

ISSN 1510 - 8023



PUBLICACIÓN DE LA DIRECCIÓN NACIONAL
DE SANIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS
DE LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

SALUD MILITAR



Revista de Investigación
Clínica y Biomédica

Volumen 38 • Nro. 1 • Junio 2019

DIRECTOR NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FF.AA. General Alejandro SALABERRY

Directora Técnica de la D.N.S.FF.AA. y Directora de la Publicación "Salud Militar" Cnel. (M) María Cristina SOSA

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA D.N.S.FF.AA.

REVISTA: "SALUD MILITAR"

EDITA: D.N.S.FF.AA.

ISSN impresa: 1510-8023

ISSN en línea: 1688-0633

Título abreviado: Salud Mil

Periodicidad: Semestral

Tiraje: 500 ejemplares

Distribución Gratuita: SERVICIO DE

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS de la D.N.S.FF.AA.

Avda. 8 de octubre 3050

Código Postal: 11600

Teléfono: (598) 2487 6666 int. 1390

Telefax: (598) 2487 5226

E-mail: revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

Disponible en: [http://www.dnsffaa.gub.uy/
investigacion-y-docencia/revista-salud-militar](http://www.dnsffaa.gub.uy/investigacion-y-docencia/revista-salud-militar)

Publicación sometida a arbitrajes nacionales y
extranjeros con sistema doble ciego.

Editor Ejecutivo - Corrector Bibliográfico

Alf. (Apy) Lic. Silvia CASAVIEJA

Traductora

S/O/M (R) Tr. Alejandra DOMÍNGUEZ

Diseño y Maquetación

Cbo. 2ª (Adm.) Karina BON

Indexada en:



Disponible en:



Evaluada por:



Miembro fundador de:



Comité Editorial

Dr. Alberto GALASSO

Médico Especialista en Medicina Interna y Toxicología. Profesor Asociado de Toxicología. Facultad de Medicina. CLAEH.

Dr. Augusto SOIZA LARROSA

Médico Legista. Académico del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay. Miembro de Honor de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina.

Dra. Lilian PORTA BADARACCO

Magister en Epidemiología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Gerencia Asistencial de ASSE.

Dr. Pablo CABRAL

Jefe Dpto. de Investigación y Docencia de la D.N.S.F.F.AA. Profesor Adjunto de Radiofarmacia, Facultad de Ciencias, UDELAR.

Dra. Eloisa RIVA

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Profesora Adjunta de la Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, UDELAR.

Dr. Williams PORCAL

Prof. Adjunto Química Orgánica, Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, UDELAR.

Dra. Elena OLIVA

Doctora en Enfermería. Especialista en Hemato-oncología. Docente y coordinadora del postgrado en enfermería oncológica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica del Uruguay.

Prof. Dr. Hugo CERECETTO

Profesor Titular de Química, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, UDELAR.

Dr. José GRÜNBERG

Pediatra. Nefrólogo Pediatra. Ex Profesor Director de Clínica Pediátrica UDELAR. Ac. de la Academia Nacional de Medicina.

Dra. Adriana ALFONSO

Médico especialista en Geriátría y Gerontología. Postgrado en Administración de Servicios de Salud, Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología.

Comité Científico

Dra. Cristina LINDNER

Médico Especialista en Parasitología, Salud Pública y Epidemiología. Profesora Adjunta del Dpto. de Medicina Preventiva Social. Facultad de Medicina. UDELAR. Montevideo. Uruguay.

Dr. Juan Pablo GAMBINI, PhD, MSc

Profesor Adjunto de Medicina Nuclear. Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo. Uruguay.

Dr. Marcelo SCARRONE

Docente de Cirugía BMF III. Facultad de Odontología y Docente Adj. de la Carrera de Especialización en Cirugía y Traumatología BMF de la UDELAR. Pte. Sociedad Uruguaya de Cirugía y Traumatología BMF. Montevideo. Uruguay.

Prof. Dr. Roger CHAMAS

Profesor Titular de Oncología Básica. Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo. Brasil.

Dr. Miguel Angel BARBERO

Médico Cirujano. Especialista en Traumatología. Presidente del Consejo de Administración del Comité Ejecutivo y Ortopedista del Instituto de Lucha Antipoliomélfica y Rehabilitación del Lisiado. Rosario. Provincia de Santa Fé. Argentina.

Dr. Carlos Ignacio RAFFA

Médico Cirujano. Especialista en Oncología Quirúrgica. Cirujano prestador de OSDE, Medicus y Omint. Buenos Aires. Argentina.

Prof. Dr. Augusto MÜLLER GRAS

Médico Cirujano. Emergentólogo. Integrante del Comité Hospitalario de Bioética Asistencial del H.C.F.F.AA. Intergrante Miembro titular de la Academia de Medicina. Montevideo. Uruguay.

Dra. Guianeya SANTANDER

Especialista en Oncología Clínica. Ex Docente Grado II, Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo. Uruguay.

Prof. Dra. Romina J. GLISONI

Investigadora Adjunta. Instituto NANOBIOTEC UBA-CONICET. Cátedra Tecnología Farmacéutica II. Departamento de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.



Tabla de Contenido

EDITORIAL

Editorial	p. 5
------------------	-------------

HOMENAJE

Cnel. (Asimilado) Doctor Francisco Fernández Enciso	p. 8
Dr. Augusto Soiza Larrosa	

ARTÍCULOS ORIGINALES

Análisis de riesgo en limpieza de productos semisólidos en el laboratorio farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas	p. 15
Jeannette Araújo, Martín Daners, Mariela Falero, Sabrina Laulhé, Mariana Poggi.	

Síndrome metabólico y resistencia insulínica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1: prevalencia	p. 21
Lorena Bruno González, Claudia Pérez Buenahora.	

Potencial empleo del heptapéptido ATWLPPR como agente de imagen molecular del angiogénesis tumoral	p. 33
Ximena Camacho, Carolina Perroni, María Fernanda García, Juan Pablo Gambini, Marcelo Fernández, Pablo Cabral.	

REVISIONES

Ibuprofeno: ¿fármaco seguro?	p. 46
Lilian Barrios, Andrea Correa, Silvana Gomendio, Arlette Machado.	

CASOS CLÍNICOS

Hemangioma cavernoso retromamario. Una rara causa de consulta en una policlínica de mastología.	p. 56
Martín Varela, Susana Reyes, José Cabillón, Fernando Simonet, Elisa Núñez.	

Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato	p. 60
María Inés Araújo, Paola Piastra, Cecilia Colina.	

Arteritis de células gigantes	p. 67
Liliana Daveri, María Cardozo.	

Tormenta tiroidea en paciente obstétrica	p. 74
Jorge Castelli, Anabela Fernández.	

HISTORIA DE LA MEDICINA

El humor en medicina. Parte 2. “Lírica y teatro”	p. 79
Dr. Augusto Soiza Larrosa	

JURISPRUDENCIA MÉDICA

Transfixión de cráneo mortal por varilla de hierro propulsada por máquina cortadora de pasto	p. 94
Dr. Augusto Soiza Larrosa	

PÓSTER E INFORMACIÓN

Normas de Publicación	p. 102
------------------------------	---------------



Contents

EDITORIAL

Editorial	p. 6
------------------	-------------

HOMAGE

Cnel. (Asimilado) Doctor Francisco Fernández Enciso	p. 8
Dr. Augusto Soiza Larrosa	

ORIGINAL ARTICLES

Risk analysis in cleaning semi-solid products in Armed Forces National Health Direction pharmaceutical laboratory	p. 15
Jeannette Araújo, Martín Daners, Mariela Falero, Sabrina Laulhé, Mariana Poggi.	

Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with Diabetes Mellitus type 1: prevalence	p. 21
Lorena Bruno González, Claudia Pérez Buenahora.	

Potential use of the ATWLPPR heptapeptide as a molecular imaging agent of tumor angiogenesis	p. 33
Ximena Camacho, Carolina Perroni, María Fernanda García, Juan Pablo Gambini, Marcelo Fernández, Pablo Cabral.	

REVISIONS

Ibuprofen: a safe drug?	p. 46
Lilian Barrios, Andrea Correa, Silvana Gomendio, Arlette Machado.	

CLINICAL CASES

Cavernous retromamary hemangioma. A rare cause of consultation in a mastology clinic.	p. 56
Martín Varela, Susana Reyes, José Cabillón, Fernando Simonet, Elisa Núñez.	

Oral mucositis as a result of the use of Methotrexate	p. 60
María Inés Araújo, Paola Piastra, Cecilia Colina.	

Giant cell arteritis	p. 67
Liliana Daveri, María Cardozo.	

Thyroid storm in obstetric patient	p. 74
Jorge Castelli, Anabela Fernández.	

HISTORY OF MEDICINE

Humor in medicine. Part 2. "Lyric and theater"	p. 79
Dr. Augusto Soiza Larrosa	

MEDICAL JURISPRUDENCE

Mortal cranial transfixion caused by an iron rod propelled by a grass mower	p. 94
Dr. Augusto Soiza Larrosa	

POSTER AND INFORMATION

Publication Rules	p. 102
--------------------------	---------------



Editorial

La tendencia de las revistas latinoamericanas es la del acceso abierto, movimiento conocido también por su nombre y siglas en inglés: Open Access (OA), una de sus variantes es que los artículos evaluados por pares publicados en revistas científicas estén disponibles gratuitamente, con el fin de que los autores sean citados y reconocidos.

La transición de la edición científica al ámbito digital hace que las revistas se vean obligadas a ser de calidad o a no ser, actualmente no tiene sentido publicar por publicar, una revista sólo tiene razón de ser si aspira a la excelencia: disponiendo de un equipo cualificado, exigiendo calidad en sus originales e incluyendo profesionales de máximo nivel en sus equipos editoriales, científicos y evaluadores.

Entonces Salud Militar evoluciona, se profesionaliza y migra a un sistema Digital online de Edición de Revistas: Open Journal System (OJS). Un primer paso fue disponer los artículos en la web en formato html o pdf, el segundo es la edición digital en su máxima expresión, aprovechando el ágil procesamiento de manuscritos, resumiendo los tiempos entre la recepción y la publicación de un trabajo, no tener límites en la paginación, se pueden aplicar al máximo los colores, sin restricciones en imágenes, gráficos, tablas. Esto nos lleva a prescindir de la impresión en papel como fuente primaria de divulgación, pasando a ser una forma más de visibilidad, pero, no la única y menos aún la principal.

Comenzamos incorporando en este número lo que ya es imprescindible en toda revista electrónica, el DOI (Digital Object Identifier), un enlace permanente en forma de código alfanumérico que identifica de forma única un contenido electrónico, identifica cada artículo y por el cual podemos llegar al texto completo fácilmente; proceso llevado a cabo a principios de año a través de la Asociación Uruguaya de Revistas Académicas (AURA) quién es la encargada a nivel nacional de hacer el registro en CrossRef. Las diversas herramientas tecnológicas que aparecen y las

distintas posibilidades de gestionar la información que nos brindan hacen que aprendamos nuevas tareas y manejemos conceptos tales como: formato XML, marcación de metadatos, preservación digital, cosechadores, metaeditores, indización, cienciometría y más.

También hemos incorporado el ORCID de los autores, número por el cual se vincula a los investigadores y sus productos de investigación publicados, no tiene costo, se aplica a todas las disciplinas, áreas del conocimiento y fronteras nacionales.

La gestión editorial de una revista científica es una importante y compleja tarea, que conlleva una enorme responsabilidad en el cumplimiento de los estándares éticos, de calidad y en sus buenas prácticas, así como la alfabetización digital continua y la adquisición de nuevas habilidades. “Se trata de una actividad que tiene unos costes asociados y donde las personas que se dedican a ella deben tener un reconocimiento e incluso remuneración más allá del simple prestigio profesional. Por lo tanto la edición científica no es ni puede ser gratuita” (1). “En el voluntarismo “se hace lo que buenamente se puede”, en cambio con la profesionalización se puede exigir calidad y superar cada día los logros anteriores” (2).

Las tareas del editor académico se han multiplicado: vigilar la puntualidad en la publicación, cuidado editorial en los distintos formatos, supervisar el proceso de evaluación por pares, responder con eficiencia y formalidad a todos los que interactúan en la producción de la revista, dominar la nomenclatura y las herramientas para supervisar la calidad del contenido y el diseño, implementar estrategias para agilizar tiempos entre recepción y publicación de los textos, dar seguimiento a la indización, realizar postulaciones para pertenecer a nuevas bases de datos y alimentar esas bases actualizando la información, participar en redes de editores y seminarios para capacitarse continuamente con el propósito de ofrecer mejoras en la



publicación, organizar la preservación digital del proceso de edición y de los artículos publicados, mejorar la difusión de la revista, elaborar normas y criterios de la edición para los autores y para los evaluadores.

Alf. (Apy.) Lic. Silvia Casavieja

REFERENCIAS

- (1) Barrueco JM. El acceso abierto: amenaza u oportunidad. *Revista Española de Drogodependencias* 2010; 32(2):116-119.
- (2) Baiget T. Las revistas científicas ante la digitalización y la globalización. *Revista Española de Drogodependencias* 2014; 39(1):5-11.

Editorial

The trend of Latin American journals is that of open access, a movement also known by its name and acronym in English: Open Access (OA), one of its variants is that peer-reviewed articles published in scientific journals are freely available, so that authors are cited and recognized.

The transition from scientific publishing to the digital environment means that journals are forced to be of quality or not to be, it currently makes no sense to publish for the sake of publishing, a journal has only reason to be if it aspires to excellence: having a qualified team, demanding quality in its originals and including top-level professionals in its editorial teams, scientists and evaluators.

Then *Salud Militar* evolves, becomes professional and migrates to an online Digital Magazine Editing system: Open Journal System (OJS). A first step was to arrange the articles in the web in html or pdf format, the second is the digital edition in its maximum expression, taking advantage of the agile processing of manuscripts, summarizing the times between the reception and the publication of a work, not to have limits in the pagination, the colors can be applied to the maximum, without restrictions in images, graphs, tables. This leads us to dispense with printing on paper as the primary source of dissemination, becoming another form of visibility, but not the only one and even less the main one.

We begin by incorporating in this issue what is already essential in every electronic journal, the DOI (Digital

Object Identifier), a permanent link in the form of an alphanumeric code that uniquely identifies electronic content, identifies each article and through which we can easily reach the full text; a process carried out at the beginning of the year through the Uruguayan Association of Academic Journals (AURA), which is in charge at the national level of registering in CrossRef. The diverse technological tools that appear and the different possibilities of managing the information that they provide make us learn new tasks and manage concepts such as: XML format, metadata marking, digital preservation, harvesters, metaeditors, indexing, scientometry and more.

We have also incorporated the authors' ORCID, a number by which researchers and their published research products are linked, free of charge, applicable to all disciplines, areas of knowledge and national boundaries.

The editorial management of a scientific journal is an important and complex task, which entails an enormous responsibility in the fulfillment of ethical standards, quality and good practices, as well as continuous digital literacy and the acquisition of new skills. "It is an activity that has associated costs and where the people who dedicate themselves to it must have recognition and even remuneration beyond mere professional prestige. Therefore, scientific publishing is not and cannot be free" (1). "In voluntarism "one does what one can do well", whereas with professionalization one can demand quality and

surpass previous achievements every day" (2).

The tasks of the academic editor have multiplied: to monitor punctuality in publication, editorial care in the different formats, to supervise the peer evaluation process, to respond efficiently and formally to all those who interact in the production of the journal, to master the nomenclature and the tools to supervise the quality of the content and the design, to implement strategies to speed up the time between reception and publication of the texts, to follow up indexing, make applications to belong to new databases and feed those databases by updating the information, participate in networks of editors and seminars to be continuously trained in order to offer improvements in the publication, organize the digital preservation of the editing process and of the published articles, improve the dissemination of the journal, develop rules and criteria of the edition for authors and for the evaluators.

Alf. (Apy.) Lic. Silvia Casavieja


REFERENCES

- (1) Barrueco JM. El acceso abierto: amenaza u oportunidad. *Revista Española de Drogodependencias* 2010; 32(2):116-119.
- (2) Baiget T. Las revistas científicas ante la digitalización y la globalización. *Revista Española de Drogodependencias* 2014; 39(1):5-11.



Cnel. (Asimilado) Doctor Francisco Fernández Enciso

Primer Director General del Servicio de Sanidad Militar del Ejército y la Armada (1918-1920)

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.1>

Dr. Augusto Soiza Larrosa  <https://orcid.org/0000-0002-3924-9976>

Médico. Miembro y vicepresidente del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay.

Miembro de Honor y ex presidente de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina.



Figura 1. Dr. Francisco Fernández Enciso, primer Director General, 1918-1920.

El 23 de diciembre de 1918 estando la República Oriental bajo la presidencia de Feliciano Viera (1915 a 1919) se promulgó la ley N° 6842 que creó y organizó el **Servicio de Sanidad del Ejército y la Armada** como una dependencia del entonces Ministerio de Guerra y Marina.

La administración del flamante Servicio fue confiada a un *Consejo de Administración de la Sanidad Militar* bajo presidencia de un *Médico Director General*.

Varios médicos ejercieron la *Dirección General* como “directores científicos” con grado militar otorgado como “asimilación” según dispuso la ley de 1918.

El primero de los directores, entre 1918 y 1920 fue el médico uruguayo (coronel asimilado) **Francisco Fernández Enciso** según la Orden General del Estado Mayor del Ejército N° 2194, dada en Montevideo el 24 de diciembre de 1918.

Ha sido enigmática la biografía de Fernández Enciso que firmó indistintamente como *Fernández Enciso* o *Fernández de Enciso*. Hasta fecha reciente, sólo escasos datos existían sobre su persona. Pero es indudable que algún valor profesional hubo de ostentar para ser designado en tal alto cargo, inaugurando la galería de directores generales.

Comenzamos indagando en el historial de su apellido. *Fernández de Enciso* proviene de la península ibérica, Andalucía, y es muy antiguo. De Sevilla fue *Martín Fernández de Enciso* (ca.1469-ca.1530), un bachiller en leyes civiles y citado también “de cosmografía”, que viajó y conoció el Nuevo Mundo pues estuvo en Santo Domingo y el Caribe entre 1508 y 1511. Volvió a Indias en 1514. Escribió una *Suma de Geografía Que trata de Todas las Partidas e Provincias del Mundo en Especial de las Indias* (1ª edición de Sevilla, 1519), que fue la primera obra geográfica hispánica que trató sobre el Nuevo Mundo.

Tuvo, parece, un ancestro médico en Jaén, *Juan Fernández de Enciso* que escribió obras de divulgación como *Question Medica Utilissima para Conservar la Salud* (Jaén, Francisco Pérez de Castilla, editor, 1645) y *Question Medica Nuevamente Ventilada: Si la Variedad de la Comida es Dañosa*

Recibido para evaluación: Noviembre 2018

Aceptado para publicación: Enero 2019

Correspondencia: 21 de setiembre 2713. Apto. 401. C.P. 11300. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 27101418.

E-mail de contacto: asoiza@adinet.com.uy

para la Conservación de la Salud (Jaén, Francisco Pérez de Castilla editor, 1646).

En América, también el apellido *Fernández de Enciso* es muy antiguo. En Asunción del Paraguay nació por 1547 *Juan Fernández de Enciso* que llegó a ser capitán del ejército y en 1577 casó con Ana de Irala, hija del caudillo y conquistador Domingo Martínez de Irala por su unión con la mestiza guaraní de nombre Marina. *Fernández de Enciso* tuvo vida castrense agitada integrando expediciones a las órdenes de Juan de Garay 1565-68 y 1578. Acompañando a Juan de Garay en 1580, *Juan Fernández de Enciso* fue cofundador (refundación) del *puerto de Santa María del Buen Ayre* y como tal nombrado Procurador General de la ciudad. Adulto joven, a los 48 años retornó a Asunción. Tuvo dos hijos varones, *Juan*, que en 1615 estaba ausente de Asunción y con “dos hijas y un hijo pequeño”; y *Diego* “estudiante en 1615”. Y cinco hijas. *Juan Fernández de Enciso* murió en fecha no precisada (1).

Desconocemos el nexo genealógico de nuestro biografiado con aquellos *Fernández de Enciso*, pero es indudable que sus ancestros son ibéri-

cos y vinieron en fecha muy temprana a tierras de América del Sur. Como en toda investigación histórica, nuevos datos que contribuyan al avance del conocimiento seguramente existirán y aparecerán cuando menos se piense.

Lo nuevo que hemos llegado a conocer es que los padres de nuestro médico, según el acta de su defunción, fueron *Francisco Fernández* y *Petronila Enciso*. Y que nació en Uruguay en 1878. Fue, hecho hasta ahora no conocido, Director del Hospital Militar y luego el primer Director General Científico del *Servicio de Sanidad del Ejército y la Armada* creado por ley en 1918.

No existe legajo personal en los archivos de la institución, pero se conserva su *Carpeta de Estudiante* (figura 2) de la Facultad de Medicina de Montevideo -hecho nuevo- y un folleto de su autoría (figura 3) ubicado en la Biblioteca Nacional de Montevideo -también no conocido hasta ahora- en la Sala Uruguay (2,3). Ambos documentos aportaron valiosos datos sobre su biografía.

En enero de 1899 se inscribió condicionalmente en la Facultad de Medicina, la antigua, ubicada en la

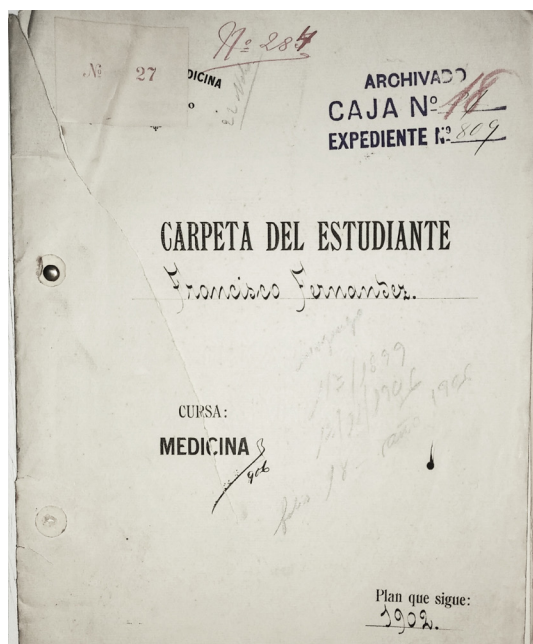


Figura 2. Legajo estudiantil de Francisco Fernández Enciso, plan 1902 (Archivo Facultad de Medicina de Montevideo).

