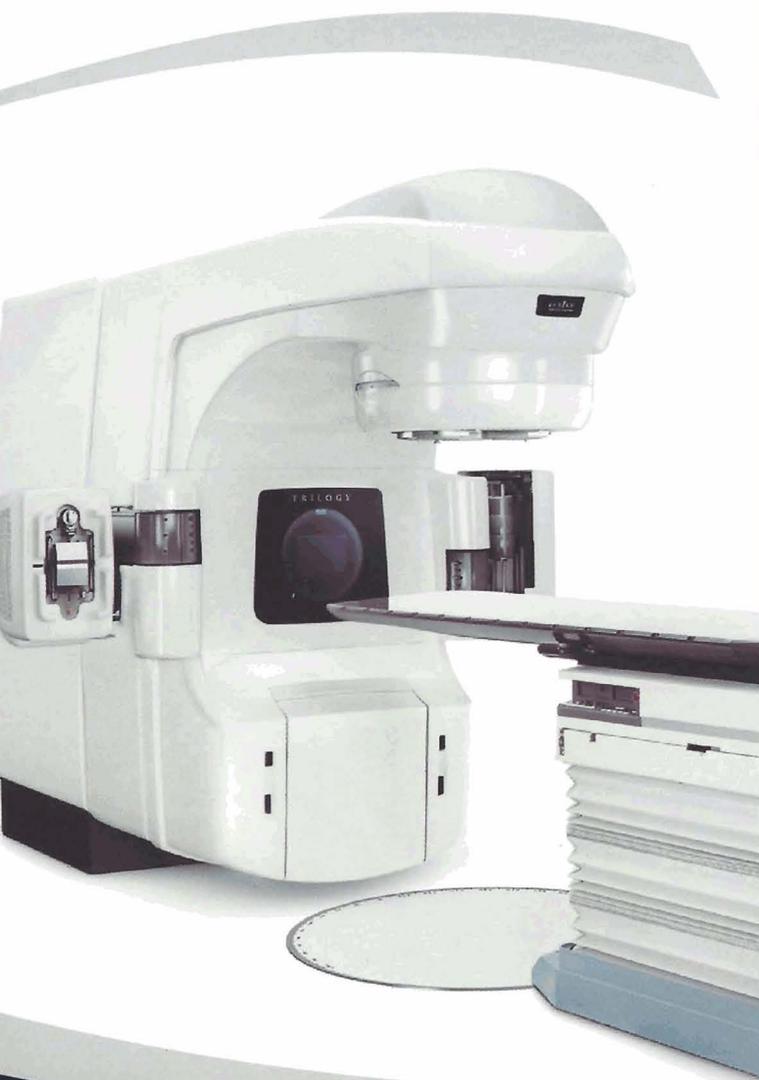
CONCLUSIÓN

La lectura de *Madame Bovary* de Gustave Flaubert constituye una buena oportunidad para reflexionar acerca de las causas y consecuencias del aburrimiento crónico.

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

BIBLIOGRAFÍA

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Chabrol C. <i>Madame Bovary</i> . 1992 (Film). | - Kekes J. <i>Las raíces del mal</i> . Buenos Aires: El Ateneo; 2006. | - Musso CG, Enz PA. Arte y naturaleza humana I. <i>Rev. Hosp. Ital. B. Aires</i> . 2010; 30(2):1-2 |
| - Flaubert G. <i>Madame Bovary</i> . Buenos Aires: El Ateneo; 1954. | | - Schlieper C. <i>Madame Bovary</i> . 1947 (Film). |



EXCELENCIA Y PRESTIGIO EN ONCOLOGIA RADIANTE

Tratamientos del Centro Médico

- Planificación Tridimensional Conformada
- Planificación Tridimensional Conformada con Modulación de Intensidad de los Haces (IMRT)
- Tratamientos con Fraccionamientos Alterados: Hiperfraccionados / Hipofraccionados
- Radiocirugía en SNC
- Braquiterapia de alta tasa de dosis con planificación tomográfica
- Braquiterapia Prostática de baja tasa de dosis
- Roentgenerapia: radioterapia superficial
- Irradiación Corporal Total
- Irradiación total de la piel con Electrones
- Terapia Dinámica RAPIDARC
- Radioterapia guiada por imágenes (IGRT)

SERVICIO DE TERAPIA RADIANTE 
DEL HOSPITAL ITALIANO

SEDE CENTRAL

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

CENTROS PERIFERICOS

BARRIO NORTE. CABA
Pacheco de Melo 3061

SAN JUSTO
Pte. Perón 2231

AVELLANEDA
Colón 980

LOMAS DE ZAMORA
Acevedo 365

QUILMES
9 de Julio 4

CASTELAR
Rojas 1766



*Ospedale nuovo. Corpo amministrativo.
Società Italiana di Beneficenza in Buenos Aires. La storia dell'Ospedale Italiano: Buenos Aires
14 de Settembre 1853 - 8 dicembre 1922. Buenos Aires; 1923.*