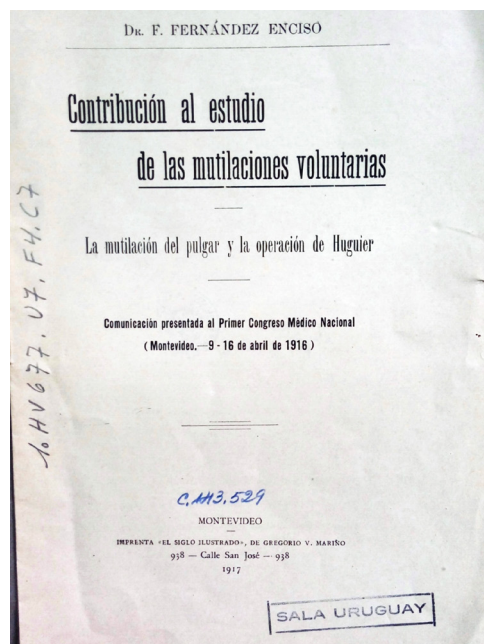


Figura 3. Carátula del folleto de Francisco Fernández Enciso, 1917.



FACULTAD DE MEDICINA				
MONTEVIDEO				
PLAN DE ESTUDIOS DE 1902				
Don <i>Francisco Fernández</i> comenzó en 1902				
Edad <i>24</i>		Nacionalidad <i>Uruguaya</i>		
Domicilio <i>Flora</i>				
CURSOS ANUALES	Se matriculó en	Ganó el curso en	EXÁMENES	Fue aprobado en
Primer año			Primer grupo	
Física médica	1899	1899	Física médica	18.1899
Química médica y biológica	1899	1899	Química médica y biológica	18.1900
Historia natural médica	1899	1901	Historia natural médica	18.1901
Anatomía	1899	1899	Anatomía	18.1902
Segundo año			Segundo grupo	
Anatomía e Histología	1900	1901	Patología general	18.1902
Fisiología	1900	1901	Anatomía patológica	18.1902
Tercer año			Tercer grupo	
Patología general	1902	1902	Patología general	18.1902
Anatomía patológica	1902	1902	Anatomía patológica	18.1902
Patología médica	1902	1902	Patología médica	18.1902
Patología quirúrgica	1902	1902	Patología quirúrgica	18.1902
Clínica fisiológica	1902	1902	Clínica fisiológica	18.1902
Cuarto año			Cuarto grupo	
Patología médica	1903	1903	Anatomía topogr. y Operaciones	18.1903
Patología quirúrgica	1903	1903	Obstetricia y Ginecología	18.1903
Materia médica y terapéutica	1903	1903	Higiene	18.1903
Clínica médica	1903	1903	Medicina legal	18.1903
Clínica quirúrgica	1903	1903		
Quinto año			Quinto grupo	
Anatomía topogr. y Operaciones	1904	1904	Higiene	18.1904
Obstetricia y Ginecología	1904	1904	Medicina legal	18.1904
Clínica médica	1904	1904	Clínica médica	18.1904
Clínica quirúrgica	1904	1904	Clínica quirúrgica	18.1904
Sexto año			Clínica obstétrica	18.1904
Higiene	1905	1905	Clínica de niños	18.1904
Medicina legal	1905	1905		
Clínica obstétrica	1905	1905		
Clínica de niños	1905	1905		
11. <i>Obstetricia</i>	1905	1905		
12. <i>Obstetricia</i>	1905	1905		
13. <i>Obstetricia</i>	1905	1905		

Figura 4. Curriculum estudiantil, 1899-1906 (Archivo Facultad de Medicina de Montevideo).

FACULTAD DE MEDICINA	
EXÁMENES REGLAMENTADOS	
Universidad de Montevideo	
Sr. Rector de la Universidad: el que suscribe solicita que se le admita a prestar examen reglamentado de las siguientes asignaturas: <i>Medicina Operativa</i>	
Número del Pedido: <i>282</i>	
1	<i>Medicina Operativa</i>
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
Montevideo, Noviembre de 1905	
Firmado <i>Francisco Fernández Enciso</i>	
Derechos \$ <i>3</i>	

Figura 5. Solicitud de ser examinado en medicina operatoria, 1905 (Archivo Facultad de Medicina de Montevideo).

calle Sarandí esquina Maciel. Vivía en la Ciudad Vieja, en la calle Guaraní N° 66, próximo por tanto de la Facultad y del Hospital de Caridad, donde seguramente hizo su práctica como estudiante. Habitaría una pensión o habitación arrendada, pues su familia no era de Montevideo sino que residía en la ciudad de Florida.

Se inscribió condicionalmente pues no había rendido los últimos exámenes en la Sección Enseñanza Secundaria de la Universidad. Debía Historia Universal 2°; Literatura 2° y 3°; 4° y 5° año de *Gimnástica*. Demoró en aprobar estas materias por causa de enfermedad. En su carpeta de estudiante consta un certificado firmado por el viejo médico homeópata Víctor Rappaz en abril de 1899 dando cuenta que padecía de *palpitaciones* y aconsejando no realizar esfuerzos físicos gimnásticos ni natación.

Superado el trance, aprobó las asignaturas pendientes, accedió al bachillerato, regularizó la matrícula en el mes de noviembre de 1899 y cursó sin problemas los seis años del programa de estudios médicos de 1902 (luego modificado en 1905), aunque sin mayor destaque (figuras 4 y 5). En noviembre de 1906 rindió su último examen, *Obstetricia y Clínica Gineco-obstétrica* ante un tribunal integrado por Augusto Turenne, Luis Bottaro y Francisco Cortabarría. Recibió apenas un *Regular* por mayoría y un solo voto de *Bueno*. Bastante pobre su desempeño estudiantil. El 19 de diciembre de 1906, aprobados todos los exámenes, solicitó al Rector de la Universidad Eduardo Acevedo el diploma de *doctor en medicina y cirugía* en colación privada (figura 6). Tras pagar el derecho de título, quedó en posesión del diploma y pasó a la vida profesional.

No hay noticias del ejercicio profesional de Fernández Enciso entre su graduación en 1906 y 1916. Consta que en ese año era el *Director del Hospital Militar*. Este dato no nos era conocido, y figura en su folleto de 1917. Debe ahora agregarse su nombre a la nómina publicada en el centenario del hospital, y que se halla incompleta.

Pese a su pobre desempeño estudiantil, llegó a

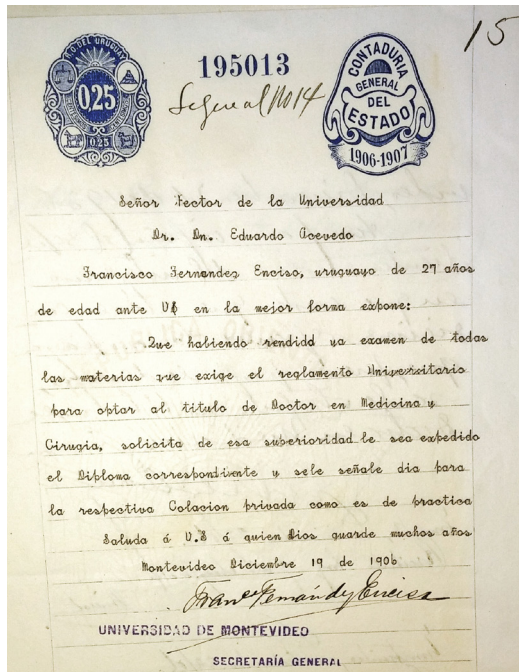


Figura 6. Solicita el diploma de Doctor en Medicina y Cirugía y colación privada de grado, 1906 (Archivo Facultad de Medicina de Montevideo).

practicar con destreza la cirugía, pues en el caso clínico que presentó al Primer Congreso Médico Nacional de 1916 (y publicado en folleto en 1917) describió una técnica de cirugía reparadora que llevó a cabo en un joven soldado. Éste había perdido la casi totalidad de su dedo pulgar izquierdo por un disparo autoinferido de fusil. Utilizó para la reparación la técnica de *falangización* del primer metacarpiano, de autoría del médico francés Pierre-Charles Huguier (1804-1873) (figura 7), que se remontaba a 1852 (4). Logró el éxito, reintegrándolo al servicio. Se trata de uno de los primeros casos de cirugía reparadora de mano emprendida en nuestro medio. Así describe el caso:

“En el año 1852, Huguier, por primera vez, suplía la falta de un pulgar, arrancado violentamente en su totalidad, con la liberación del primer metacarpiano, y devolvía con una intervención sencilla y algo olvidada, el funcionamiento útil, a una mano amputada en su apéndice más inteligente.



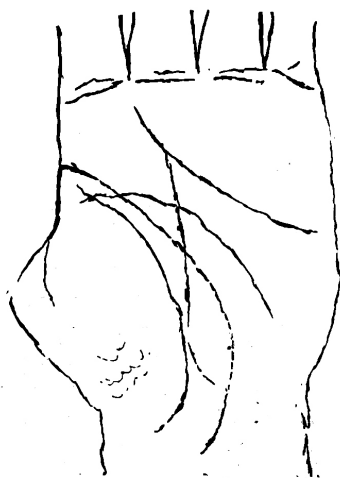
Figura 7. Pierre-Charles Huguier (Académie de Médecine, París).

He dicho olvidada, porque ni en las aulas ni en los libros de Cirugía que corrientemente andan en nuestras manos, he tenido oportunidad de conocerla y no consta se haya hecho en nuestro medio quirúrgico.

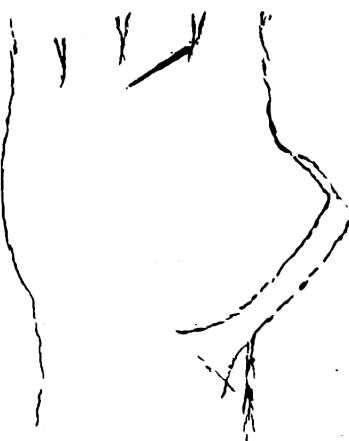
Una comunicación hecha en la Sociedad de Cirugía de París por Mériel (de Toulouse) y aparecida en el número 6 del año 1915 del Boletín de dicha Sociedad, llamó la atención, y el ingreso al Hospital Militar de un soldado que se mutiló voluntariamente, y en su totalidad el pulgar izquierdo de un tiro de fusil, con el fin doloso de inhabilitarse para el servicio militar rescindiendo su contrato, me presentó la oportunidad de llevarla a la práctica.

Felizmente, y permítaseme estas disgresiones, en nuestro medio militar las mutilaciones voluntarias son raras, y especialmente la del pulgar, pues en el tiempo que hace presto servicio en la Sanidad Militar, es el único caso de mi conocimiento.

En ninguno de los casos y en otros que relata el doctor Bertrand, Médico Ayudante Mayor de 1ª Clase



Esquema N.º 1. Trazado del Colgajo palmar



Esquema N.º 2. Trazado del Colgajo dorsal

Figura 8. Incisiones palmar y dorsal sobre el primer metacarpiano para profundizar el primer espacio interóseo.

en su artículo que apareció en los "Archivos de Medicina y Farmacia Militar" el año 1907, se ha hecho la operación de Huguier; al menos no se menciona y sólo se hace el estudio médico legal militar, del que no es mi intención ocuparme.

Si la operación de Huguier resulta interesante en el medio militar ante sus resultados prácticos, es más humana, es más salvadora digámoslo así, en el medio obrero, donde los accidentes del trabajo mutilan tantos pulgares haciendo inaptas manos hábiles; la operación de Huguier mejoraría la situación del obrero devolviéndole en parte su aptitud para el trabajo.

N.N., uruguayo, soltero, de 26 años de edad y soldado de Infantería ingresó al Hospital Militar el 7 de junio de 1915 con una herida de bala Máuser que le había mutilado en su totalidad el pulgar de la mano izquierda. El dedo ha estado colocado a muy corta distancia del cañón del fusil y el arrancamiento de las falanges fue total, **quedando la cabeza del primer metacarpiano** recubierta solamente por un colgajo de tejidos fuertemente contusionados.

La cicatrización siguió el curso que esta clase de heridas tiene, y el 20 de agosto había terminado ese proceso por segunda intención, quedando la cabeza del metacarpiano cubierta por una cicatriz dolorosa. **El 31 de agosto le hice la operación que Huguier hizo por vez primera el año 1852 teniendo como ayudante al practicante interno señor Varela Fuentes.**

Anestesia local a la novocaína-adrenalina. Una corona de inyecciones subcutáneas circunscribiendo la eminencia tenar... una segunda serie de inyecciones profundas en el espesor de las masas musculares del adductor del pulgar, primer interóseo dorsal y demás músculos de la eminencia tenar y fue lo suficiente para obtener una anestesia perfecta.

[Los esquemas de la figura 8 muestran las incisiones palmar y dorsal respectivamente]

La liberación del primer metacarpiano se ha llevado hasta donde era posible, y tan sólo ramúsculos arteriales sin importancia se han cortado. Se cubrieron las superficies cruentas con los colgajos ya descriptos y en la forma expuesta; unos puntos de crin fueron colocados reforzándolos en la nueva comisura que separa a los dos metacarpianos.

Un lecho de gasa algo espeso se puso entre los dos metacarpianos para tenerlos lo más separados posible cubriéndose todo con una curación simple.

Cicatrizó por primera intención; los puntos fueron sacados al 8º día y con el metacarpiano se ha reconstruido un dedo con resultados satisfactorios como se ve en las fotografías adjuntas (figura 9). Se ordenan masajes, el nuevo muñón fue adquiriendo



Figura 9. Resultado de la operación de Huguier.

movilidad y fuerza, los movimientos de abducción y adducción tenían una amplitud de 3 a 4 centímetros cuando fue dado de alta el 23 de diciembre e incorporándose nuevamente a su unidad utilizaba su muñón en la aprehensión de objetos con relativa facilidad y pudo seguir prestando servicios.

Tal es la sencilla y útil operación de Huguier”.

Debemos reconocer que Fernández de Enciso -de pobre desempeño estudiantil, reiteramos- fue un avezado lector de la bibliografía disponible, lector de francés, un indagador de los recursos terapéuticos, y *un hábil cirujano*. Modernamente, cuando se pierde *“la casi totalidad del pulgar”* como en el caso del paciente de Fernández de Enciso, pero se conserva la articulación metacarpofalángica y algún segmento útil de la falange proximal, *“la única intervención necesaria quizás, sería profundizar la membrana interdigital del pulgar con una plastia en Z”* (5). La operación debe ser bien planificada

y *“ejecutada con pericia, en particular en paciente joven”*. Es lo que hizo el cirujano en 1916. El pulgar es capital para la función de la mano (pruebe el lector a utilizar su mano sin utilizar el primer dedo), al punto que su ausencia equivale a una pérdida del 50% de la función de la mano.

Una digresión al margen; el cirujano menciona que tuvo ***“como ayudante al practicante interno señor Varela Fuentes”***. Se trata de Benigno Varela Fuentes, nacido en Galicia en 1894, radicado con su familia de muy joven en Montevideo, donde vivió hasta su muerte en 1965 a los 71 años de edad. Varela Fuentes fue un destacado profesional; se recibió de médico cirujano en 1918 con medalla de oro. Fue Profesor Titular de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Montevideo (1941) y el primer profesor titular de la Cátedra de Nutrición y Digestivo (1944) hasta su retiro por edad en 1965 (6). No sabemos porqué fue designado para tan alto cargo como la dirección del Servicio de Sani-



dad. En 1916, cuando presentó la operación de Huguier en el Congreso Médico Nacional era el Director del Hospital Militar. Ese antecedente habría influenciado en su designación como *primer Director General del Servicio de Sanidad Militar del Ejército y la Armada* con grado de coronel asimilado, nombramiento que hasta ahora era enigmático. Fue designado por Orden General del Estado Mayor del Ejército N° 2194, en Montevideo, el 24 de diciembre de 1918. Ejerció el cargo por breve lapso, al ser *suspendido* (sic) por el Poder Ejecutivo el 30 de agosto de 1920 (reemplazado por el doctor Alberto Anselmi) y definitivamente exonerado el 08 de abril de 1921 (7). La causa de la suspensión no fue aclarada.

Le sucedió en el cargo (tras breve interinato de Alberto Anselmi) el Médico Superior (asimilado a general de brigada) **Augusto Turenne**, obstetra y ginecólogo, profesor de la Facultad de Medicina de Montevideo según el siguiente decreto:

“Ministerio de Guerra y Marina

Montevideo, Abril 8 de 1921

El Presidente de la República. Decreta:

Artículo 1º. Nómbrase Director General del Servicio de Sanidad Militar del Ejército y la Armada al doctor don Augusto Turenne.

Artículo 2º. Comuníquese, insértese y publíquese. BRUM. Gral. S. Buquet.”

Desde el cese de Fernández Enciso en 1921 no tenemos más datos. Según el acta de defunción (Sección Judicial 15ª de Montevideo, acta N° 743, fs. 172) murió el 25 de agosto de 1925 a causa de una neumonía a la edad de 47 años según certificó el doctor Pedro Escuder Núñez, médico ayudante del Servicio de Medicina del Hospital Militar. Estaba casado con Zaira Vizcarret y tuvo un hijo al que llamó Francisco.

REFERENCIAS

(1) Fernández de Enciso J. Genealogía familiar. Disponible en: <http://www.genealogiafamiliar.net/old/getperson.php?personID=I23655&tree=BVCZ> [Consulta 14/07/2018]

(2) Fernández Enciso F. Carpeta del Estudiante. Medicina. Plan 1902. Archivo de la Facultad de Medicina de Montevideo, caja N° 18 expediente N° 809.

(3) Fernández Enciso F. Contribución al estudio de las mutilaciones voluntarias. La mutilación del pulgar y la operación de Huguier. Comunicación presentada al Primer Congreso Médico Nacional (Montevideo, 9-16 de abril de 1916). Montevideo: Imprenta “El Siglo Ilustrado”, 1917, folleto de 8 p.

(4) Huguier P. Considérations Anatomiques et Physiologiques pour servir à la Chirurgie du Pouce. Archiv Genér Med I París 1874; p. 54 (tiré a part).

(5) Edmonson A, Crenshaw A. Campbell Cirugía Ortopédica. 6a. ed. Vol. 1. Buenos Aires: Panamericana, 1980, p. 258.

(6) Martínez Prado G. Benigno Varela Fuentes (1894-1965). Disponible en: <https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/varela.pdf> [Consulta 14/07/2018]


(7) República Oriental del Uruguay. Ejército Nacional. Boletín del Servicio de Sanidad del Ejército y la Armada-Dirección General, N°1-120, 15 enero 1919 al 24 abril 1926, 1 vol., enc., 246 p. [Biblioteca del Dr. Fernando Mañé Garzón].

Agradecemos la investigación en biblioteca y archivos realizada por la Sra. Jenny Banchieri Raurell de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas; por la Ayudante Docente del Depto. de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la UDELAR, Br. Mariangela Santurio, a quienes debemos la ubicación de su carpeta de estudiante. Y a la Sra. Martha Gagliardi por su información sobre el biografiado.



Análisis de riesgo en limpieza de productos semisólidos en el laboratorio farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas

Risk analysis in cleaning semi-solid products in Armed Forces National Health Direction pharmaceutical laboratory


 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.2>

Jeannette Araújo^a  <https://orcid.org/0000-0002-3299-2791>

Martín Daners^a  <https://orcid.org/0000-0002-0213-9271>

Mariela Falero^a  <https://orcid.org/0000-0001-9720-4058>

Sabrina Lauhé^a  <https://orcid.org/0000-0002-7848-678X>

Mariana Poggi^a  <https://orcid.org/0000-0003-4282-6102>

(a) Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

La validación de limpieza es una herramienta clave para asegurar la calidad del producto final según las Buenas Prácticas de Fabricación. Permite detectar riesgos de contaminación y contaminación cruzada. En este trabajo, mediante el estudio de riesgo de los 18 productos semisólidos fabricados utilizando 21 principios activos diferentes, se seleccionan los activos críticos empleados y se calcula el límite aceptable superficial de los mismos. La unidad posológica de un producto semisólido no está claramente definida como en comprimidos. En este estudio se utiliza la unidad fingertip unit (FTU), conociendo la cantidad de activo contenido en una FTU y la cantidad de FTU necesaria para cubrir la zona afectada, se determina la cantidad de activo por aplicación y se calcula el límite. Los activos críticos seleccionados fueron Salicilato de octilo, Límite = 0.0690 mg/mL y Nitroglicerina, Límite = 0.0002 mg/mL.

PALABRAS CLAVE: Contaminación; Estudios de Validación; Laboratorios; Medición de Riesgo.

ABSTRACT

The validation of cleaning is a key tool to ensure the quality of the final product, according to Good Manufacturing Practices. It allows to detect contamination risks and cross contamination. In this paper, by means of the risk study of the 18 semi-solid products manufactured using 21 different active principles, critical active ingredients used are selected and the acceptable superficial limit of them is calculated. The dosage unit of a semi-solid product is not clearly defined as in tablets. In this study, the fingertip unit (FTU) is used, knowing the amount of active ingredients contained in an FTU and the amount of FTU needed to cover the affected area, the amount of active ingredient per application is determined and the limit is calculated. The critical active ingredients selected were octyl salicylate, Limit = 0.0690 mg/mL and Nitroglycerin, Limit = 0.0002 mg/mL.

KEY WORDS: Contamination; Validation Studies; Laboratories; Risk Assessment.

Recibido para evaluación: Setiembre 2018

Aceptado para publicación: Marzo 2019

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 1669.

E-mail de contacto: jaraujo@dnsffaa.gub.uy



INTRODUCCIÓN

La elaboración de productos farmacéuticos se rige por las Buenas Prácticas de Manufactura, GMP en inglés. Estas normas constituyen estándares internacionales de calidad, adoptados en nuestro país por la autoridad sanitaria, que aseguran que el producto farmacéutico cumple con los requisitos de calidad y seguridad correspondientes.

Uno de los aspectos incluidos en las Buenas Prácticas de Manufactura, consiste en garantizar la limpieza de los equipos utilizados en la elaboración así como también, prevenir la contaminación cruzada entre los múltiples productos que se fabrican en un mismo equipo. Esto se logra mediante la validación de los procesos de limpieza. La validación consiste en la generación de evidencia documentada que demuestre que un procedimiento de limpieza es consistentemente capaz de limpiar a predeterminados niveles de limpieza.

El alcance de este trabajo se centra en la determinación de los activos críticos utilizados en formas farmacéuticas semisólidas y el establecimiento de los límites de residuo en superficie, resolviendo los problemas que surgen a la hora de dicha determinación por la propia forma farmacéutica.

La forma farmacéutica semisólida se refiere a especialidades farmacéuticas o cosméticas que se aplican sobre la piel y mucosas.

La dificultad para el cálculo de las dosis en formulaciones tópicas se debe a que carecen de unidades posológicas definidas y a que la zona de aplicación es variable según el área corporal afectada. Se utiliza como unidad posológica fingertip unit (FTU). Es una medida estándar utilizada en productos semisólidos (cremas, ungüentos, geles) que permite conocer la cantidad de producto contenida en cada aplicación y por tanto la cantidad de activo. Por definición una FTU equivale a 500 mg de producto (1). Los activos seleccionados y límites establecidos serán usados en una instancia posterior como marcadores durante la ejecución de la validación de limpieza en dicho sector.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es seleccionar los activos críticos empleados en la fabricación de semisólidos y calcular el límite superficial de los mismos.

MATERIALES

Planilla electrónica de procesamiento de datos.

Procedimientos de limpieza del sector semisólidos.

METODOLOGÍA

Para la selección de los activos críticos se utilizó el criterio del peor caso, en inglés worst case. Consiste en seleccionar entre todos los principios activos de los productos fabricados, el/los más peligroso/s. Son considerados los más peligrosos aquellos más tóxicos y difíciles de limpiar. Se agruparon los productos según los equipos que comparten, en dos trenes de equipos, uno de ellos utilizado para lotes grandes (mayores a 15 Kg de producto) y otro tren para lotes pequeños (menores de 10 Kg de producto).

1- Selección de activos a validar

Se realizó un estudio de riesgo basado en el análisis del peor caso, para seleccionar el activo a validar. Se considera el caso de un producto contaminado con el activo más peligroso y que de presentar contaminación expondría de forma más importante al consumidor final.

Se seleccionaron parámetros claves para determinar la peligrosidad de los activos y se asignaron puntajes a los mismos para confeccionar la matriz del estudio de riesgo. Las propiedades seleccionadas y los puntajes asignados se representan en la figura 1.

2- Cálculo de límites

Una vez seleccionado el activo a validar, se establece la cantidad máxima del mismo que puede permanecer sobre la superficie del equipo luego de aplicar el procedimiento de limpieza, de manera que no presente riesgo de contaminación sobre el siguiente producto. Dicha cantidad es el límite de limpieza.

Para el cálculo del límite se adopta el método desarrollado por Fourman y Mullen de la compañía Eli Lilly aplicado en este caso a semisólidos (2). Dicho

		Descripción	Puntaje
Solubilidad en agua: la mayor parte de la limpieza se realiza con agua o con soluciones acuosas. Un activo poco soluble en agua lógicamente tendrá menos probabilidades de ser removido exitosamente en la limpieza.		Muy soluble	1
		Libremente soluble	1
		Soluble	2
		Moderadamente soluble	2
		Levemente soluble	3
		Muy levemente soluble	3
		Prácticamente insoluble	3
		Insoluble	3
		Dificultad de limpieza	Puntaje
Dificultad de limpieza: se asigna el siguiente puntaje según la dificultad de limpieza de cada especialidad farmacéutica.		Geles	1
		Cremas	2
		Ungüentos	3
Toxicidad: determinada mediante la LD50 en ratas, por vía oral, está directamente relacionada con la peligrosidad del activo.	LD50 (mg/Kg)	Descripción	Puntaje
	15000	Prácticamente no tóxico	1
	5000 - 14999	Levemente tóxico	1
	500 - 4999	Moderadamente tóxico	2
	50 - 499	Muy tóxico	3
	5 - 49	Extremadamente tóxico	4
	< 5	Súper tóxico	5

Figura 1. Matriz del estudio de riesgo.

método establece que existen tres criterios para el cálculo del límite de limpieza. Se debe calcular el límite según cada criterio y tomar el menor, es decir, el más exigente o peor caso (worst case). Los tres criterios de cálculo son:

2.1- Criterio de dosis

Un activo A puede estar presente como contaminante en el producto siguiente fabricado B, en una milésima parte de su dosis mínima diaria:

$$L_1 (\text{mg/mL}) = FS \times D_{\min A} \times TLB \times a_h / D_{\max \text{prodB}} \times a_c \times V_{\text{des}}$$

$D_{\min A}$: dosis mínima diaria de activo A (mg), $D_{\max \text{prodB}}$: dosis máxima diaria de producto B (mg), **FS**: factor de seguridad (0.001), **TLB**: tamaño de lote de B (mg), a_h : área hisopada (cm²), a_c : área del tren (cm²), V_{des} : volumen de desorción del hisopo (mL), 5 mL en todos los casos.

Cuando se trata de productos tópicos el cálculo de las dosis mínimas o máximas diarias se dificulta ya que no se encuentran divididas en unidades individuales de dosificación, a diferencia de las formulaciones de sólidos y líquidos. Sumado a esto, el tamaño de dosis por aplicación varía dependiendo del área total de la lesión.

Por lo tanto, surge la necesidad de establecer un método racional para determinar los límites de limpieza.

El criterio establecido por Long y Finley (2) describe la dosis de productos tópicos en términos de unidades de la punta del dedo (FTUs por Fingertip units). Una FTU de adulto es la cantidad de semisólido expresada desde un tubo con un diámetro estándar de boquilla de 5 mm de diámetro, aplicado desde el pliegue distal a la punta del dedo índice. Contiene aproximadamente 0.5 g de crema y se asume que aproximadamente 20.25 g (~40.5 FTUs) de crema se necesitan para cubrir un cuerpo adulto. Según los autores 1 FTU abarca alrededor de 286 cm² de piel. Esto implica que aproximadamente 1,75 mg de producto se aplica por cm² de piel. De acuerdo a esto se calculan las dosis como sigue:

$$D_{\min A} = \% A \times 1.75 \text{ mg/cm}^2 \times \text{área de aplicación (cm}^2\text{)} \times \text{aplicaciones de A al día} / 100$$

$$D_{\max B} = 1.75 \text{ mg/cm}^2 \times \text{área de aplicación B (cm}^2\text{)} \times \text{aplicaciones de B al día}$$

Para determinar el área afectada se considera la indicación de uso del producto y la equivalencia: 1 FTU = 286 cm² (3) (figura 2).

2.2- Límite por defecto

El valor máximo de A que puede presentarse en B es 10 ppm:

$$L_2 (\text{mg/mL}) = 10 \text{ ppm} \times TL_{\text{prodB}} \times a_h / a_c \times V_{\text{des}}$$

TL_{prodB} : tamaño de lote B (Kg, L)

2.3- Límite visual

Es un valor fijo 0.1 mg / 25 cm².

RESULTADOS

Para el tren de equipos utilizado en lotes grandes, se valoraron los siguientes productos, se determinó el producto de mayor riesgo y se calcularon los límites de limpieza. Los resultados se presentan en las figuras 3, 4 y 5.

Zona a aplicar	N° FTU	Área de aplicación (cm ²)
Todo el cuerpo	40,5	11583
Zona perianal	1	286
Zona del pañal en bebés	3,5	1001
Manos	1	286
Abdomen	3,5	1001

Figura 2. Número de FTUs a aplicar según zona afectada.

Para lotes grandes el activo de mayor riesgo es salicilato de octilo, cuyo límite es $L_2 = 0.0690$ mg/ml. Para tren de equipos utilizado en lotes chicos se determinó el producto de mayor riesgo y se calcularon los límites de limpieza. Los resultados se presentan en las figuras 6, 7 y 8.

Para tren de equipos utilizado en lotes chicos el activo de mayor riesgo es nitroglicerina, cuyo límite es $L_1 = 0.0002$ mg/ml.

Selección del producto crítico, A. Semisólidos. Lotes grandes.									
Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 (mg/kg)	Toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	RIESGO TOTAL
Protector solar	Silicato de octilo (Escalol 587)	Crema	insoluble	3	200	muy tóxico	3	2	8
Secavit	Vitamina A	Ungüento	insoluble	3	6060	levemente tóxico	1	3	7
Salisán	Salicilato de metilo	Crema	levemente soluble	3	887	moderadamente tóxico	2	2	7
Salisán	Alcanfor	Crema	prácticamente insoluble	3	1310	moderadamente tóxico	2	2	7
Ungüento vitaminado	Vitamina A	Ungüento	insoluble	3	6060	levemente tóxico	1	3	7
Argiderm	Clorfeniramina	Crema	soluble	2	306	muy tóxico	3	2	7
Argiderm	Mentol	Crema	insoluble	3	2900	moderadamente tóxico	2	2	7
Saniproct	Hidrocortisona base	Ungüento	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	3	7
Saniproct	Lidocaína clorhidrato	Ungüento	muy soluble	1	292	muy tóxico	3	3	7
Saniproct	Tetracaína clorhidrato	Ungüento	muy soluble	1	160	muy tóxico	3	3	7
Saniproct	Subgalato de bismuto	Ungüento	insoluble	3	6370	levemente tóxico	1	3	7
Clotrimazol	Clotrimazol	Crema	prácticamente insoluble	3	708	moderadamente tóxico	2	2	7
Clobetasol	Clobetasol propionato	Crema	prácticamente insoluble	3	4000	moderadamente tóxico	2	2	7
Argiderm	Hidrocortisona base	Crema	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	2	6
Argiderm	Lidocaína clorhidrato	Crema	muy soluble	1	292	muy tóxico	3	2	6
Protector solar	Benzofenona 3 (Escalol 567)	Crema	insoluble	3	7400	levemente tóxico	1	2	6
Protector solar	p-metoxicinamato de octilo (Escalol 557)	Crema	insoluble	3	8000	levemente tóxico	1	2	6
Cortibiot	Hidrocortisona base	Gel	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	1	5
Corticoide gel	Hidrocortisona base	Gel	muy levemente soluble	3	5000	levemente tóxico	1	1	5
Vaselina sólida	Vaselina	Gel	insoluble	3	NA	NA	0	1	4
Cortibiot	Neomicina sulfato	Gel	muy soluble	1	>8000	levemente tóxico	1	1	3
Gel alcohol 70°	Etanol 95°	Gel	soluble	1	7060	levemente tóxico	1	1	3
Base hidrofílica	NA	Crema	NA	0	NA	NA	0	2	2
Crema hidratante	NA	Crema	NA	0	NA	NA	0	2	2
Gel para imagenología	NA	Gel	NA	0	NA	NA	0	1	1

Figura 3. Valoración de productos semisólidos en tren de equipos para lotes grandes.

Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 (mg/kg)	Toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	RIESGO TOTAL
Protector solar	Silicato de octilo (Escalol 587)	Crema	insoluble	3	200	muy tóxico	3	2	8

Figura 4. Producto con mayor riesgo total.

Selección del producto B y cálculo del límite de limpieza.									
Producto A: salicilato de octilo									
% A en FF	8								
FS	0,001								
área hisopada (cm²)	100								
sup. compartida (cm²)	37670								
Producto B	Activo B	Área de aplicación	g FTU/aplicación	Lote B (mg)	máx ap/día	L1 (mg)	L2 (mg)	L3 (mg)	Observaciones
Argiderm	Hidrocortisona	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Argiderm	Clorfeniramina	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Argiderm	Lidocaína clorhidrato	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Argiderm	Mentol	todo el cuerpo	20,25	18000000	3	3,823	0,4778	0,4000	
Saniproct	Hidrocortisona base	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Saniproct	Lidocaína clorhidrato	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Saniproct	Tetracaína clorhidrato	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Saniproct	Subgalato de bismuto	zona rectal	0,5	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Salisán	Salicilato de metilo	todo el cuerpo	20,25	30000000	4	6,371	0,7964	0,4000	
Salisán	Alcanfor	todo el cuerpo	20,25	30000000	4	6,371	0,7964	0,4000	
Clotrimazol	Clotrimazol	todo el cuerpo	20,25	30000000	3	6,371	0,7964	0,4000	
Clobetasol	Clobetasol propionato	todo el cuerpo	20,25	20000000	2	4,247	0,5309	0,4000	
Cortibiot gel	Hidrocortisona base	todo el cuerpo	20,25	16800000	2	3,568	0,4460	0,4000	
Cortibiot gel	Neomicina sulfato	todo el cuerpo	20,25	16800000	2	3,568	0,4460	0,4000	
Corticoide gel	Hidrocortisona	todo el cuerpo	20,25	16000000	2	3,568	0,4247	0,4000	
Base hidrofílica	Base hidrofílica	todo el cuerpo	20,25	31500000	2	6,690	0,8362	0,4000	
Crema hidratante	Crema hidratante	todo el cuerpo	20,25	31500000	2	6,690	0,8362	0,4000	
Secavit	Vitamina A	nalgas del bebé	3,5	49000000	8	10,406	1,3008	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Ungüento vitaminado	Vitamina A	todo el cuerpo	20,25	35000000	8	7,433	0,9291	0,4000	
Protector solar	Benzofenona 3 (Escalol 567)	todo el cuerpo	20,25	49000000	4	10,406	1,3008	0,4000	
Protector solar	Silicato de octilo	todo el cuerpo	20,25	49000000	4	10,406	1,3008	0,4000	
Protector solar	p-metoxicinamato de octilo (Escalol 557)	todo el cuerpo	20,25	49000000	4	10,406	1,3008	0,4000	
Vaselina sólida	Vaselina sólida	todo el cuerpo	20,25	28000000	2	5,946	0,7433	0,4000	
Gel alcohol 70°	Gel alcohol 70°	manos	0,5	13000000	12	2,761	0,3451	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
Gel para imagenología	Gel para imagenología	abdomen y espalda	3,5	93000000	1	19,750	2,4688	0,4000	7 FTU (1 FTU = 0,5g)
						2,7608	0,3451	0,4000	
						min L1	min L2	min L3	
						2,7608	0,3451	0,4	
						Límite mg/hisopado	0,3451		
						Límite mg/mL	0,0690		

Vdesorción = 5 mL

Figura 5. Cálculo y selección del límite de limpieza.

Selección del producto crítico, A. Semisólidos. Lotes chicos.									
Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 VO (mg/kg)	Descripción toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	PUNTAJE FINAL
Nitroglicerina 0,2%	Nitroglicerina 20% solución	Ungüento	levemente soluble	3	105	muy tóxico	3	3	9
Antipirina	Antipirina	Ungüento	muy soluble	1	1310	moderadamente tóxico	2	3	6
Pasta de Unna	NA	Gel	NA	0	NA	NA	0	1	1

Figura 6. Valoración de productos semisólidos en tren de equipos para lotes chicos.

Producto	Activo	Tipo	Solubilidad en agua	Valor	LD50 VO (mg/kg)	Descripción toxicidad	Valor	Dificultad de limpieza	PUNTAJE FINAL
Nitroglicerina 0,2%	Nitroglicerina 20% solución	Ungüento	levemente soluble	3	105	muy tóxico	3	3	9

Figura 7. Producto con mayor riesgo total.

Selección del producto B y cálculo del límite de limpieza.												
Producto A: Nitroglicerina												
Producto B	Activo B	Envase	Área de aplicación	Área de aplicación	g FTU/aplicación	Lote B (mg)	máx ap/día	L1 (mg) método I	L1 (mg) método II	L2 (mg)	L3 (mg)	Observaciones
Antipirina	Antipirina	pomo	todo el cuerpo	11583	20,25	7500000	3	0,0013	0,0013	0,3849	0,4000	
Nitroglicerina 0,2%	Nitroglicerina 20% solución	pomo	zona rectal	286	0,5	8000000	2	0,0821	0,0821	0,4105	0,4000	1 FTU (1 FTU = 0,5g)
										Límite mg/hisopado	0,0013	
										Límite mg/mL	0,000253	

Vdesorción = 5 mL

Figura 8. Cálculo y selección de límite de limpieza.

DISCUSIÓN

El estudio de riesgo realizado permitió determinar dos activos críticos desde el punto de vista de la limpieza, uno para cada tren de equipos. Se determinaron también los límites de concentración máximos permitidos en superficie para dichos activos, luego de aplicar los procedimientos de limpieza correspondientes. Al considerar el límite de limpieza más estricto se tendrá la certeza de que si la superficie se encuentra libre del activo más difícil de limpiar se encontrará libre de todo activo.

Al separar en dos trenes de equipos de producción se asegura la evaluación de todos ellos.

La determinación de la unidad posológica en formas farmacéuticas de uso tópico requiere una serie de consideraciones que fueron tomadas en cuenta durante este estudio, ya que no está claramente definida por la presentación de la forma farmacéutica. La utilización de la unidad definida como FTU permitió definir la cantidad de activo en cada aplicación y así aplicar los criterios de cálculo de límites de manera representativa del uso del producto.

CONCLUSIONES

El método del peor caso aplicado a un estudio de riesgo permitió determinar los principios activos críticos empleados en la fabricación de semisólidos. Se calcularon los límites de limpieza determinando la unidad posológica para semisólidos con el método de Fourman y Mullen adaptado a formas semisólidas mediante el criterio de Long y Finley de forma racional, siendo una herramienta indispensable para el cálculo de límites durante la validación de limpieza de estos productos.


REFERENCIAS

- (1) Ovais M, Lian LY. Setting Cleaning Validation Acceptance Limits for Topical Formulations. Pharm Technol 2008; 32(1):96.
- (2) Fourman GL, Mullen MV. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. Pharm Technol 1993; 17(4):54.
- (3) Oakley A. Fingertip Unit. Disponible en: <https://www.dermnetnz.org/topics/fingertip-unit>. [Consulta 13/06/2018] Sitio web. 1 pagina en pantalla.



Síndrome metabólico y resistencia insulínica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1: prevalencia

Metabolic syndrome and insulin resistance in patients with Diabetes Mellitus type 1: prevalence

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.3>

Lorena Bruno González ^a  <https://orcid.org/0000-0001-5678-7971>

Claudia Pérez Buenahora ^b  <https://orcid.org/0000-0003-2759-2694>

(a) Departamento de Medicina. Hospital Pasteur. Montevideo. Uruguay.

(b) División Epidemiología - Vigilancia de Fronteras. Ministerio de Salud Pública. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

El Síndrome Metabólico es una entidad clínica compleja, definida por la presencia de un conjunto de factores de riesgo metabólicos que asociados a la Insulinorresistencia, aumentan el riesgo de afecciones cardiovasculares en los individuos no diabéticos y en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

La presencia de Síndrome Metabólico y sus componentes se ha descrito también en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1, lo que para algunos definiría el concepto de Diabetes Doble. Por tal motivo, el objetivo planteado para este trabajo consiste en determinar la relación existente entre los componentes del Síndrome Metabólico y la cuantificación de la Insulinorresistencia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

La identificación en la práctica clínica de un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, con fenotipo de sobrepeso/obesidad, nos conduce a pensar que estamos frente a una población específica, con mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Decidimos investigar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 que se asisten y controlan en la Unidad Docente Asistencial de Diabetes, ubicada dentro del Hospital Pasteur, durante el período Abril-Junio 2018; considerando que la profundización en el tema generará un aporte al conocimiento en un área inexplorada en

nuestro medio y relevante para mejorar el enfoque clínico y el abordaje terapéutico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus Tipo 1; Diabetes Mellitus Tipo 2; Resistencia a la Insulina; Síndrome Metabólico.

ABSTRACT

The Metabolic Syndrome is a complex clinical entity, defined by the presence of a set of metabolic risk factors that, associated with Insulin Resistance, increase the risk of cardiovascular diseases in non-diabetic individuals and in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The presence of Metabolic Syndrome and its components has also been described in patients with Type 1 Diabetes Mellitus, which for some would define the concept of Double Diabetes. For this reason, the objective set for this paper is to determine the relationship between the components of the Metabolic Syndrome and the quantification of Insulin Resistance in patients with Type 1 Diabetes Mellitus. The identification in the clinical practice of a group of patients with Diabetes Mellitus type 1, with phenotype of overweight / obesity, leads us to think that we are facing a specific population, with greater risk of micro and macrovascular complications. We decided to investigate the prevalence of the metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus

Recibido para evaluación: Enero 2019

Aceptado para publicación: Mayo 2019

Correspondencia: Larravide 2458. C.P.11400. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598) 099443980.

E-mail de contacto: cperez@msp.gub.uy



that are attended and controlled in the Diabetes Care Teaching Unit, located within the Pasteur Hospital, during the period April-June 2018; considering that a deeper exploration of the subject will improve the contribution to our knowledge in an unexplored area in our environment and it shall be significant in order to improve the clinical and therapeutic approach towards these patients.

KEY WORDS: Diabetes Mellitus Type 1; Diabetes Mellitus Type 2; Insulin Resistance; Metabolic Syndrome.

INTRODUCCIÓN

Definición de Diabetes Mellitus (DM)

Desorden metabólico de múltiples etiologías, resultante de alteraciones en la secreción y/o acción de la insulina, que conduce a hiperglicemia crónica implicando alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos (1).

Criterios diagnósticos de DM

1) glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dl,
2) glicemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas,
3) glicemia medida 2 horas posterior a carga oral con 75 gr de glucosa (prueba de tolerancia oral a la glucosa o PTOG) ≥ 200 mg/dl,
4) hemoglobina glicosilada (Hb A1c) $\geq 6,5\%$ con metodología NGSP. En nuestro medio la Hb A1c no está estandarizada como método diagnóstico. Los criterios 1 y 3 deben verificarse en dos oportunidades (1,2).

Clasificación

La DM se clasifica hoy en 4 categorías:

1) tipo 1 (DM1): destrucción inmunitaria de célula beta que conduce a déficit absoluto de insulina,
2) tipo 2 (DM2): pérdida progresiva de la secreción pancreática de insulina en el contexto de resistencia insulínica (RI),
3) diabetes gestacional: es aquella diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre de embarazo en una paciente no conocida como diabética,
4) tipos específicos de diabetes: monogénica (MODY), diabetes neonatal, enfermedades del

páncreas exocrino (fibrosis quística), diabetes secundaria inducida por fármacos (glucocorticoides, antirretrovirales, diabetes post-trasplante por otros inmunosupresores)(2).

La clasificación es relevante a la hora de determinar la terapéutica; sin embargo, tanto diabetes tipo 1 como tipo 2 son patologías heterogéneas (en ambas, existen múltiples factores ambientales y genéticos que determinan afectación de la célula beta pancreática, afectando la masa y/o la funcionalidad celular, conduciendo a manifestaciones clínicas asociadas a hiperglicemia) cuya presentación clínica puede ser variada y conducir a dificultades para catalogarlos al momento del diagnóstico, siendo más certera la clasificación en la evolución (2).

Esta clasificación tradicional parece ser insuficiente para reflejar la heterogeneidad genotípica-fenotípica que puede existir. Nuevas propuestas de clasificación toman en consideración: parámetros clínicos (edad al diagnóstico, Índice de Masa Corporal (IMC)); la cuantificación de marcadores metabólicos (péptido C, HbA1c, determinación del índice homeostasis model assessment (HOMA-IR)) e inmunológicos (determinación de anticuerpos - específicamente anticuerpo contra en ácido glutámico decarboxilasa (GADA)). De lo analizado, se podrían agrupar los pacientes en 5 subgrupos (3):

1) DM de inicio temprano: 6,4% IMC bajo, pobre control metabólico, baja secreción de insulina y GADA positivo: **DM autoinmune severa**;
2) DM de inicio temprano: IMC bajo, pobre control metabólico, baja secreción de insulina y GADA negativo: 17,5% **DM insulino deficiente severa**;
3) DM con IR e IMC alto: 15,3%. **DM insulino resistente**;
4) Obesos pero sin IR 21,6%: **DM leve asociada a obesidad**;
5) DM diagnosticada a mayor edad, escasas alteraciones metabólicas: 39,1%. **DM leve asociada a edad**.
Algunos autores plantean la necesidad de afinar y precisar la tipificación de la DM, usando otros tests de laboratorio. Se destaca la importancia de contar con herramientas genéticas, inmunes y metabólicas como predictores de progresión. La posibilidad de

predecir respuestas terapéuticas asegura un enfoque más personalizado (4).

Volviendo a la clasificación clásica de la DM:

1) La DM1 está presente en 5-10% de todos los casos de DM; presenta fuerte asociación con el sistema mayor de histocompatibilidad, sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) y en su gran mayoría (**diabetes inmuno-mediada**). Se asocia a la presencia de uno o más de los siguientes autoanticuerpos: antiglutamato decarboxilasa 65 (GADA 65), anti insulina, anti tirosina fosfatasa IA-2 y IA-2 α y anti transportador de zinc (ZnT8). Factores como la edad de presentación, el número de auto anticuerpos, así como el título y especificidad de los mismos determinarán la progresión de la enfermedad. La edad de presentación clínica más habitual es en la niñez o juventud; sin embargo puede presentarse en cualquier momento de la vida. Los factores ambientales que gatillan la destrucción autoinmune de la célula beta son variados y en su mayoría desconocidos. La presencia de obesidad, es un hecho cada vez más frecuente sin embargo no debería excluir este diagnóstico. En una minoría de pacientes con DM1 no se logra demostrar la presencia de anticuerpos (**diabetes tipo 1 idiopática**). En cualquier caso, la tendencia a la cetosis está presente y la terapia insulínica es determinante para la supervivencia (2).

2) La DM2 representa 90-95% de los casos de DM. En su génesis se encuentra el déficit relativo, más que absoluto de insulina en el contexto de resistencia periférica a la insulina. Los niveles de insulina pueden ser normales o altos, pero insuficientes para superar la RI. La mayoría de los pacientes tienen sobrepeso/obesidad, lo cual favorece la RI. La cetosis suele verse en general asociada a stress o infección; es probable que al menos inicialmente estos pacientes no requieran insulina para la supervivencia (2).

Definición de Síndrome Metabólico (SM)

Se define como la confluencia de varios factores de riesgo metabólicos en un sólo individuo. Son componentes del SM: obesidad abdominal, dis-

lipemia aterogénica, presión arterial elevada, intolerancia a la glucosa, RI, estado protrombótico y proinflamatorio. Para definir SM debemos contar con al menos tres de los siguientes criterios: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), triglicéridos \geq 150 mg/dL, HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, glicemia en ayunas \geq 110 mg/dl y la hipertensión (HA): presión arterial \geq 130/85 (5). Para nuestro trabajo consideraremos HA según criterio del 8° Joint National Committee (PA > 140/90 para diabéticos) (6).

Definición De Resistencia Insulínica (RI)

Se define como un estado metabólico en el cual la respuesta tisular a la insulina es menor a la esperada para la insulina disponible. Tiene estrecha relación con el SM; alteraciones metabólicas e inflamatorias a distintos niveles (molecular, celular y hemodinámico) se asocian a RI y a adiposidad visceral. Si bien se relaciona comúnmente a DM2, puede estar presente en DM1. Se asocia a mal control metabólico y constituye un factor de riesgo independiente tanto de micro como de macroangiopatía (7-9,12).

La RI se caracteriza clínicamente por un alto requerimiento insulínico (> 1 u/K/día). El método de referencia para calcular RI es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, el cual ha demostrado ser una herramienta fiable para distinguir RI en DM1, incluso en distintas etnias. No se aplica en la práctica clínica, siendo una herramienta utilizada en protocolos de investigación clínica; es así que se ha desarrollado otra forma de cuantificarla de forma no invasiva a través del cálculo de captación de glucosa (CG) (10,11,13) con la fórmula propuesta por The Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications (14), validada con el clamp euglicémico hiperinsulinémico (8,12), según la cual:

$$CG = 24,3 - (12,22 \times \text{índice cintura/cadera}) - (3,29 \times HA) - 0,57 \times HbA1c$$

Esta fórmula considera HA con puntaje 0 si el paciente no es hipertenso y puntaje 1 si tiene historia personal de HA y se utilizará en pacientes con HbA1c < 11,4%.



El punto de corte que determina la captación de glucosa no es unánime. Para este trabajo se tomó como punto de corte el valor 8,77. Valores CG < 8,77 indican mayor IR y valores \geq 8,77 indican menor IR (7,8).

Diabetes Doble (DD)

El término “diabetes doble” (DD), describe los pacientes con DM1 asociados a SM (15-17). Acuñado en 1991 (18), no es un término universalmente aceptado. Intenta englobar un grupo de pacientes con riesgo metabólico especialmente alto, independiente del control metabólico (15,16). La ganancia de peso vinculada a los cambios alimentarios (factores culturales, sedentarismo), conjuntamente con el tratamiento intensificado de la DM1, estarían relacionados a un aumento del riesgo cardiovascular (17,19,20). La estimación de RI en DM1 podría tener implicancias terapéuticas en términos de abordaje intensivo del control de los factores de riesgo cardiovascular implicados en el SM (21); el uso de metformina es una herramienta a valorar en este subgrupo de pacientes (19).

ANTECEDENTES

El SM asociado a DM1 presenta una alta prevalencia a nivel mundial, que en las distintas publicaciones oscila entre 18,5% y 42% (8). Estas diferencias se explican por las distintas regiones geográficas y los distintos criterios para definir la entidad SM. En una distribución regional, encontramos en Sudamérica las siguientes prevalencias: Chile 25% (22) y 26,6% (8); Brasil 45% (definiendo SM con criterio WHO) (23).

En Centroamérica, los datos disponibles son de México, con prevalencias publicadas de 18,5% (24) y 25% (16). En Europa se reporta 32% de prevalencia en España (19), 26,8% en Rumania (25) y 25% en Alemania (15).

Situación del Uruguay, antecedentes

En noviembre de 1998, se realizó el primer estudio epidemiológico nacional que permitió evaluar la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Se trabajó

con una muestra de 900 individuos, mayores de 18 años, representativa de Uruguay urbano, se calculó Índice de Masa Corporal (IMC) por autorreporte de peso y talla. Los resultados obtenidos de esta Primera Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO I) y su relación con las comorbilidades de la obesidad, fueron los siguientes: 51% de la población se encontraba en sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$) de este porcentaje, el 17% se encontraba en diferentes grados de obesidad ($\text{IMC} \geq 30$). Los hombres presentaban más sobrepeso e igual obesidad que las mujeres, las mujeres igualaban a los hombres en obesidad a partir de los 55 años y luego los sobrepasaban. Se observó que el sobrepeso y obesidad se presentaba en mayores de 55 años, y era mayor en los estratos sociales bajos. También se observó una relación inversa entre IMC y educación. Con respecto al IMC y sedentarismo, 50% de la población con normopeso declaró realizar ejercicio frecuentemente, mientras que tan solo el 30% de la población obesa realizaba algún tipo de ejercicio. Con respecto a las comorbilidades: 10% de los encuestados sabían que tenían “colesterol elevado”, 21% HA, 4,7 refirió DM conocida, de los cuales 4% era DM 2. Ya en el año 2000 se afirmaba que Uruguay padecía una verdadera epidemia de obesidad que incrementaba las enfermedades cardiovasculares y la DM, y las causas de esta epidemia obedecían a la interacción de factores ambientales determinados por el estilo de vida moderno, sedentarismo y alta ingesta de grasas (26). En Montevideo, en el año 2004, se realiza el primer estudio de prevalencia de DM, en población adulta de entre 20 y 79 años de edad, de ambos sexos y todas las razas. Los resultados mostraron una prevalencia de 6,4% de diabéticos conocidos y 1,6% de diabéticos no conocidos, totalizando 8% de la población adulta. Con respecto a las glicemias alteradas fueron de 2,8% según criterios OMS 1997 y 8,2% según criterios ADA 2004. En los resultados de un total de 39 diabéticos conocidos, 3 correspondían al tipo 1 y 36 de tipo 2. Se observó un predominio de sexo femenino que representó un 64% del total. En cuanto a la edad, se observó un aumento de casos

a partir de los 50 años (27).

En mayo del año 2006, se realiza la Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO II), en individuos entre 18 y 65 años, publicada en el año 2009. La misma concluyó que 1 de cada 2 adultos uruguayos padecía sobrepeso u obesidad y 1 de cada 5 era obeso. Es así que en el año 2006 se confirmaría que estos hallazgos determinaban un alto riesgo sanitario para la población general y económico para nuestro sistema nacional de salud. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: 46% de la población adulta se encuentra en rango de normopeso $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, 34% presenta sobrepeso, IMC entre $25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ y 20% obesidad $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$.

Las mujeres presentaban mayor obesidad que los hombres a partir de los 55 años, el sobrepeso y la obesidad aumentaba linealmente con la edad, presentando un notorio incremento a partir de los 35 años, alcanzando niveles muy altos en los mayores de 45 años. El rango de sobrepeso es elevado en todos los estratos socioeconómicos, en cambio en la franja de obesidad se observaron diferencias entre los estratos socioeconómicos alto y medio-alto, 12,2%, versus medio-bajo y bajo 18%.

Se sigue manteniendo una relación inversa entre el nivel educacional y el IMC . Si bien las cifras del ENSO I no son comparables con los datos objetivos del ENSO II, debido a que en ENSO I los datos de peso y talla eran autoreferenciados por los individuos participantes, así mismo no existieron diferencias significativas en relación con la proporción de sobrepeso y obesidad por sexo. La década entre los 35 y 45 años se indicaba como un punto de inflexión abrupta en el aumento de la obesidad en Uruguay.

Se observó que el nivel socioeconómico y cultural influía notoriamente en la incidencia de la obesidad que predominaba en estratos sociales bajo y medio. Observaron que la obesidad y sus comorbilidades aumentan en forma lineal con la edad, el SM, la DM 2 y la HA, todas enfermedades relacionadas estrechamente a la obesidad, alcanzando niveles muy elevados después de los 45 años. La prevalencia de obesidad se incrementaba linealmente década tras

década, desde los 35 hasta los 65 años y más, es decir, que la obesidad se veía aumentada en la población que asocia más factores de riesgo vascular (26). En marzo del año 2009, Uruguay presentó los resultados de la Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, realizada en el año 2006. En la misma se estudió una muestra de población adulta (25-64 años de edad), de ambos sexos y se describieron algunos factores de riesgo de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT). Entre ellos destacamos: según IMC , el 57% de la población presentaba sobrepeso u obesidad, con respecto a la circunferencia de cintura (CC) en el 21% de los hombres era $\geq 102 \text{ cm}$ y el 39% de las mujeres era $\geq 88 \text{ cm}$. Con respecto a la prevalencia de la HA, se encontró un 10% en individuos entre 25 y 34 años y hasta un 70% entre los 55 a 64 años de edad (28).

En la Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de ECNT realizada en el año 2013, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en personas de 25 a 64 años fue de 64,9%, es decir, que casi 2 de cada 3 personas registraron sobrepeso/obesidad, observándose diferencias significativas entre jóvenes y adultos: 37,7% entre los jóvenes, respecto a 68,3% entre los adultos. A mayor edad, mayor sobrepeso/obesidad. Cabe destacar, que en esta encuesta se amplió el universo de estudio, contándose por primera vez con información de la población entre 15 y 24 años de edad, residentes en localidades urbanas de Uruguay. El promedio de IMC para el año 2006 (1ª Encuesta Nacional) para ambos sexos era de $26,4 \text{ Kg/m}^2$, no existiendo diferencias significativas entre hombres y mujeres; para el año 2013 era de $27,7 \text{ Kg/m}^2$ para ambos sexos. Con respecto a la CC de riesgo, la prevalencia de la misma fue de 41,0% para ambos sexos, existiendo diferencias significativas entre ambos sexos: 51,1% de las mujeres posee una CC de riesgo, mientras que en los hombres es de 29,9%. La prevalencia de HA ($\geq 140/90$) fue de aproximadamente 3 de cada 10 personas, alcanzando a más de $\frac{1}{3}$ de la población de 25 a 64 años, siendo mayor en el sexo masculino adulto. Se observó además que

esta prevalencia es 9 veces mayor en el grupo de 55 a 64 años, respecto a la registrada en el grupo más joven (15 a 24 años), tal cual lo indica la evidencia. Además, casi 6 de cada 10 personas presentaron cifras “alteradas” de HA, al tiempo que manifestaron no estar en tratamiento alguno. Esta cifra fue mayor entre los hombres.

Para la estimación de la prevalencia de DM se consideraron las medidas de glicemia ≥ 126 mg/dl (obteniendo la muestra por punción digital, los valores de sangre capilar fueron calibrados a valores plasmáticos), se incluyeron a las personas encuestadas que refirieron ser diabéticas y estar en tratamiento medicamentoso. La prevalencia de DM se ubicó en el orden de 6% para la población de 15 a 64 años, siendo mayor en la población adulta (25 a 64 años) en relación a la población joven (15 a 24 años). No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. La prevalencia de glicemia de ayuno alterada (GAA) fue de 3% de la población entre 15 y 64 años, resultando cifras menores entre los más jóvenes. Si se considera a la población con DM y/o GAA, la prevalencia se ubicaba en el entorno del 9% para la población de 15 a 64 años, afectando a 1 de cada 10 personas entre 25 y 64 años. La cifra es claramente menor entre los más jóvenes: 2%.

Con respecto a la colesterolemia elevada, más de 1 cada 5 personas entre 25 y 64 años presentaba colesterolemia elevada (≥ 200 mg/dl), aproximadamente un 20%, en el año 2013.

Concluimos que, en Uruguay, la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles del año 2013 mostró una prevalencia de estos factores por encima de 20%, algunos de ellos componentes del llamado SM (29).

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la relación existente entre los componentes del SM y la cuantificación de la RI, en pacientes con DM 1 que se controlan en la Unidad Docente Asistencial (UDA) de Diabetes del Hospital Pasteur, Abril-Junio 2018.

Objetivos específicos

- 1) Caracterizar la población de estudio según variables demográficas;
- 2) Determinar la prevalencia de los criterios que componen el SM, en DM 1;
- 3) Cuantificar la resistencia insulínica a través de la CG;
- 4) Establecer la relación entre RI y SM;
- 5) Correlacionar el control metabólico (dosificación de Hb A1c) con la CG.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio, población y método

Nuestro trabajo consistió en un estudio descriptivo, transversal o de prevalencia, que se realizó en pacientes con diagnóstico de DM tipo 1, que se asisten y controlan en la UDA de Diabetes del Hospital Pasteur. Trabajamos con la totalidad de pacientes y sus historias clínicas que constituyó nuestro universo, los mismos fueron mayores de 15 años de edad, de ambos sexos y con su consentimiento informado. Se definió como caso al paciente con diagnóstico de DM 1, entendiendo por tal a aquel con DM que requiere insulinoterapia desde su debut para su supervivencia.

A los casos (número de pacientes) se les determinó la presencia de SM según criterio del National Cholesterol Education Program (NCEP/ATPIII).

Para la búsqueda bibliográfica por tema usamos como descriptores: Diabetes Mellitus Tipo 1, Síndrome Metabólico e Insulinorresistencia. En referencia a los años de publicación, se abarcaron los últimos 12 años y se buscó en los idiomas: español, inglés y portugués, en las bases de datos MedLine, Lilacs y Bireme.

Variables

Cuantitativas: edad, tiempo de evolución de la DM 1, Circunferencia de Cintura, Perímetro de Cadera, valor de HbA1c, Triglicéridos, HDL.

Cualitativas: Procedencia, ICC, HA.

Para definir HA se tomó en cuenta el antecedente personal de ser hipertenso (PA $> 140/90$) según cri-

terio del Joint National Committee VIII, o estar tomando medicación antihipertensiva.

La circunferencia de cintura (CC) se midió con una cinta métrica flexible en forma horizontal a nivel de la zona hendida entre el último arco costal y la cresta ilíaca, con el paciente de pie y la pared abdominal relajada, al final de una respiración normal.

El perímetro de cadera (PC) se determinó con la misma cinta métrica, en forma horizontal a nivel más prominente de los glúteos con el sujeto de pie.

Con las variables anteriores calculamos el índice cintura cadera (ICC)

La HbA1c se midió con técnica de laboratorio certificada por International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) y National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), método inmunturbidimétrico. El colesterol HDL y los triglicéridos se midieron con las técnicas de laboratorio del Hospital Pasteur (método enzimático colorimétrico).

A todos los pacientes se les calculó la RI, según fórmula:

$$CG = 24,3 - 12,22 \times \text{índice cintura/cadera} - 3,29 \times HTA - 0,57 \times HbA1c$$

Se comparó los hallazgos de CG en el grupo sin SM vs el grupo con al menos un componente del SM.

Todos los resultados de la paraclínica se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes.

Fuentes

Utilizamos fuentes primarias y secundarias.

Fuente primaria: mediciones antropométricas (cc y pc) mediante entrevista.

Fuente secundaria: historia clínica del paciente, de donde obtuvimos tiempo de evolución de la enfermedad, antecedente de HA, los registros previos de: mediciones peso y talla y la paraclínica (TG, HDL, HbA1c) que constituyeron algunas de las variables de nuestra investigación.

Métodos e instrumento de recolección de datos:

- 1) Se realizó registro de las historias clínicas (HC);
- 2) Se realizó entrevista estructurada a los pacientes;
- 3) Las autoras realizaron mediciones antropométricas (peso, talla y perímetro de cintura).

Síndrome Metabólico y Resistencia Insulínica en pacientes con Diabetes Mellitus 1: prevalencia UDA Diabetes, Hospital Pasteur 2018	
Fecha:	Nº orden:
DATOS PERSONALES	
Nombre y apellido:	
C.I.:	
Procedencia (Montevideo/Interior):	
Sexo (F/M):	
Edad (años):	
DATOS CLÍNICOS	
Tiempo de evolución de DM (años):	
Peso(kg):	
Talla (m):	
IMC:	
Circunf. cintura (CC) (cm):	
Perímetro cadera (PC) (cm):	
ICC:	
HbA1c (%):	
TG (mg/dl):	
HDL (mg/dl):	
HA (SI/NO):	
OBSERVACIONES:	
Encuestador:	

Figura 1. Formulario de recolección de datos.

Como instrumento de recolección de estos datos, utilizamos un formulario semicerrado (figura 1).

Aplicación de tests estadísticos: como medidas de resumen se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión, según corresponda, Test de T y Test de Z dependiendo el cruce de variables, cuantitativas continuas y chi cuadrado para las variables cualitativas.

RESULTADOS

De un total de 64 pacientes, el 62% procede de Montevideo (figura 2). El 55% pertenece al sexo masculino (figura 3). La edad promedio es de 33 ± 15 años (DE), rango de 16 a 83. De éstos, 31% (20 casos) son adolescentes cuyas edades están comprendidas entre 15 y 19 años (según definición de Organización Mundial de la Salud, OMS). 42% (27 casos) son adultos jóvenes (edades entre 20 y 44) (figura 4). Con respecto al tiempo de evolución de la DM, la media fue de 12 ± 11 años (DE); en el 59% el tiempo de evolución es menor a los 10 años (figura

Montevideo		Interior		Sin dato		Total	
F.A	F.R (%)	F.A	F.R (%)	F.A	F.R (%)	F.A	F.R (%)
40	62	19	30	5	8	64	100

Figura 2. Distribución de número de casos de DM1 según procedencia.

Masculino		Femenino		Total	
N° casos	F.relativa (%)	N° casos	F.relativa (%)	N° casos	F.relativa (%)
35	55	29	45	64	100

Figura 3. Distribución de número de casos de DM1 según sexo.

Rango etario (años)	Masculino	Femenino	Total (FA)
adolescente (15-19)	13	7	20
Adulto joven (20-44)	10	17	27
Adulto maduro (45-64)	10	5	15
Adulto mayor (≥65)	2	0	2
TOTAL	35	29	64

Figura 4. Distribución de número de casos de DM1 según rango etario, por sexo.

Tiempo de evolución de la DM (años)	Masculino	Femenino	FR (%)
1-10	22	16	59
11-21	7	6	20
22-31	3	3	9
32-41	2	3	7
42-51	0	1	2
Sin datos	1	0	2
TOTAL	35	29	100

Figura 5. Distribución de número de casos de DM1 según tiempo de evolución de la DM, por sexo.

5). El 62% de la población presenta normopeso; el 38% restante presenta sobrepeso/obesidad y son adultos jóvenes (figura 6).

Presenta perímetro de cintura de riesgo el 20% de la población estudiada (de los cuales 75% son mujeres adultas jóvenes). Si analizamos ambas variables, observamos que el sobrepeso u obesidad que registramos no es necesariamente a expensas de obesidad centroabdominal (figuras 7 y 8).

Presenta HDL de riesgo el 25% de la población, todos adultos jóvenes (69% mujeres y 31% hombres). Encontramos un 16% de pacientes con hipertrigliceridemia, siendo el 75% hombres adultos jóvenes.

En relación a HA, 10% la presenta; de éstos, 67%

RANGO ETARIO	IMC			SIN DATO	TOTAL
	< 25	25-29	> 30		
	FA	FA	FA	FA	FA
15-19	9	6	0	5	20
20-44	15	2	6	4	27
45-64	8	4	1	2	15
≥ 65	1	0	1	0	2
TOTAL	33	12	8	11	64

Figura 6. Distribución de número de casos de DM1 según IMC, por rango etario.

Perímetro de cintura	Masculino (FA)	Femenino (FA)	Total (FA)
De riesgo	2	8	10
No Riesgo	26	14	40
Sin dato	7	7	14
TOTAL	35	29	64

Figura 7. Distribución de número de casos de DM1 según perímetro de cintura, por sexo.

Rango etario	Masculino	Femenino
15-19 adolescente	1	0
20-44 adulto joven	1	6
45-64 adulto maduro	0	2
≥65 adulto mayor	0	0
Sin datos	7	7

Figura 8. Distribución de número de casos de DM1 según perímetro de cintura de riesgo, por rango etario.

son adultos maduros y mayores (entendiendo por adultos maduros a aquellos cuyas edades estén comprendidas entre 45 y 64 años, y adultos mayores aquellos con edades ≥ a 65 años). El restante 33% es menor de 44 años. De los hipertensos, el 75% tiene DM mayor a 15 años desde su diagnóstico.

El SM estuvo presente en 8/64 pacientes (12,5%), mitad hombres y mitad mujeres. Sin embargo, se destaca que esta variable probablemente subestime la prevalencia dado que en 14 pacientes (21,9%) no se contó con los datos antropométricos.

20/64 pacientes (31,3%), además de ser diabéticos, asociaban un componente de SM.

En el total de pacientes que se pudo aplicar la fórmula de CG, el 44% de ellos presentó valores < 8,77. No pudo calcularse la CG en 13 casos por no contar con las medidas antropométricas, en 11 casos no se pudo determinar por HbA1c ≥ 11,4 y en un caso no

se logró determinar la A1c.

Al comparar los subgrupos según CG, se encontró que en el subgrupo de $CG < 8,77$ ($n=17$), se registró un caso de SM (6%), 6 pacientes asociaron otro componente de SM y 10 no tenían SM (59%). **Los pacientes que asocian al menos un componente del SM alcanzaron una prevalencia de 35%.** En el otro extremo, el subgrupo con $CG \geq 8,77$ ($n=22$) no registró casos de SM; 3 pacientes asociaban al menos otro componente del SM (**prevalencia 14%**) y 19 casos (86%) no presentaban ningún elemento de SM excepto la DM que define a esta población.

Se destaca entonces que la prevalencia de dos componentes de SM (Diabetes y otro componente adicional) fue superior (35%) en el subgrupo con $CG < 8,77$ vs el subgrupo con $CG \geq 8,77$ (14%), sin ser estadísticamente significativo (Test chi cuadrado con corrección de Yates, $p=0,18$).

En relación a control metabólico, encontramos que el promedio de HbA1c fue de $9,3 \pm 2,0$ (DE) para la población estudiada. 12,5% presentaba $HbA1c \leq 7,5$, valor considerado óptimo para población adolescente en general según recomendación ISPAD (30), sin dejar de tener en cuenta que es un valor que debe individualizarse. 8% presentaba $HbA1c \leq 7$, siendo todos pacientes menores de 18 años. Los pacientes con $HbA1c \leq 7,5$ presentaban un tiempo de evolución de la enfermedad de 7,5 años, menor que el observado para la población con $HbA1c > 7,5$ (12,9 años). Al relacionar HbA1c con CG, encontramos que el subgrupo con $CG < 8,77$ tuvo promedio HbA1c de 9,12, mayor que el subgrupo de $\geq 8,77$ (HbA1c 8,7 promedio) (diferencia no significativa).

DISCUSIÓN

Se asiste a una población de pacientes con DM1 procedente fundamentalmente del área metropolitana de Montevideo; jóvenes, sin clara predominancia entre géneros.

Más de la mitad de esta población presenta un tiempo de evolución desde el diagnóstico de DM de hasta 10 años, similar a los encontrados en otras bibliografías. Si bien predomina el normopeso, es preocu-

pante la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad (38%). En relación a SM, no se registró diferencia entre ambos sexos, en contraposición con la literatura que muestra predominancia del sexo femenino. La prevalencia de SM encontrada en nuestro trabajo es menor que la reportada en la bibliografía consultada; esto podría explicarse dada las características demográficas de nuestra serie (predominancia de adolescentes y adultos jóvenes) (8,16,19).

Dentro de SM el componente más prevalente fue el HDL de riesgo (25%), al igual que otras series (16,19) seguido del perímetro de cintura de riesgo (20%), ambos predominantes en mujeres jóvenes. En tercer lugar se encuentra la hipertrigliceridemia (16%) que a diferencia de los anteriores, predominó en hombres jóvenes. Con respecto a la HA, fue el componente de SM con menor prevalencia (10%) encontrándose fundamentalmente en adultos maduros y/o mayores (67%). Creemos que la explicación de este hecho también podría corresponder a la edad de la población estudiada (población joven), ya que otras series con población de mayor edad encuentran mayor prevalencia de HA (16,19).

Si bien la prevalencia de SM (3 de 5 criterios) fue baja (12,5%), no lo fue la presencia de sus componentes en forma aislada (31,3%). Estas cifras totalizan 44%, porcentaje no despreciable en población de diabéticos tipo 1 con RI (Diabetes Doble).

Se registró una relación entre SM y CG baja, sin ser estadísticamente significativa.

La CG descendida fue 44%; menor que la reportada por Sanhueza, que encuentra 75%.

Sin embargo, al igual que este autor, no se encontró concordancia entre la frecuencia de SM (12,5%) y la presencia de Resistencia Insulínica cuantificada por la fórmula de CG. Cabe destacar que las poblaciones estudiadas difieren en la edad de inclusión (Sanhueza incluye mayores de 18 años y en nuestro trabajo el 31% de la población tiene ≤ 18 años) y en el promedio etario (en el estudio de Sanhueza es mayor). Se encontró un valor promedio de HbA1c de 9,3%, superior a la reportada por otros investigadores. El porcentaje de pacientes que se encuen-



tran en rango meta de HbA1c es bajo, sabiendo que este es un parámetro que debe individualizarse. Los pacientes que alcanzaron HbA1c meta, presentaban menor tiempo de evolución de la enfermedad. Los pacientes con CG baja tuvieron promedios de HbA1c superiores al resto. En 17% de los pacientes, no se pudo aplicar la fórmula de CG por HbA1c $\geq 11,4\%$, similar a la reportada por Sanhueza (8,11).

CONCLUSIONES

Se estudió una población con DM1 que asocia SM: "Diabetes Doble"; la misma constituye un desafío para el equipo asistencial, ya que a la complejidad propia del manejo de la DM1, se asocia la exposición a FRCV desde etapas tempranas de la vida. La prevención y la detección precoz de los mismos incidirían favorablemente en la prevención o retraso de la aparición en el tiempo de la enfermedad cardiovascular, principal causa de muerte de esta población.

RECOMENDACIONES

Nos encontramos ante una población con un alto riesgo de desarrollar Enfermedad Cardiovascular, principal causa de muerte global y particularmente en DM. Estos hechos cobran mayor jerarquía si consideramos que se trata de población joven con alta expectativa de vida. Esto implica centrar la atención de estos pacientes no solo en el control metabólico, sino también en la detección precoz de FR CV, así como en su manejo **agresivo y temprano**.

En relación a la documentación de datos clínicos, al analizar las historias, (fuente secundaria) surge como evidente el subregistro de datos, tanto socio-demográficos como antropométricos. A tales efectos podría ser de utilidad la creación de una ficha pre establecida que contenga los datos mencionados, a ser llenados al ingreso al servicio por el personal integrante del equipo asistencial.

REFERENCIAS

- (1) Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Revista de la ALAD 2013. 142 p. Disponible en: <http://endosuem.org.uy/wp-content/uploads/2015/05/GUIAS-ALAD-2013.pdf> [Consulta 20/03/2018]
- (2) Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1):S1-S132.
- (3) Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(5):361-369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2
- (4) Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 2016; 59(1):13-20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z
- (5) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.
- (6) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427
- (7) Bulum T, Duvnjak L. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes: relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Acta Clin Croat* 2013; 52(1):43-51.

- (8) Sanhueza L, Concha L, Durruty P, Rubio C, Wolff C, García de los Ríos M. Diabéticos tipo 1 portadores de síndrome metabólico: cuantificación de la resistencia a la insulina. *Rev chil endocrinol diabetes* 2014; 7(3):89-93.
- (9) Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen K, et al. Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(7):1573-7. doi: 10.2337/dc09-2317
- (10) Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes* 2011; 60(1):306-14. doi: 10.2337/db10-0328
- (11) Epstein EJ, Osman JL, Cohen HW, Rajpathak SN, Lewis O, Crandall JP. Use of the estimated glucose disposal rate as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 36(8):2280-5. doi: 10.2337/dc12-1693
- (12) Girgis CM, Scalley BD, Park KE. Utility of the estimated glucose disposal rate as a marker of microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96(3):e70-2. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.004
- (13) Pop A, Clenciu D, Anghel M, Radu S, Socea B, Mota E, et al. "Insulin resistance is associated with all chronic complications in type 1 diabetes". *J Diabetes* 2016; 8(2):220-8. doi: 10.1111/1753-0407.12283
- (14) Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome, and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1248-54.
- (15) Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, et al. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 119:48-56. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.003
- (16) Ferreira Hermosillo A, Vargas Ortega G, González Virla B, Mercado Atri M, Molina Ayala M. Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes diabéticos tipo 1. *Gac Med Mex* 2012; 148(2):137-43.
- (17) Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. 2013. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is "double diabetes" and what are the risks?. *Diabetología* 2013; 56:1462-1470.
- (18) Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet* 1991; 337(8737):361-2.
- (19) Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3530-4. doi: 10.1210/jc.2009-0960
- (20) The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44(8):968-983.
- (21) Atala Dib S. Insulin resistance and metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2):250-263.
- (22) Báez MS, Novik V, Alegría F, Cardemil F, Riveros R, Bofill L. Síndrome metabólico en un grupo de pacientes diabéticos tipo 1. ¿Una nueva variedad de diabetes? *Rev Méd Chile* 2009; 137(7):888-893. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000700004>



(23) Momesso DP, Bussade I, Lima GA, Fonseca LP, Russo LA, Kupfer R. Body composition, metabolic syndrome and insulin resistance in type 1 diabetes mellitus.

Arq Bras Endocrinol Metabol 2011; 55(3):189-93.

(24) Uribe-Wiechers AC, Janka-Zires M, Almeda-Valdés P, López-Gutiérrez J, Gómez-Pérez FJ. Albuminuria and Glomerular Filtration Rate in Individuals with Type 1 Diabetes Mellitus: Contribution of Metabolic Syndrome.

Rev Invest Clin 2015; 67(4):266-272.

(25) Timar R, Timar B, Degeratu D, Serafinceanu C, Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. J Int Med Res 2014; 42(5):1131-8.

doi: 10.1177/0300060514541829

(26) Pisabarro R, Gutiérrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y, et al. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más).

Rev Méd Urug 2009; 25(1):14-26.

(27) Ferrero R, García MV. Encuesta de prevalencia de la diabetes en Uruguay. Primera fase: Montevideo Año 2004.

Arch Med Int 2005; 27:7-12.

(28) Uruguay. Ministerio de Salud Pública, Dirección General de la Salud, División Epidemiología, 1a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. 33 p. Disponible en: file:///C:/Users/pc/Desktop/1er_enfrecent_2006_1.pdf [Consulta 13/04/2018].


(29) Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Programa de Prevención de Enfermedades no Transmisibles. 2da. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades no Transmisibles. 44 p. Disponible en: file:///C:/Users/pc/Desktop/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_final2_digital.pdf [Consulta 20/03/2018].

(30) Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescent. Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl 12):3-12.



Potencial empleo del heptapéptido ATWLPPR como agente de imagen molecular del angiogénesis tumoral


Potential use of the ATWLPPR heptapeptide as a molecular imaging agent of tumor angiogenesis

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.4>

Ximena Camacho ^a  <https://orcid.org/0000-0002-0755-3834>

Carolina Perroni ^a  <https://orcid.org/0000-0002-6790-4851>

María Fernanda García ^a  <https://orcid.org/0000-0002-2918-5761>

Juan Pablo Gambini ^b  <https://orcid.org/0000-0001-5368-3464>

Marcelo Fernández ^a  <https://orcid.org/0000-0002-5036-1459>

Pablo Cabral ^a  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

(a) Departamento de Radiofarmacia. Centro de Investigaciones Nucleares. Facultad de Ciencias. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

(b) Centro de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

La Imagenología Molecular comprende la visualización, caracterización y medida de procesos biológicos a nivel molecular y celular en seres humanos u otros seres vivos. Esta disciplina comprende la realización de imágenes en 2 o 3 dimensiones y su cuantificación en el tiempo. Las técnicas empleadas incluyen, entre otras, a la medicina nuclear. Esto ha llevado a la definición de agentes de imagen moleculares, como sondas empleadas para visualizar, caracterizar y medir procesos biológicos en sistemas vivos, siendo posible emplear moléculas endógenas y exógenas.

En el presente trabajo planteamos desarrollar y optimizar la marcación con el radionucleido emisor gamma, el ^{99m}Tc-Tecnecio, del heptapéptido anti-angiogénico, el ATWLPPR, a modo de evaluar su potencial empleo como agente de imagen molecular de los procesos angiogénicos asociados a cáncer de mama.

Para esto, tanto HYNIC-ATWLPPR como HYNIC-GSG-ATWLPPR fueron adquiridos comercialmente. La marcación con ^{99m}Tc fue realizada a 50 °C en

presencia de diferentes co-ligandos incluyendo Tricina, Ácido etilendiaminodiacético, Tricina/Ácido etilendiaminodiacético y Tricina/Ácido Nicotínico. Las condiciones de marcación (pH, concentración de co-ligandos, concentración de agente reductor (cloruro de estaño), temperatura y tiempo de reacción) fueron optimizadas en orden, para estandarizar el procedimiento. Se evaluaron las purezas radioquímicas por HPLC. Tanto los coeficientes de partición (Log P) y la estabilidad *in vitro* fueron determinadas a modo de obtener un agente de imagen estable y de alta pureza radioquímica. Se realizaron estudios biológicos *in vitro* e *in vivo* para evaluar; a modo de obtener una aproximación al comportamiento biológico de los nuevos radiotrazadores. Logramos radiomarcas los conjugados HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR con ^{99m}Tc-Tecnecio, obteniendo altas actividades específicas y purezas radioquímicas, al emplear como co-ligandos tanto Tricina como la mezcla Tricina/Ácido Nicotínico. Se lograron obtener complejos estables y con baja lipofili- dad (Log P de -3,21 ± 0,60 y -2,70 ± 0,28 para

Recibido para evaluación: Diciembre 2018

Aceptado para publicación: Abril 2019

Correspondencia: Mataojo 2055. C.P. 11400. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598) 25250901 int. 108. Fax: (+598) 25250895.

E-mail de contacto: xcdamata@gmail.com



^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR y de $-2,71 \pm 0,12$ y $-2,97 \pm 0,11$ para ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR, empleando Tricina y Tricina/Ácido Nicotínico, respectivamente). El conjugado [^{99m}Tc]-HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/Ácido Nicotínico fue el que reveló la mayor afinidad de unión específica por la Neuropilina-1 expresados por la línea celular cáncer de mama asociado a un perfil de biodistribución óptimo para ser empleado como potencial agente de imagen diagnóstico del proceso angiogénico tumoral asociado al cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: ATWLPPR, HYNIC; Imagenología Molecular Oncológica; Neoplasias de la Mama; Tecnecio Tc 99m Sestamibi.

ABSTRACT

Molecular Imaging comprises the visualization, characterization and measurement of biological processes at the molecular and cellular level in humans or other living beings. This discipline includes 2 or 3 dimension imaging and their quantification over time. Techniques used include, among others, nuclear medicine. This has led to the definition of molecular imaging agents, as probes used to visualize, characterize and measure biological processes in living systems, where endogenous and exogenous molecules can be used.

In the present paper we propose to develop and optimize the gamma emitting radionuclide labeling, ^{99m}Tc -Technetium, of the anti-angiogenic heptapeptide, the ATWLPPR, in order to assess its potential use as a molecular imaging agent of the angiogenic processes associated with breast cancer.

For this, both HYNIC-ATWLPPR and HYNIC-GSG-ATWLPPR were commercially purchased. The ^{99m}Tc labeling was performed at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the presence of different co-ligands including Tricine, Ethylenediamine diacetic acid, Tricine/Ethylenediamine diacetic acid and Tricine/Nicotinic acid. Labeling conditions (pH, co-ligands concentration of reducing agent (tin chloride), temperature and reaction time) were optimized in order to standardize the procedure.

Radiochemical purities were assessed by HPLC.

Both the partition coefficients (Log P) and in vitro stability were determined in order to obtain a stable imaging agent of high radiochemical purity. Biological studies were carried out in vitro and in vivo to assess; in order to obtain an approximation to the biological behavior of the new radiotracers.

We were able to radiolabel the conjugates HYNIC-ATWLPPR and HYNIC-GSG-ATWLPPR with ^{99m}Tc -Technetium, obtaining high specific activities and radiochemical purities, using as co-ligands both Tricine and the Tricine / Nicotinic Acid mixture. We obtained stable complexes with low lipophilicity (Log P of -3.21 ± 0.60 and -2.70 ± 0.28 for ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR and -2.71 ± 0.12 and -2.97 ± 0.11 for ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR, using Tricine and Tricine / Nicotinic Acid, respectively).

The conjugate [^{99m}Tc]-HYNIC-GSG-ATWLPPR / Tricine / Nicotinic Acid was the one that revealed the highest specific binding affinity for Neuropilin-1 expressed by the breast cancer cell line associated with an optimal biodistribution profile to be used as potential diagnostic imaging agent of the angiogenic tumor process associated with breast cancer.

KEY WORDS: ATWLPPR; HYNIC; Oncological Molecular Imaging; Breast Neoplasms; Technetium Tc 99m Sestamibi.

INTRODUCCIÓN

La Imagenología Molecular (IM) comprende la visualización, caracterización y cuantificación de procesos biológicos a nivel molecular/celular en seres vivos (1-4), combinando técnicas de imagen mínimamente invasivas, con herramientas de biología molecular/celular/medicina, etc. (2,5). Es un campo multidisciplinario, donde las imágenes producidas reflejan in-vivo procesos celulares, permitiendo comprender diversas patologías para un mejor diagnóstico y/o tratamiento (3). La IM juega un rol importante en la evaluación del cáncer, ya que no solo permite visualizar su localización, sino también permite visualizar la expresión y actividad de moléculas específicas (por ejemplo proteasas, protein kinasas) y procesos

biológicos (por ejemplo apoptosis, angiogenesis, metástasis) que influyen al tumor o su respuesta a la terapia. Se espera que esta información tenga un gran impacto en la detección del cáncer, planificación de un tratamiento individualizado y en el desarrollo de nuevas drogas; así como en nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes al origen del cáncer (6). Cabe destacar que en nuestro país se registra un perfil de incidencia del cáncer similar al de países desarrollados, siendo el cáncer de mama el de mayor prevalencia en mujeres.

Debemos tomar en cuenta, que actualmente en cáncer de mama metastásico, no existe un tratamiento para su cura. Un diagnóstico temprano seguido de rápida remoción quirúrgica proporciona la mejor oportunidad de supervivencia. La mamografía no es capaz de detectar metástasis a distancia y por ello técnicas como SPECT/CT y PET/CT son atractivas para lograr una correcta estadificación de los pacientes (7-11). Actualmente, el empleo de 18-FDG para PET, no está indicado para el diagnóstico de cáncer de mama primario (8-11). Sin embargo, a pesar de que el ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6,04 \text{ h}$, $E_\gamma = 140 \text{ KeV}$ (89%)) es el radionucleido más empleado en medicina nuclear por su bajo costo y fácil accesibilidad (12), no existen trazadores específicos para cáncer de mama radio-marcados con ^{99m}Tc . Su desarrollo permitiría que más centros puedan contar los mismos, logrando realizar una mejor estadificación de los pacientes y llevando adelante una medicina personalizada.

La angiogenesis tumoral, definida como el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los pre-existentes, es esencial para el crecimiento y desarrollo tumoral (13-17). Es controlado por factores pro-/anti-angiogénicos (18), en especial el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), que es capaz de unirse a tres receptores (VEGFR-1/-2 y -3) y a dos co-receptores, la Neuropilina-1 y -2 (NRP-1 y -2) localizados en la superficie de las células endoteliales vasculares; conduciendo a la neovascularización del tejido neoplásico (13,17-20). La NRP-1, es capaz de incrementar la unión VEGF/VEGFR-2 hasta 10 veces (15). Es capaz de promover la vas-

cularización de tumores prostáticos y es sobreexpresada en otros tipos tumorales como cerebro, mama, colon y pulmón (17,21-36).

El proceso angiogénico es un factor de mal pronóstico (27) y por ello se han desarrollado diversos tratamientos anti-angiogénicos. El primer inhibidor anti-angiogénico desarrollado fue el TNP-470 (28) y actualmente existen más de 300 (29). Uno de estos inhibidores es el ATWLPPR, cuyo blanco es la NRP-1 (30-33), representando así un potencial candidato para la búsqueda de nuevos agentes de imagen oncológicos que sean específicos para la evaluación del proceso angiogénico y progresión tumoral.

En el presente trabajo se pretende desarrollar un potencial agente de imagen basado en la marcación del ATWLPPR con ^{99m}Tc para diagnóstico del proceso angiogénico tumoral asociado al cáncer de mama.

La química del marcado, con ^{99m}Tc de forma directa o a través de agentes quelantes bifuncionales está bien establecida (34,35) y ha sido de amplio uso en nuestro departamento, donde disponemos de una plataforma ya establecida para la generación de este tipo de agentes de imagen (36-40). Se sabe que la secuencia tetrapeptídica del extremo C-terminal del ATWLPPR, -LPPR (-Leu-Pro-Pro-Arg) posee un motivo estructural importante para el reconocimiento del VEGF; donde ambos residuos -Pro (Prolina) son responsables de la determinación estructural, los de -Leu (Leucina) y -Pro son esenciales para el reconocimiento y el de -Arg (Arginina) es fundamental para su actividad biológica. Por lo cual, los cuatro residuos -LPPR son esenciales para la actividad del ATWLPPR (30-33). Por lo tanto, la conjugación con el agente quelante bifuncional se producirá a nivel del extremo N-terminal o vía el linker GSG (Gly-Ser-Gly).

MATERIALES Y MÉTODOS

1- Síntesis de los péptidos HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR

Los heptapéptidos HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR fueron adquiridos en su forma

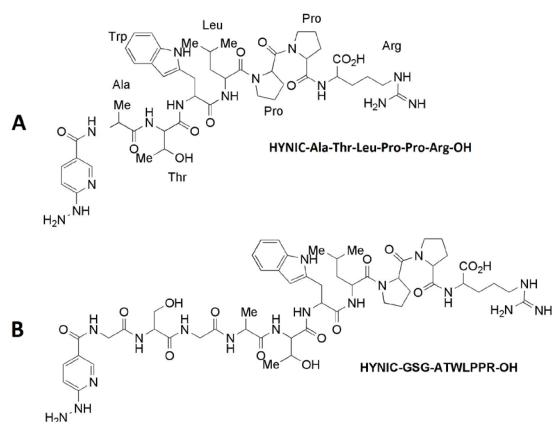


Figura 1. Esquemas de los heptapéptidos HYNIC-ATWLPPR (A) y HYNIC-GSG-ATWLPPR (B) sintetizados por las empresas Genscript y Siquimia S.A. (Uruguay).

ya derivatizada con el agente quelante bifuncional Succidinimyl-hidrazinonicotinamida (HYNIC) (agente quelante sintetizado en nuestro laboratorio por la Dra. María Fernanda García (40) con una pureza > 95% (determinada por HPLC-UV). HYNIC-ATWLPPR fue adquirido en forma liofilizada con una pureza del 97,3% y con un peso molecular 975 g/mol (mientras que el PM del ATWLPPR es próxima a 840 g/mol) (figura 1 A), de la empresa Genscript USA Inc. HYNIC-GSG-ATWLPPR fue adquirido en su forma ya derivatizada con el agente quelante bifuncional HYNIC (figura 1 B) en forma liofilizada con una pureza del 95%; de la empresa Siquimia S.R.L.

2- Marcación del péptido con ^{99m}Tc

Se estudiaron distintas condiciones de marcación con ^{99m}Tc empleando como co-ligandos los compuestos Tricina, ácido etilenodiamina-N-N'-diacético (EDDA), Tricina/EDDA y Tricina/Ácido Nicotínico (AN), y como agente reductor el cloruro de estaño (SnCl_2). Todos los solventes empleados fueron previamente purgados con corriente de gas N_2 .

Las purezas radioquímica (PRQ) de todos los complejos fueron analizados mediante el empleo de un equipo *Agilent Serie Infinity 1200*, equipado con un detector *GABI Star* y utilizando una columna de fase reversa C18 (250 mm x 4,6 x 10 μm , Restek Ultra), el detector UV se estableció en 280 nm. El método utilizado para la determinación de la PRQ fue el si-

guiente: gradiente de 20 min utilizando como fase móvil Agua/Ácido Trifluoroacético (TFA) 0,1% (A) y Acetonitrilo (ACN)/TFA 0,1% (B), 0-5 min 0-45% B, 5-10 min 45-65% B, 10-20 min 100% B.

Para llevar a cabo las respectivas marcaciones se utilizaron 20 μg tanto de HYNIC-ATWLPPR como de HYNIC-GSG-ATWLPPR (1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) almacenado a $-20\text{ }^\circ\text{C}$; a los cuales se les adicionaron:

- 150 μL de una solución de Tricina (100 mg/mL en H_2O destilada); 15 μL de una solución recién preparada de SnCl_2 (1 mg/mL en 0,1 M HCl) y 185-555 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (hasta 500 μL). Se controla el pH (4.5) y se incuba durante 30 min a $50\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de agua termostatzado.
- 150 μL de una solución de Tricina (100 mg/mL en H_2O) y 100 μL Ácido Nicotínico (AN; 20 mg/mL en H_2O destilada); 5 μL de una solución de SnCl_2 recién preparada (1 mg/mL en 0,1 M HCl) y 185-555 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (hasta 500 μL). Se controla el pH (5) y se incuba durante 30 min a $50\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de agua termostatzado.
- 150 μL de una solución de Tricina (100 mg/mL en H_2O destilada) y 80 μL de EDDA (20 mg/mL en H_2O destilada); 15 μL de una solución de SnCl_2 recién preparada (1 mg/mL en 0,1 M HCl) y 185-555 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (hasta 500 μL). Se controla el pH (5) y se incuba durante 30 min a $70\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de agua termostatzado.
- 100 μL de EDDA (40 mg/mL en H_2O destilada); 15 μL de una solución de SnCl_2 recién preparada (1 mg/mL en 0,1 M HCl) y 185-555 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (hasta 500 μL). Se controla el pH final (5) y se incuba durante 30 min a $70\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de agua termostatzado.

3- Purificación de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR y de ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-LHRH

El control y purificación de los complejos peptídicos marcados se realizaron mediante HPLC utilizando el método que fue mencionado anteriormente. Posteriormente se diluyó la fracción purificada con aproximadamente 500 μL de PBS 0,1 M pH 7,4 y el ACN se redujo aplicando

una corriente de N_2 . Finalmente, se controla pH y si es necesario se añade PBS 0,1 M pH 7,4.

4- Coeficiente de reparto o Log P

Para evaluar los valores de Log P, se purificaron por HPLC los conjugados de HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR/coligando marcados con ^{99m}Tc . El disolvente fue eliminado y los conjugados marcados (0,74 MBq) fueron reconstituidos en PBS (pH 7,4, 0,1 M, 20 mL).

Tubos conteniendo 500 μ L de Octanol y 500 μ L de los conjugados marcados disueltos en PBS, fueron vigorosamente agitados durante 1 min y centrifugados a 14.000 rpm durante 10 min. Seis fracciones de 100 μ L fueron colectadas de ambas fases, para la medición de sus respectivas cuentas en un contador de pozo de NaI. El coeficiente de reparto se obtuvo como el log (cuentas por min en octanol / cuentas en fase acuosa).

5- Estabilidad *in vitro*

5.1- Estabilidad en PBS

Se estudió la estabilidad *in vitro* de todos los conjugados marcados ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina, ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina, ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN, ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN, HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN, ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN, ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina-EDDA, ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina-EDDA, HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN, ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN, ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/EDDA y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/EDDA.

Para evaluar la estabilidad, se purificaron por HPLC todos los conjugados radiomarcados por el método previamente descrito. Se incubó una alícuota de 1,85 MBq de cada complejo en 500 μ L de PBS a 37 °C hasta 4 hs. Cada experimento fue realizado por triplicado y controlado por HPLC.

5.2- Estabilidad en Suero Fetal Bovino (SFB)

Se estudió la estabilidad *in vitro* de los conjugados marcados empleando los distintos co-ligandos incubando una alícuota de cada complejo peptídico en

SFB a 37 °C, hasta 4 h. Las proteínas fueron precipitadas ACN y centrifugadas (1750 g, 5 min, 4 °C). Se midió la actividad del precipitado y del sobrenadante en un contador de pozo de NaI. Finalmente, el sobrenadante fue analizado por RP-HPLC para evaluar la estabilidad de los complejos de ^{99m}Tc .

5.2- Estabilidad en L-Cisteína.

Se estudió la estabilidad *in vitro* de los conjugados ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina, ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina, ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN en L-Cisteína mediante el método previamente descrito por *Hnatowich et al.* (41). Para ello fueron incubados alícuotas de cada complejo radiomarcado disueltos en 500 μ L de PBS en distintas concentraciones de L-Cisteína (0,1 y 1,0 mM) a 37 °C, hasta 4 hs. Todos los estudios fueron realizados por triplicado y analizadas sus respectivas PRQ fueron evaluados por RP-HPLC.

6- Modelos celulares

Las líneas celulares humanas de cáncer de mama MDA-MB-231 y de fibroblastos normales NIH3T3, fueron adquiridas de American Type Culture Collection (ATCC). El medio base utilizado para la línea celular MDA-MB-231 fue RPMI-1640 (Capricorn), suplementado con SFB a una concentración final de 10 %, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL penicilina y 100 μ g/mL streptomycin; mientras el medio base utilizado para la línea celular NIH3T3 fue DMEM alta glucosa (Capricorn), suplementada con SFB a una concentración final de 10%, 100 U/mL penicilina y 100 μ g/mL streptomycin y 100 μ g/mL de HEPES. Los cultivos fueron incubados a 37 °C con 5% de CO_2 y una atmósfera del 95% de humedad.

7- Estudios biológicos *in vitro* de unión celular

Se realizaron ensayos de afinidad de unión específica en las líneas celulares mencionadas. Las células fueron cultivadas en medio de cultivo durante dos semanas. Se determinó el número de células y se incubaron 10^6 células en 1,0 ml de medio de cultivo con ~100 nM de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/

AN y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN por 30, 60 y 120 min a 37 °C.

La respectiva unión a la membrana fue determinada mediante un lavado (300 uL) con acetato de sodio (40 mM, pH 4,5) y la internalización fue determinada mediante un segundo lavado (300 uL) de NaOH 1N por 10 min. La cuantificación de las respectivas cuentas por min (CPM) de los péptidos radiomarcados en cada lavado fue determinado mediante el empleo de un contador gamma automático (Capintec CRC-7, Montvale, N.J., EE.UU.). Cada punto se realiza por cuadruplicado.

Con el fin de confirmar el grado de unión no específica, se llevaron a cabo un ensayo en paralelo incubando las células durante 2 h con 10 µg de los péptidos sin marcar (HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR) y posteriormente se realizaron las mismas condiciones experimentales anteriormente mencionadas.

8- Estudios de estabilidad biológicos *in vivo*

La evaluación biológica *in vivo* de los complejos ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN se llevaron a cabo mediante la realización de estudios de biodistribución. Todos los procedimientos con animales fueron aprobados por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (Protocolo N°: 240011-001280-16). Los ensayos fueron realizados en ratones normales BALB/c, entre 6-10 semanas de edad y 18-24 g. Animales (n=5 por grupo) fueron inyectados por la vena de la cola con aproximadamente 1-3 MBq del complejo

de los complejos radiomarcados y sacrificados por dislocación cervical luego de 1 y 2 h. Los tejidos seleccionados (corazón, hígado, pulmones, tiroides, riñones, estómago, bazo, tracto gastrointestinal y vejiga) fueron extirpados, enjuagados de la sangre residual, pesados y sus respectivas radiactividades medidas en un detector NaI(Tl). La sangre y orina fueron también colectados y medidos. La radioactividad en todos los tejidos es expresada como porcentaje de dosis inyectada (% DI) y como porcentaje de dosis inyectada por gramo de tejido (% DI/g).

Los resultados se expresaron como media \pm error estándar. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba no apareada t. Fue considerado significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

1- Marcación con ^{99m}Tc de HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR

Primariamente se evaluó por HPLC el perfil de los péptidos sin marcar mediante el empleo del detector UV en las condiciones mencionadas anteriormente, revelando Tiempos de Retención (Tr) de 7,35 y 7,45 min para HYNIC-ATWLPPR (figura 2 A) y HYNIC-GSG-ATWLPPR (figura 2 B).

Posteriormente, se evaluó por HPLC el perfil del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en las condiciones ensayadas, revelando un Tr de 3,63 min; de lograr establecer su posible presencia en los distintos conjugados como impureza radioquímica (figura 3).

Los conjugados HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG

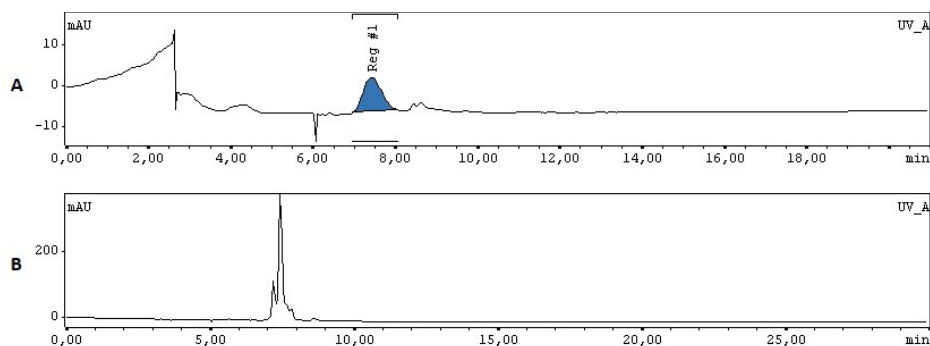


Figura 2. Perfil RT-HPLC de los péptidos HYNIC-ATWLPPR (A) y HYNIC-GSG-ATWLPPR (B) empleando detector UV a 280 nm. Tiempo retención (Tr): 7,35 min y 7,45 min, respectivamente.

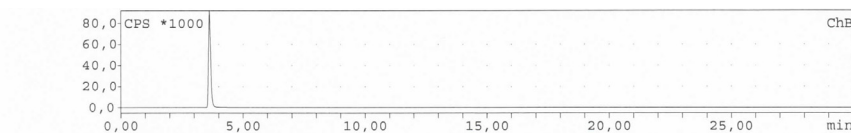


Figura 3. Perfil de RT-HPLC de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Tr: 3,63 min.

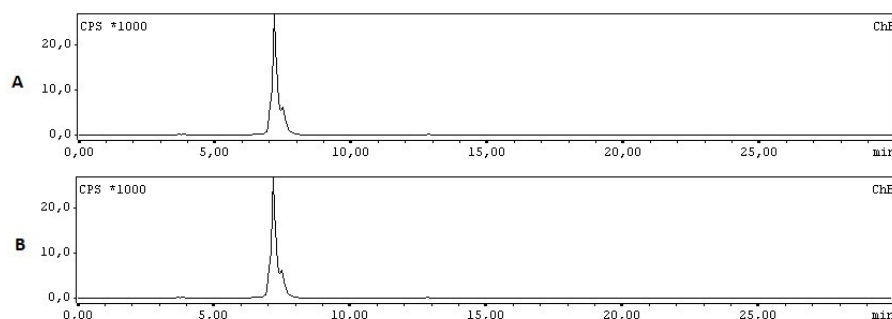


Figura 4. Perfil de RT-HPLC del ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina (A) y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina (B) en columna C18. Tr: 7,20 min y 7,37 min, respectivamente.

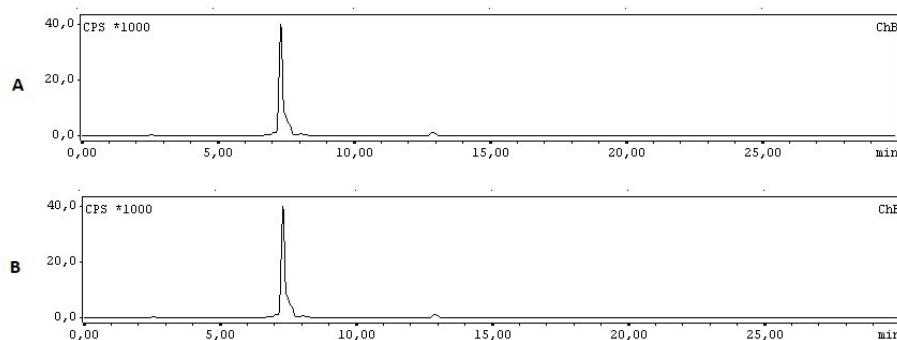


Figura 5. Perfil de RT-HPLC del ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN (A) y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN (B) en columna C18. Tr: 7,38 min y 7,23 min, respectivamente.

-ATWLPPR se lograron marcar con rendimientos superiores a $97,6 \pm 3,2\%$ y $99,5 \pm 2,25\%$, respectivamente, empleando Tricina como co-ligando a 50°C durante 20 min. Ambos complejos se lograron purificar exitosamente a través de HPLC, con Tr de 7,2 y 7,37 min (figura 4 A y B).

Empleando la mezcla de co-ligandos Tricina/AN se obtuvieron rendimientos de marcación de $96,89 \pm 2,50\%$ y $98,52 \pm 2,51\%$ para HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR, respectivamente. Presentando Tr de 7,38 y 7,23 min (figura 5 A y B).

Empleando la mezcla de co-ligandos Tricina/EDDA se obtuvieron rendimientos de marcación de $84,52 \pm 4,19\%$ y $92,68 \pm 5,48\%$ para HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR, respectivamente. Presen-

tando Tr de 7,15 y 7,02 min (figura 6 A y B).

Por último, empleando la mezcla el co-ligando EDDA se obtuvieron rendimientos de marcación de $31,93 \pm 4,19\%$ y $85,51 \pm 2,41\%$ para HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR, respectivamente. Presentando Tr de 7,40 (figura no mostrada) y 7,23 min (figura 7).

2- Coeficientes de Reparto o log P

Se evaluó el carácter hidrofílico de los complejos peptídicos marcados con ^{99m}Tc utilizando los distintos co-ligandos, mediante el cálculo del coeficiente de reparto octanol-agua. Los valores obtenidos se muestran en la figura 8. En todos los casos el complejo estudiado mostró ser hidrofílico.

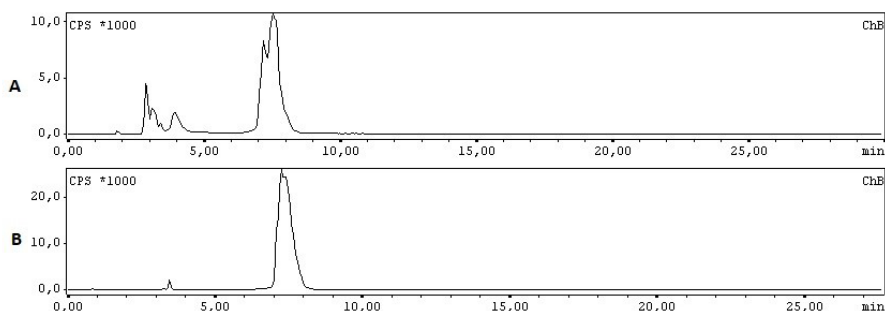


Figura 6. Perfil de RT-HPLC del ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/EDDA (A) y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/EDDA (B) en columna C18. Tr: 7,15 min y 7,02 min, respectivamente.

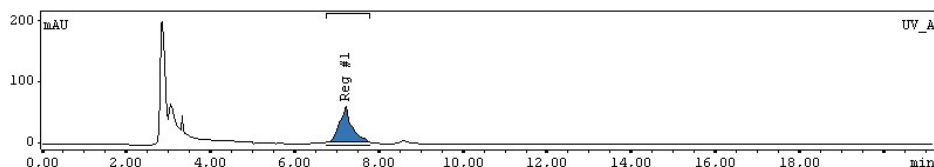


Figura 7. Perfil de RT-HPLC del ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/EDDA en columna C18. Tr: 7,23 min.

Log P para ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina; EDDA; Tricina/EDDA y Tricina/AN como co-ligandos				
	Tricina	EDDA	Tricina/EDDA	Tricina/AN
Log P	-3.21 ± 0.60	-1.35 ± 0.30	-2.35 ± 0.15	-2.70 ± 0.28
Log P para ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina; EDDA; Tricina/EDDA y Tricina/AN como co-ligandos				
	Tricina	EDDA	Tricina/EDDA	Tricina/AN
Log P	-2.71 ± 0.12	-1.59 ± 0.17	-2.77 ± 0.08	-2.97 ± 0.11

Figura 8. Estudio del coeficiente de reparto (Log P) de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/co-ligandos y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/co-ligandos.

3- Estabilidad *in vitro*

Se estudió la estabilidad *in vitro* en PBS de los radioconjugados hasta 4 hs. (figura 9 A y B).

Todos los radiocomplejos resultaron estables, pero sólo los complejos marcados con los co-ligandos Tricina y Tricina/AN presentaron purzas radioquímicas mayores al 90% hasta las 4 hs. del ensayo.

4- Estabilidad en SFB

También la estabilidad de los radiocomplejos se analizó en SFB hasta 4 hs. (figura 10 A y B). Se observó que al marcar los complejos empleando el co-ligando Tricina y la mezcla de co-ligando Tricina/AN, presentaron una menor unión a proteínas plasmáticas. En especial al emplear la mezcla de

co-ligandos Tricina/AN se observó la menor unión.

5- Estabilidad en L-Cisteína

Por último, la estabilidad de los conjugados marcados se evaluó mediante un estudio de transquelación en distintas concentraciones de L-Cisteína (figuras 11 y 12). Se realizó únicamente con los complejos marcado con el co-ligando Tricina y la mezcla de co-ligandos Tricina/AN, debido a que fueron los que presentaron mayor estabilidad tanto en PBS como en SFB.

Se observó que el complejo ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR empleando la mezcla de co-ligandos Tricina/AN a 1 h de incubación presentó la mayor estabilidad, con PRQ de $99,85 \pm 0,30\%$ y $98,50 \pm 1,85\%$ en 0,1 mM y 1,0 mM de L Cisteína, respectivamente. Mientras que, a 4 hs. de incubación, se observaron señales de degradación cercanas a 2 y 5% en 0,1 mM y 1,0 mM de L Cisteína, respectivamente (figura 11).

Mientras que para el complejo ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR empleando la mezcla de co-ligandos Tricina/AN se observó que a 1 h de incubación también reveló la mayor estabilidad, con PRQ de $100,00 \pm 0,50\%$ y $99,16 \pm 0,84\%$ en 0,1 mM y 1,0 mM de L-Cisteína, respectivamente. Pero a 4 hs. de incubación, se observaron señales de degradación úni-

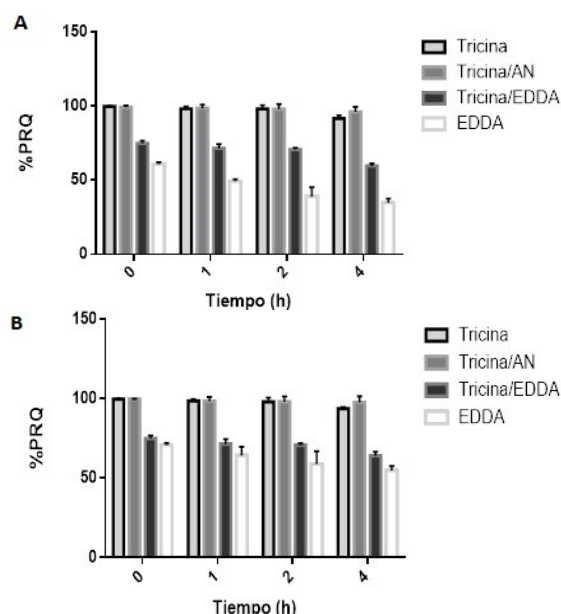


Figura 9. Estudios de estabilidad *in vitro* en PBS de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR (A) y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR (B). (% PRQ: % Pureza radioquímica).

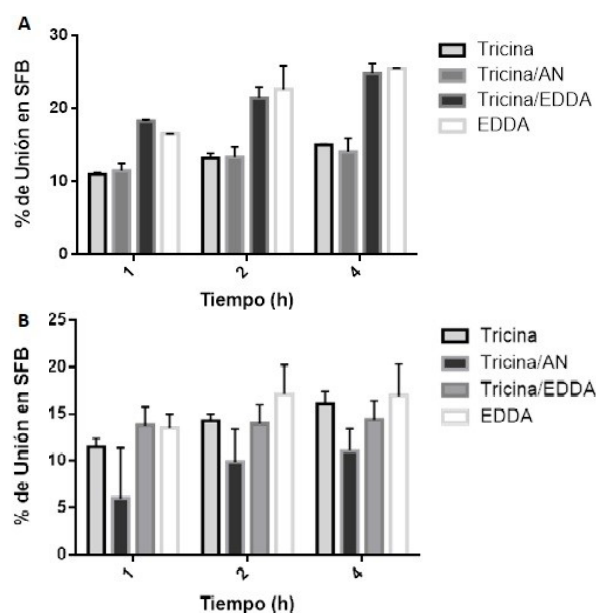


Figura 10. Estudios de estabilidad *in vitro* en SFB de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR (A) y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR (B).

camente del 1% a 0,1 mM y 1,0 mM de L-Cisteína, respectivamente (figura 12).

El análisis de la estabilidad en L-Cisteína demostraron que ambos complejos radiomarcados empleando la mezcla de co-ligandos Tricina/AN presentaron las mayores PRQ y estabilidades. Es por lo anterior,

% PRQ	Tricina			Tricina/AN		
Tiempo (H)	1	2	4	1	2	4
L-Cisteína 0.1 mM	96.25 ± 0.36	94.25 ± 0.75	90.28 ± 1.05	99.85 ± 0.30	99.60 ± 1.25	98.55 ± 1.20
L-Cisteína 1.0 mM	93.45 ± 1.25	90.18 ± 0.22	88.47 ± 0.75	98.50 ± 1.85	97.20 ± 1.25	94.80 ± 2.15

Figura 11. Estudio de estabilidad *in vitro* del complejo ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR en distintas concentraciones de L-Cisteína empleando Tricina y la mezcla de co-ligandos Tricina/AN.

% PRQ	Tricina			Tricina/AN		
Tiempo (H)	1	2	4	1	2	4
L-Cisteína 0.1 mM	98.10 ± 1.24	97.52 ± 1.68	96.86 ± 0.74	100.00 ± 0.50	100.00 ± 2.85	99.71 ± 2.30
L-Cisteína 1.0 mM	97.27 ± 0.85	96.18 ± 1.42	93.47 ± 0.85	99.16 ± 0.84	99.05 ± 2.30	98.98 ± 1.65

Figura 12. Estudio de estabilidad *in vitro* del complejo ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR en distintas concentraciones de L-Cisteína empleando Tricina y la mezcla de co-ligandos Tricina/AN.

que tanto para los ensayos biológicos *in vitro* como *in vivo*, para evaluar los péptidos radiomarcados serán analizados empleando dicha mezcla de co-ligandos.

6- Estudios biológicos *in vitro* de unión celular

Para evaluar la afinidad de unión específica de los complejos peptídicos radiomarcados al NRP-1, se realizaron estudios *in vitro* de unión y de bloqueo mediante la incubación de los respectivos complejos en la línea MDA-MB-231 (cáncer de mama humana). La línea celular NIH3T3 fue empleada como control negativo de unión celular.

En la línea celular MDA-MB-231, empleando ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR la unión fue de $3,25 \pm 0,64\%$, $5,77 \pm 0,31\%$ y $8,09 \pm 0,42\%$; mientras que al emplear ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR la unión fue de $15,42 \pm 4,04\%$, $17,82 \pm 0,84\%$ y $21,41 \pm 1,97\%$ a los 30, 60 y 120 min respectivamente. A su vez, se observó que al emplear 20 μg de HYNIC-ATWLPPR sin marcar previamente a la adhesión de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR, presentó

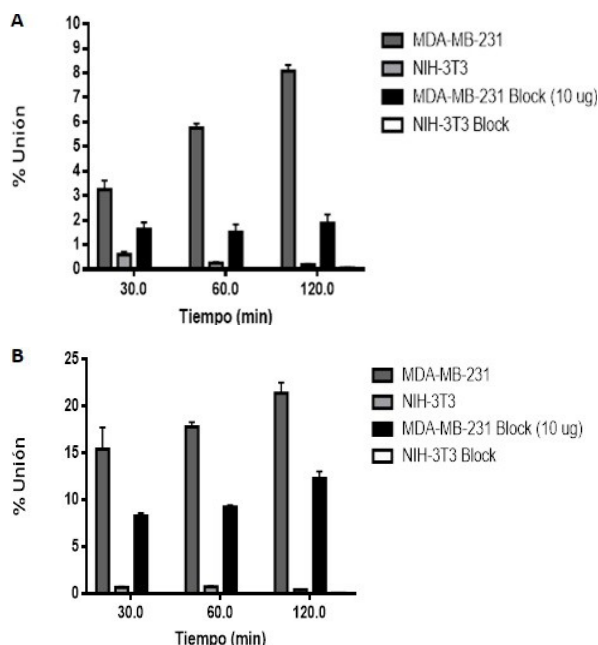


Figura 13. Porcentaje de unión a membrana y bloqueo en las líneas celulares MDA-MB-231 y NIH-3T3 para el complejo ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN (A) y para ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN (B).

una inhibición del 45,85%, 73,66 y 76,76% a los 30, 60 y 120 min respectivamente (figura 13 A); mientras que al emplear HYNIC-GSG-ATWLPPR se observó una inhibición de la adhesión de ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR de 46,30%, 48,05% y 42,55% (figura 13 B).

En la línea celular empleada como control, la NIH-3T3, se observó una unión despreciable de los complejos radiomarcados (figura 13 A y B). Los estudios de unión *in vitro* llevados a cabo en la línea celular MDA-MB-231 revelaron la efectiva unión de los complejos radiomarcados a la NRP-1 expresada por dicha línea celular.

7- Estabilidad biológica *in vivo*: estudios de biodistribución

La evaluación biológica *in vivo* de los complejos ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN se llevó a cabo mediante la realización de estudios de biodistribución en ratones Balb/C normales. Las biodistribuciones fueron realizadas luego de 1 y 2 hs. (n = 4) (figura 14). La

	^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN		^{99m}Tc -HYNIC- GSG-ATWLPPR/Tricina/AN	
Tejidos	1 h	2 h	1 h	2 h
% Act/g				
Sangre	2.45 ± 1.29	2.18 ± 1.10	2.18 ± 0.96	0.34 ± 0.11
Hígado	1.51 ± 0.71	1.03 ± 0.48	0.85 ± 0.19	0.36 ± 0.13
Corazón	1.97 ± 1.61	0.79 ± 0.47	1.55 ± 0.95	0.89 ± 0.34
Pulmón	1.98 ± 0.89	1.35 ± 1.21	1.07 ± 0.23	0.56 ± 0.11
Bazo	0.97 ± 0.57	0.43 ± 0.16	1.92 ± 0.66	0.48 ± 0.24
Riñones	21.02 ± 5.29	6.36 ± 4.22	8.02 ± 0.99	2.97 ± 0.14
Tiroides	1.48 ± 1.16	0.68 ± 0.08	1.73 ± 0.23	1.56 ± 0.12
Músculo	0.50 ± 0.28	0.26 ± 0.06	0.51 ± 0.03	0.46 ± 0.36
Hueso	0.62 ± 0.25	0.29 ± 0.13	1.31 ± 0.82	0.70 ± 0.06
Estómago	1.09 ± 0.32	0.49 ± 0.34	1.92 ± 0.57	2.34 ± 0.16
Intestino	1.96 ± 0.83	1.20 ± 0.23	1.51 ± 0.36	3.91 ± 0.49
% Act				
Intestino	3.61 ± 1.77	2.28 ± 0.62	2.41 ± 0.67	4.38 ± 2.97
Orina	17.58 ± 5.29	63.20 ± 8.79	68.68 ± 5.81	78.36 ± 4.95

Figura 14. Estudio de biodistribución en ratones Balb/C normales a 1 y 2 p.i. de ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN y ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN. % Actividad/gramo (% Act/g) (n=4, % Act/g ± DS); % Actividad (% Act) (n=4, % Act ± DS).

eliminación de ambos complejos peptídicos resultó ser muy rápida, observándose en vejiga un $17,58 \pm 5,29\%$ Act y $63,20 \pm 8,79\%$ Act a 1 y 2 hs. para ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/Tricina/AN y $68,68 \pm 5,81\%$ Act y $78,36 \pm 4,95\%$ Act a 1 y 2 hs. para ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN, respectivamente. A su vez se observó una retención inespecífica a nivel renal de ambos complejos. La captación en el resto de órganos normales fue < de 2% Act/g.

DISCUSIÓN

Mediante el presente trabajo logramos realizar el estudio preliminar del heptapéptido ATWLPPR como potencial agente imagen diagnóstico de los procesos angiogénicos asociados a cáncer de mama. Para poder hallar el mejor complejo peptídico para el radiomarcado se evaluó la posibilidad de unir al agente quelante bifuncional de dos formas distintas: la primera, se unió de forma directa el extremo N-terminal del heptapéptido al HYNIC y la segunda, mediante la modificación empleando un linker; el tripeptido, Gly-Ser-Gly (GSG) y posterior conjugación

con el agente bifuncional HYNIC. Mediante ambas formas se logró radiomarcarse ambos conjugados de manera óptima con el radionucleido ^{99m}Tc .

Según el empleo del co-ligando se lograron variadas actividades específicas, todas superiores al 80%, excepto al emplear el co-ligando EDDA al radiomarcarse el complejo ^{99m}Tc -HYNIC-ATWLPPR/EDDA. Como evaluación pre-clínica, realizamos estudios *in vitro* de estabilidad, unión a proteínas y lipofilidad a modo de predecir la posible biodistribución en el organismo.

El estudio de pureza radioquímica de todos los conjugados y su subsiguiente purificación por HPLC permitió detectar la presencia de los conjugados marcados con ^{99m}Tc de forma eficiente. Las mayores puridades radioquímicas se lograron al utilizar los co-ligando Tricina y Tricina/AN; estos también mostraron ser los más hidrofílicos (menor Log P) y los que presentan mayor estabilidad, tanto en PBS como en SFB 37 °C hasta 4 hs.; por lo cual evaluamos la estabilidad de estos complejos hasta 4 hs. con distintas concentraciones de L-Cisteína, logrando adecuados rendimientos en especial al emplear el conjugado ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN, debido a esto fue el seleccionado para llevar a cabo los estudios biológicos *in vitro* e *in vivo*.

Los estudios biológicos *in vitro* en la línea celular de cáncer de mama, así como en la línea celular NIH-3T3 de fibroblastos normales (control negativo) se realizaron para evaluar la afinidad de unión del conjugado ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN a la NRP-1. Se observó que el complejo radiomarcado presentó una significativa unión en la línea de cáncer de mama evaluada (15-20%) en comparación con la línea control (< 0,5%).

Se observó a su vez una inhibición > 40% al emplear el péptido sin marcar, lo que indica la especificidad de la unión del radioconjugado a la NRP-1 expresado por la línea celular ensayada.

Por último se verificó la efectiva estabilidad observada del conjugado ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN mediante estudios de biodistribución en ratones Balb/C normales, revelando un perfil de bio-

distribución muy adecuado para el desarrollo de un agente de imagen diagnóstico, con elevada eliminación renal y baja retención inespecífica a nivel renal (más del 60% las 1 h p.i.), la cual nos alentaría a realizar futuras imágenes moleculares en modelos murinos portadores de tumores de mama inducidos.

CONCLUSIONES

Mediante el presente estudio logramos llevar a cabo la optimización de la marcación con ^{99m}Tc de los conjugados HYNIC-ATWLPPR y HYNIC-GSG-ATWLPPR de forma fácil, rápida y sencilla. Se encontró que el complejo ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN presenta la > PRQ y estabilidad en todos los ensayos realizados, no requiriendo una posterior purificación. ^{99m}Tc -HYNIC-GSG-ATWLPPR/Tricina/AN reveló una adecuada afinidad de unión por su receptor en modelos *in vitro* de cáncer de mama, como también se observaron perfiles de eliminación ideales, representando de esta forma un prometedor agente de imagen molecular para el diagnóstico de la expresión de la NRP-1 oncológico. A futuro pretendemos realizar estudios imagenológicos en modelos tumorales de cáncer de mama.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII, Uruguay), a la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) y a los programas ProInBio-Medicina y PEDECIBA-Química. No existen conflictos de intereses.




REFERENCIAS

- (1) Mankoff DA. A definition of molecular imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(6):18N-21N.
- (2) Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. *Radiology* 2001; 219:316-33.
- (3) Willmann JK, van Bruggen N, Dinkelborg LM, Gambhir SS. Molecular imaging in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7(7):591-607.
- (4) James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiol Rev* 2012; 92:897-965
- (5) Nichol C, Kim EE. Molecular imaging and gene therapy. *J Nucl Med* 2001; 42(9):1368-1374.
- (6) Weissleder R. Molecular imaging in cancer. *Science* 2006; 312(5777):1168-71.
- (7) Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40-49 years. *J Natl Inst* 2004; 96:1432-1440.
- (8) Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Jänicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001; 42:9-16.
- (9) Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18:3495-3502.
- (10) Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Treat* 2005; 90:105-12.
- (11) Lonneux M, Borbath I, Berlière M, Kirkove C, Pauwels S. The place of whole-body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 2000; 3:45-49.
- (12) Dilworth JR, Parrott JS. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chem Soc Rev* 1988; 27:43-55.
- (13) Carmeliet P; Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407:249-57.
- (14) Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438:932-936.
- (15) Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29(6):10-14.
- (16) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6):669-676.
- (17) Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *Thromb Haemost* 2005; 3:1835-42.
- (18) Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9:653-60.
- (19) Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance on microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237:97-132.
- (20) Partanen TA, Paavonen K. Lymphatic versus blood vascular endothelial growth factors and receptors in humans. *Microsc Res Tech* 2001; 5:108-121.
- (21) Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(5):1099-107.
- (22) Lampropoulou A, Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis. *Biochem Soc Trans* 2014; 42(6):1623-28.
- (23) Miao HQ, Lee P, Lin H, Soker S, Klagsbrun M. Neuropilin-1 expression by tumor cells promotes tumor angiogenesis and progression. *FASEB Journal* 2000; 14(15):2532-39.
- (24) Fakhari M, Pullirsch D, Abraham D, Paya K, Hofbauer R, Holzfeind P, et al. Selective upregulation of vascular endothelial growth factors receptors neuropilin-1 and -2 in human neuroblastoma. *Cancer* 2002; 94(1):258-63.

- (25) Bachelder RE, Crago A, Chung J, Wendt MA, Shaw LM, Robinson G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine survival factor for neuropilin-expressing breast carcinoma cells. *Cancer Res* 2001; 61(15):5736-40.
- (26) Barr MP, Byrne AM, Duffy AM, Condrón CM, Devocelle M, Harriott P, et al. A peptide corresponding to the neuropilin-1-binding site on VEGF(165) induces apoptosis of neuropilin-1-expressing breast tumor cells. *British J Cancer* 2005; 92(2):328-33.
- (27) Tas F, Duranyildiz D, Oguz H, Camlica H, Yasasever V, Topuz E. Circulating serum levels of angiogenic factors and vascular endothelial growth factors receptors 1 and 2 in melanoma patients. *Melanoma Res* 2006; 16(5):405-11.
- (28) Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, Sudo K, Kanamaru T, Brem H, et al. Synthetic analogues of fumagilin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. *Nature* 1990; 348:555-7.
- (29) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
- (30) Binétruy-Tournaire R, Demangel C, Malavaud B, Vassy R, Rouyre S, Kraemer M, et al. Identification of a peptide blocking vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis. *EMBO J* 2000; 19(7):1525-33.
- (31) Perret GY, Starzec A, Hauet N, Vergote J, Le Pecqueur M, Vassy R, et al. In vitro evaluation and biodistribution of a ^{99m}Tc-labelled anti-VEGF peptide targeting neuropilin-1. *Nucl Med Biol* 2004; 31:575-81.
- (32) Starzec A, Vassy R, Martin A, Lecouvey M, Di Benedetto M, Crépin M, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of peptide inhibiting the vascular endothelial growth factor binding to neuropilin-1. *Life Sci* 2006; 79:2370-81.
- (33) Tirand L, Frochot C, Vanderesse R, Thomas N, Trinquet E, Pinel S, et al. A peptide competing with VEGF165 binding on neuropilin-1 targeting of a chlorine-type photosensitizer and potentiates its photodynamic activity in human endothelial cells. *J Control Res* 2006; 111:153-64.
- (34) Jurisson S, Berning D, Jia W, Ma D. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chem Rev* 1993; 93(3):1137-56.
- (35) Dilworth JR, Parrott JS. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chem Soc Rev* 1988; 27:43-55.
- (36) Camacho X, Machado CL, García MF, Fernández M, Oddone N, Benech J. Tocilizumab labeling with ^{99m}Technetium via HYNIC as a molecular diagnostic agent for Multiple Myeloma. *Anticancer Agents Med Chem* 2017; 17(9):1267-1277.
- (37) Camacho X, Machado CL, García MF, Gambini JP, Banchero A, Fernández M, et al. Technetium-^{99m}- or Cy7-Labeled Rituximab as an Imaging Agent for Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncology* 2017; 15(92):229-42.
- (38) Calzada V, García MF, Alonso-Martínez LM, Camacho X, Goicochea E, Fernández M, et al. Fab(nimotuzumab)-HYNIC-^{99m}Tc: Antibody fragmentation for molecular imaging agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16(9):1184-9.
- (39) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Alonso O, Gambini JP, et al. ^{99m}Tc-labeled Bevacizumab via HYNIC for Imaging of Melanoma. *J Anal Oncology* 2014; 3:53-64.
- (40) García MF, Calzada V, Camacho X, Goicochea E, Gambini JP, Quinn TP, et al. Microwave-assisted Synthesis of HYNIC Protected Analogue for ^{99m}Tc Labeled Antibody. *Curr Radiopharm* 2014; 7(2):84-90.
- (41) Hnatowich J, Virzi F, Fogarasi M, Rusckowski M, Winnard P Jr. Can a cysteine challenge assay predict the in vivo behavior of ^{99m}Tc-labeled antibodies? *Nucl Med Biol* 1994; 21(8):1035-44.

Ibuprofeno: ¿fármaco seguro?

Ibuprofen: a safe drug?

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.5>

Lilian Barrios ^a  <https://orcid.org/0000-0001-5775-1516>

Andrea Correa ^b  <https://orcid.org/0000-0002-9710-5030>

Silvana Gomendio ^c  <https://orcid.org/0000-0002-5886-4747>

Arlette Machado ^d  <https://orcid.org/0000-0002-6321-9152>

(a) Regimiento Misiones de Caballería Blindado Nº 5. Tacuarembó. Uruguay.

(b) Batallón "Treinta y Tres Orientales" de Infantería Mecanizado Nº 10. Treinta y Tres. Uruguay.

(c) División Epidemiología - Vigilancia de Fronteras. Ministerio de Salud Pública. Montevideo. Uruguay.

(d) Especialista en Alergología. Mutualista Hospital Evangélico. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo, con una larga historia de seguridad y efectividad, utilizado en población adulta tanto por indicación médica como por automedicación al ser un fármaco de venta libre. Variados efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares, renales, entre otros han sido reportados por su uso, en muchos casos debido a la coadministración e interacción con otros fármacos, dosis utilizada, duración del tratamiento o factores de riesgo personales del paciente. Por lo cual es imprescindible por parte del personal médico educar al paciente con respecto a evitar la automedicación, conocer los antecedentes personales del mismo e indicar la mínima dosis efectiva por el menor tiempo requerido, para evitar potenciales efectos adversos. El presente trabajo tiene el objetivo de analizar bajo las evidencias disponibles, la seguridad del Ibuprofeno a nivel de los diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano.

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorios no Esteroideos; Ibuprofeno / efectos adversos.

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug, with a long history of safety and effectiveness, used in the adult population both by medical indication and as self-medication as an over-the-counter drug. Various gastrointestinal, cardiovascular, renal adverse effects, among others, have been reported after its use, in many cases due to co-administration and interaction with other drugs, dose used, treatment duration or personal risk factors of the patient. Therefore, it is essential for the medical staff to teach the patient about avoiding self-medication, to know the patient's personal history and to indicate the minimum effective dose for the shortest time required, in order to avoid potential adverse effects. The present paper has the objective of analyzing, according to the available evidence, the safety of Ibuprofen at the level of the different organs and systems of the human body.

KEY WORDS: Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal; Ibuprofen / adverse effects.

Recibido para evaluación: Agosto 2018

Aceptado para publicación: Febrero 2019

Correspondencia: Ruta 5, Km 395. Tacuarembó. Uruguay. Tel.: (+598) 46323506.

E-mail de contacto: rosajo08@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente al subgrupo de los derivados del ácido propiónico, con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (1).

Con un amplio rango de dosis terapéuticas (dosis mínima de 400mg hasta 1200mg/día, a máxima de 2400 mg-3200 mg/día) en población adulta (2).

Historia

Nació hace poco más de medio siglo en un pequeño Laboratorio situado a las afueras de Nottingham, Inglaterra. Descubierta por el Dr. Stewart Adams y sus colegas: John Nicholson, Jeff Bruce Wilson, Andrew RM Dunlop y Colin Burrows de la farmacéutica Boots Group en el año 1961, al hallar las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayos (3).

En 1966 se iniciaron los primeros ensayos clínicos, para ser lanzado comercialmente en Reino Unido en 1969 como tratamiento para la artritis reumatoidea, en Estados Unidos y resto del mundo a partir de 1974. En 1983 empezó a venderse sin receta en Reino Unido. La anécdota más famosa es que el propio Dr. Adams probó por primera vez su fármaco durante una resaca (Dr. Stewart Adams: "I tested ibuprofeno on my hangover") (4).

Indicaciones

Destacándose como fármaco eficaz para multitud de afecciones como migrañas, cefalea, odontalgia, dismenorrea, mialgias, neuralgias, fiebre, cólico nefrítico, afecciones reumáticas inflamatorias, dolor postquirúrgico, entre otras. Y aunque su abuso preocupa en diversos ámbitos sanitarios, las continuas investigaciones han descubierto nuevos usos, por ejemplo como parte del tratamiento para el acné debido a sus propiedades antiinflamatorias, además un estudio de la universidad de Harvard asegura que las personas que consumen regularmente ibuprofeno tienen un 38% menor riesgo de padecer Parkinson, así como su uso prolongado previene el Alzheimer. En enero de 2014 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sa-

nitarios publicó un informe de utilización de AINE en España durante el periodo 2000-2012; siendo el Ibuprofeno el más utilizado, representando el 43,9% del consumo total de AINE (5).

En un estudio observacional transversal, método encuesta realizado en farmacias comunitarias de España durante el año 2013, se obtuvo como resultado que: los analgésicos son el primer grupo terapéutico con el que la población se auto-medica, siendo el Ibuprofeno y el Paracetamol los fármacos más utilizados. El 75,6% de los usuarios solicitaron un analgésico por dolor leve-moderado para uso propio. El 45% acuden a la farmacia a retirar un fármaco con receta médica, el 21% se auto-medica y otro porcentaje solicita información y selección del analgésico por parte del farmacéutico (34,1% de los mismos seleccionan Ibuprofeno, 27% Paracetamol, 12% otro tratamiento y 13% derivan al médico tratante). Las tres patologías más frecuentes en la automedicación son las cefaleas, los procesos gripales y la fiebre. Según percepción del farmacéutico el 80% de los usuarios tiene un conocimiento insuficiente sobre los analgésicos para asegurar un correcto uso de los mismos (6).

FARMACODINAMIA

Los AINE inhiben el sistema enzimático "Ciclooxigenasas" (COX) que cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, existen dos isoenzimas, las COX1 y COX2. La COX1 es expresada o producida en forma constante (constitutiva, sin necesidad de ningún estímulo) en muchos tejidos, tiene un rol fisiológico, protege la mucosa gástrica, controla el flujo sanguíneo renal, funciones en la homeostasis, respuesta inmune y pulmonar, el sistema nervioso central, cardiovascular y reproductivas. La COX2 es inducida por procesos inflamatorios, daño local, citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento. Ambas COX1 y COX2 tienen un rol importante en la homeostasis para mantener un equilibrio fisiológico. Por un lado la actividad de la COX1 está relacionada con la síntesis de tromboxano A2 (con efectos de agregación plaquetaria, vasoconstric-



ción y proliferación de células lisas), mientras que la COX2 media la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales (con efecto de relajación de las células musculares lisas vasculares, vasodilatación y actividad antiplaquetaria). La inhibición selectiva del COX2 podría romper el equilibrio, con disminución relativa de producción de prostaciclina, mientras que la producción de tromboxano A2 queda inalterada, favoreciendo la agregación plaquetaria, incrementando el riesgo de trombosis y eventos vasculares. La diferencia de un AINE en el perfil de inhibición sobre cada una de las isoenzimas es probablemente la responsable de la eficacia en sus efectos terapéuticos e indeseables. En el caso de Ibuprofeno las dos isoenzimas son por él inhibidas de forma moderada pero eficaz (3).

FARMACOCINÉTICA

El ibuprofeno se absorbe rápidamente y de forma total por vía oral, con rápido inicio de acción. Los alimentos reducen la velocidad de absorción pero no la cantidad absorbida. 99% se une fuertemente a la albumina. Y tiene una vida media de eliminación corta (de 1 a 8 horas) lo cual favorece su bajo potencial tóxico (7).

REACCIONES ADVERSAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la reacción adversa a medicamentos (RAM) como "cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas". Los factores de riesgo de manifestar una RAM se clasifican en dos: los relacionados con el fármaco (como la vía de administración parenteral, dosis elevadas, largo periodo de tratamiento, ingestión simultánea de varios medicamentos o polifarmacia) y los relacionados con el paciente (edad, insuficiencia renal, factores genéticos, antecedentes de reacción adversa a los medicamentos, historia general de alergias, otras enfermedades) (8).

Un análisis realizado en Cuba en el año 2007, so-

bre sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides, el medicamento que alcanzó el mayor porcentaje de notificaciones como causante de sospecha RAM fue el Ibuprofeno, si bien la mayoría de las reacciones fueron leves, los órganos más afectados fueron el digestivo y la piel. Ocupando los analgésicos no opioides el segundo lugar como causantes de RAM luego de los antimicrobianos (9).

En un Hospital Regional de México se realizó un estudio retrospectivo sobre notificaciones de RAM durante un periodo de un año (2013) observándose en primer lugar a los antibióticos, seguidos de los antirretrovirales y en tercer lugar los analgésicos en causar reacciones adversas (8).

Reacciones adversas cutáneas

Ibuprofeno como otros AINE, está asociado con la ocurrencia de reacciones en piel, catalogadas como menores o no serias (7).

Los pacientes con reacciones del tipo cutánea presentan una combinación variable de urticaria, angioedema o exantema maculopapuloso entre una a seis horas de la administración del fármaco (10).

El paciente con urticaria en sucesivas exposiciones puede presentar una reacción anafiláctica (11).

Las reacciones cutáneas del tipo exantema constituyen el 3% de las mismas, no se asocian a enfermedades concomitantes. Puede expresarse como exantema maculopapuloso, exantema fijo por AINE y dermatitis de contacto (12).

También puede provocar Síndrome de Hipersensibilidad o Síndrome de Dress el cual se caracteriza por erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (13).

Se puede provocar exacerbación de enfermedades preexistentes como la Mastocitosis (14).

Raramente ocurren reacciones fotoalérgicas, eczema de contacto irritativo y reacciones similares al eritema multiforme. Los pacientes con historia de dermatitis de contacto alérgico por AINE, se les debe aconsejar que eviten la administración sistemática de los fármacos del mismo grupo al que están sen-

sibilizados por vía tópica, salvo que se le demuestre tolerancia mediante pruebas de administración controlada con la adecuada supervisión médica (12).

Reacciones adversas respiratorias

Las reacciones de intolerancia inducidas por AINE ocurren habitualmente en pacientes con rinitis crónica, sinusitis, pólipos nasales y asma bronquial. El diagnóstico se establece si el paciente presenta reacción adversa tras su consumo, exacerbando la enfermedad (15).

El paciente con asma inducido por AINE suele ser un adulto con episodios recurrentes de asma y rinosinusitis, siendo raro su debut en la infancia. Se desarrolla en primer lugar rinitis persistente, con o sin pólipos nasales y brotes de sinusitis bacteriana. En segundo lugar aparece asma bronquial que progresa en intensidad. El cuadro clínico consiste en rubor facial generalizado, congestión nasal, hidrorrea y crisis asmática a los 30 minutos o 4 horas luego de la ingestión del fármaco. También se puede provocar laringoespasma, urticaria o hipotensión (16).

Reacciones adversas cardiovasculares

Existen tres consideraciones a tener en cuenta para valorar la seguridad cardiovascular del ibuprofeno, en primer lugar la posibilidad de desencadenar una falla cardíaca congestiva o infarto agudo de miocardio (IAM). En segundo lugar, los AINE incluido el ibuprofeno aumentan la presión arterial (PA) en individuos hipertensos. Y en tercer lugar, la posibilidad del ibuprofeno de reducir el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico y así reducir la efectividad antitrombótica del mismo (7).

El ibuprofeno al igual que el naproxeno, presentan un bajo riesgo de asociación a enfermedades cardiovasculares serias como el IAM, en comparación con otros AINE (diclofenac, celecoxib, rofecoxib) siempre que su dosis diaria sea baja (menor a 1200 mg/día).

En un estudio realizado comparando el riesgo de IAM en personas que reciben o no AINE, teniendo en cuenta dosis y duración del tratamiento, el resultado sugiere que su uso frecuente está asociado a

un incremento de riesgo de IAM. Además el riesgo de esta patología asociado a AINE aumenta inmediatamente a la exposición del mismo, observándose una probabilidad de incremento del riesgo del 92% al 99% entre el primer día y el séptimo día de recibirlo. También se encontró una relación entre el aumento de dosis diaria de AINE y el riesgo de IAM, con una probabilidad mayor al 50% con dosis altas. En cambio la duración del tratamiento con dichos fármacos no se ve asociado a mayor probabilidad de riesgo y el mismo decrece con el tiempo de suspendido el mismo (17).

Pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca previa, al recibir AINE podrían incrementar su riesgo de falla cardíaca congestiva. El ibuprofeno tiene relativa baja asociación, tiene menor riesgo relativo que el diclofenac, pero mayor que el naproxeno. Siendo el riesgo doble con AINE de vida media larga en relación con los de vida media corta (7).

En personas normotensas, el uso de AINE causa poco o nulo incremento de la presión arterial (PA), en cambio las personas portadoras de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con cualquier tipo de AINE, presentan niveles de PA sistólica significativamente más elevada y un porcentaje mayor de HTA descontrolada que las personas con HTA que no recibían. Sin embargo los pacientes medicados con ibuprofeno tuvieron cifras de PA sistólica similares a aquellos sin tratamiento AINE. El mecanismo postulado para explicar este efecto indeseado de los AINE sería la elevación de la PA inducida por una estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona y el deterioro de la función renal, llevando a un peor control de la HTA (18).

Portadores de cardiopatía isquémica reciben usualmente ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (75-100 mg/día) por su efecto cardioprotector. Su cumplimiento se asocia a bajo riesgo de IAM, pero este beneficio no se observa en pacientes que toman AINE y AAS. El ibuprofeno interfiere en los efectos antiagregantes plaquetario del AAS, efecto que no se observa con paracetamol, diclofenac ni rofecoxib. Una sola dosis de Ibuprofeno 400 mg puede transi-



toriamente interferir en los efectos del AAS, que se recuperarían completamente después de 6 horas. De ser necesario recibir ambos fármacos, debería indicarse la dosis de Ibuprofeno 30 minutos antes u ocho horas después de la dosis de AAS para abolir el potencial efecto adverso (7).

Un estudio reciente mostró que el ibuprofeno era capaz de producir arritmias letales (fibrilación ventricular) in vivo e in vitro en cobayos, como mecanismo de posible acción se propuso el acortamiento en la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo, así como la reducción en la velocidad máxima de despolarización del potencial de acción. Pero en este estudio se utilizaron concentraciones muy elevadas de ibuprofeno con respecto a la concentración plasmática efectiva del mismo (19).

En otro estudio realizado para valorar las posibles acciones cardiovasculares del ibuprofeno en un rango de concentración cercana a la plasmática efectiva y en corazones sanos de animales jóvenes, los resultados sugieren que la acción cardiovascular directa del ibuprofeno son mínimas, lo cual contribuye al buen margen de seguridad para su uso en pacientes sin enfermedad cardiovascular, mientras que en corazones insuficientes (por isquemia o miocardiopatía) o corazones envejecidos, es posible que el ibuprofeno a dosis comunes tenga acciones proarrítmicas. A nivel celular se sugiere que el ibuprofeno bloquea los canales rápidos de Na^+ y canales lentos de Ca^{2+} , lo cual sería dosis dependiente, disminuyendo la propagación de excitación en el corazón, como substrato arritmogénico (20).

Reacciones adversas renales

Ibuprofeno produce los mismos efectos a nivel renal que los otros AINE:

- 1) insuficiencia renal isquémica aguda,
- 2) efectos en la homeostasis del agua, sodio y potasio, por la interferencia en la terapia con diuréticos y antihipertensivos,
- 3) nefritis intersticial aguda,
- 4) necrosis papilar renal.

La disfunción renal puede ser más pronunciada en

pacientes con factores de riesgo como enfermedad renal previa o empeoramiento de su función renal. En raras ocasiones patología renal grave ha sido observada con ibuprofeno. En general los estudios sugieren que el ibuprofeno es un factor de riesgo bajo para desarrollar afecciones renales agudas o crónicas, pero al igual que otros AINES, existe un riesgo creciente particularmente en personas mayores o aquellas con compromiso de la función renal, cuando los fármacos se consumen a dosis altas (7). Los AINE inhiben las isoenzimas COX1 y COX 2, los trastornos renales varían de acuerdo a la selectividad de estas dos isoenzimas, así como a la dosis y al tiempo de administración. La nefrotoxicidad por AINE es muy rara en personas sanas, sin embargo los pacientes adultos mayores y aquellos con comorbilidades (falla cardíaca, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica) e interacción medicamentosa (como diuréticos, inhibidores de la enzima convertasa) pueden desarrollar insuficiencia renal aguda (3).

Reacciones adversas gástricas

Los AINE se asocian a un aumento significativo del riesgo de eventos adversos gastrointestinales, que varían en función del AINE, de la dosis y de la presencia de factores de riesgo personales, por lo cual es necesario una evaluación individualizada de cada paciente antes de indicarlos. Como sistema defensivo de la mucosa gástrica, las prostaglandina (PGE_2 y PGI_2) estimulan la secreción de moco y bicarbonato, y mantienen el flujo sanguíneo de la mucosa. Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, conduciendo a una menor secreción de moco, bicarbonato y reduciendo el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, además inducen un incremento de la adhesión de los leucocitos en el endotelio vascular de la microcirculación gastrointestinal, siendo la base fisiopatológica y patogénica de la gastropatía por AINE, por inhibición de las prostaglandinas derivadas tanto de la COX1 como COX2, además la COX2 interviene en el proceso de cicatrización de la úlcera gástrica (3).

En un estudio realizado en España en 2010, sobre la

variabilidad entre diferentes AINE y el probable riesgo de hemorragia digestiva alta, el ketorolaco y el piroxicam fueron los más gastrolesivos, mientras que el ibuprofeno el de mejor perfil de seguridad (21).

No existen diferencias significativas entre ibuprofeno y paracetamol en la ocurrencia de efectos adversos gástricos con la toma de 1 sola dosis o múltiples por día, sí hay una tendencia a incrementarse los riesgos al prolongarse el tratamiento con ambos. Ibuprofeno puede considerarse con un bajo riesgo de reacción adversa gastrointestinal, comparable al paracetamol. Su vida media corta de eliminación podría explicar su bajo rango de ocurrencia de efectos adversos, en comparación con otros AINE (diclofenac, piroxicam, naproxeno e indometacina). Los factores de riesgo encontrados para desencadenar efectos adversos por ibuprofeno fueron: el uso de medicación concomitante, historia previa de patología gastrointestinal y sexo femenino (7).

Los síntomas son variados (nauseas, acidez, dolor epigástrico y/o abdominal, dispepsia, vómitos, estreñimiento, diarrea) y justificaría retirar al paciente la terapia con AINE o indicarle un protector gástrico. Con ibuprofeno los síntomas no son serios y probablemente reversibles al cesarlo, y no se diferencian a los del paracetamol y son menos serios que con el ácido acetilsalicílico.

Como ya mencionamos es necesario una evaluación individualizada de cada paciente antes de indicarle un AINE, así como evaluar la necesidad de una estrategia de prevención gastrointestinal con gastroprotectores si fuera necesario, por ejemplo en pacientes mayores que tienen mayor riesgo de padecer úlceras gástricas y hemorragia digestiva al recibir AINE, como en pacientes que reciben tratamiento prolongado con los mismos.

Estudios realizados en Holanda, Italia y Reino Unido, señalan que los pacientes en tratamiento con AINE no tratados con gastroprotección tenían entre 2,5-4 veces más riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal alta que los que estaban cubiertos. Además los pacientes con baja adherencia al tratamiento gastroprotector presentaron un riesgo

mayor de complicaciones digestivas altas comparado con los pacientes con buena adherencia (22).

Varios estudios realizados sobre la eficacia de asociar Ibuprofeno con famotidina (como protector gástrico), han demostrado que su combinación es eficaz y segura en gastroprotección, comparado con ibuprofeno solo (23, 24).

La combinación de ibuprofeno/famotidina proporcionó una reducción de casi 51 y 59% en el riesgo de desarrollar una úlcera gastrointestinal alta (gástrica y duodenal) en pacientes menores de 60 años y mayores de 60 años de edad, respectivamente (25).

Reacciones adversas hepáticas

El diagnóstico de hepatotoxicidad por drogas es menos frecuente que otras causas de enfermedad hepática. Antibióticos, AINE y anticonvulsivantes son los fármacos más involucrados. Siempre hay que descartar otras patologías hepáticas como hepatitis aguda A, B o C, hepatitis autoinmunes, enfermedad de Wilson, colangitis, entre otras.

Criterios que favorecen el diagnóstico de hepatotoxicidad incluye identificar manifestaciones de hipersensibilidad y rápida mejoría clínica y paraclínica luego de discontinuar la droga, siendo el gold standard para el diagnóstico el recrudescimiento de los mismos al reiniciar la droga (26).

Toxicidad hepática se puede presentar desde elevación de enzimas hepáticas transitorias y asintomática, hasta una falla hepática fulminante, puede aparentar una hepatitis viral aguda, presentarse como una hepatitis crónica, cirrosis, enfermedad veno-oclusiva, y eventualmente neoplasma. En el 80% de los casos los síntomas ocurren en los primeros 3 meses del inicio del tratamiento con el fármaco involucrado. Los mismos son inespecíficos, incluyendo astenia, anorexia, nauseas, dolor abdominal, fiebre, ictericia, coluria y acolia. La hepatopatía por ibuprofeno puede ser de tipo hepatocelular o colestásico, hay descrito un caso de hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático (27).

Pero considerando el uso extensivo del ibuprofeno, tiene una baja incidencia de hepatotoxicidad, repor-



tándolo como más frecuente productor de reacción hepática adversa cuando se usa concomitantemente con otra droga hepatotóxica (7).

Factores genéticos pueden jugar un rol significativo en la inducción farmacológica al daño hepático, a los cuales se atribuye entre el 60-80% de la variabilidad de la respuesta a los fármacos, así como ambientales (tratamiento concomitante, alcohol, tabaco), que pueden modificar la actividad de las enzimas metabolizadoras de medicamentos como por ejemplo la enzima citocromo P450C9 (CY2C9), que constituye una parte importante del contenido del citocromo en el hígado humano y metaboliza aproximadamente el 16% de los fármacos de uso habitual (AINE, entre otros). Existen polimorfismos del CY2C9 en diferentes poblaciones, y su relación con eficacia o fracaso terapéutico, así como con la aparición de reacciones adversas (28).

Reacciones adversas neurológicas

El vértigo ha sido identificado como una reacción del sistema nervioso central significativamente aumentado en su aparición después de múltiples dosis de ibuprofeno, no así con dosis simple (7).

La meningitis aséptica de origen farmacológico es una entidad poco frecuente. El ibuprofeno es la causa más frecuente de meningitis aséptica inducida por fármacos, aunque también se han descrito casos con otros AINE como diclofenac, naproxeno, piroxicam o rofecoxib. El primer caso fue descrito por Widener y Littman en 1978. La clínica y hallazgos de laboratorio son similares a la meningitis infecciosa. El mecanismo por el que se produce es desconocido, aunque se sugiere que podría estar relacionado con mecanismos de hipersensibilidad. El diagnóstico de meningitis por ibuprofeno es de exclusión, luego de descartar etiología infecciosa, y debe sospecharse en pacientes con episodios repetidos de meningitis con cultivos estériles, y relación temporal con el consumo de ibuprofeno, siendo el tratamiento la retirada del fármaco (29).

En un estudio realizado sobre Enfermedad de Parkinson y uso de ibuprofeno, se encontró que el uso

de este fármaco se asocia con bajo riesgo de padecer dicha enfermedad, que no es compartido por el uso de otros AINE, ni paracetamol ni ácido acetilsalicílico. Además se demostró que los consumidores de ibuprofeno tienen aproximadamente un 30% menos de riesgo de padecer la Enfermedad de Parkinson que los que no lo consumen (30).

El ibuprofeno tendría un potencial efecto neuroprotector, también demostrado en otros estudios en los cuales se demuestra una asociación entre su uso prolongado y la reducción de riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer (31).

OTRAS REACCIONES ADVERSAS

Oftalmológicas: Alteraciones visuales se han detectado ocasionalmente en pacientes que reciben ibuprofeno en dosis terapéuticas, las más comunes reportadas son: ambliopía, escotoma y cambios en visión de colores, también puede generar una lesión multifocal transitoria del campo visual. Ocurre más frecuentemente en adultos (32).

Fertilidad femenina: Los AINE fueron asociados con un 80% de riesgo de aborto, y más riesgo cuando son consumidos cerca del día de la concepción o por un periodo de una semana cerca del mismo. Además hay una hipótesis, que el uso de AINE podría reducir la fertilidad. Por lo cual sería prudente que la mujer que desea embarazarse no reciba dichos fármacos cerca de la fecha de la concepción. Además las prostaglandinas juegan un papel importante en mantener el conducto arterioso fetal abierto durante el tercer trimestre de embarazo. Por lo cual es importante no recibir ibuprofeno durante los tres últimos meses de gestación dado que causa problemas en el embarazo y en el feto (33).

Terapia de reemplazo hormonal: Estudios demuestran que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres reduce significativamente eventos cardiovasculares. Sin embargo en mujeres que reciben TRH y AINE se encontró un incremento en el riesgo de IAM (33).

Trombocitopatías adquiridas: Se han descrito más de 100 fármacos, alimentos y suplementos que pue-

den inhibir la función plaquetaria. El ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno, inhiben la conversión de la COX1 del ácido araquidónico a tromboxano A2, inhibiendo la función plaquetaria de forma irreversible (34).

Cirugías dentales: Estudios realizados sobre el efecto del ibuprofeno durante cirugías dentales, se demostró que incrementa el sangrado intraoperatorio durante operaciones periodontales cuando el fármaco es administrado previo a la cirugía (35).

INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS

Ha sido reportado cuando los AINE son coadministrados con otros fármacos, dicha interacción puede resultar por: interacción farmacocinética (alteración en la absorción de drogas, volumen de distribución, metabolismo o excreción), interacción farmacodinámica (efecto aditivo, sinérgico, antagonista), incompatibilidad farmacológica (combinación de ácidos y bases), disminución de unión a proteínas plasmáticas, aumento del porcentaje de formas libres, o combinando mecanismos. Por ejemplo, la warfarina (anticoagulante) es desplazada por los AINE de su unión a las proteínas plasmáticas, dando lugar a una tendencia aumentada al sangrado. Los diuréticos, especialmente furosemide, cuando son coadministrados con AINE, ven reducidos sus efectos, por inhibición de prostaglandinas renales, retención de líquidos, resultando en un aumento de la PA. Los antihipertensivos betabloqueantes (propranolol, atenolol) y calcioantagonistas (amlodipina, verapamil) también se ven afectados, por lo cual se recomienda en pacientes con HTA que requieren este tipo de medicación no reciban AINE crónicamente. Algunos antidepresivos como el litio, la inhibición de prostaglandinas renales por AINE reduce la excreción renal del mismo, aumentando su concentración plasmática. El consumo de alcohol es un factor de riesgo independiente para provocar hemorragia gastrointestinal, pero se ve exacerbada cuando se administra con AINE, siendo la misma dosis dependiente. Este efecto aditivo es debido a toxicidad directa de la mucosa gástrica, varices esofágicas, y disminución de

los factores de coagulación en personas alcohólicas crónicas con enfermedad hepática o cirrosis. Ibuprofeno no fue asociado a un incremento del riesgo de hemorragia aguda gastrointestinal en estos pacientes, pero sí con el ácido acetilsalicílico (33).

CONCLUSIÓN

El Ibuprofeno es un AINE, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, considerado un fármaco “todoterreno” dado que es eficaz en múltiples afecciones, uno de los más prescritos en muchos países además de muy utilizado en automedicación. Tiene un relativo bajo riesgo de presentar eventos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, en comparación con otros AINE, seguramente debido a la combinación de sus propiedades farmacocinéticas y moderada inhibición de COX1 y COX2.

Los fármacos cuando se usan en forma adecuada impactan positivamente en la salud de las personas. Su uso racional requiere que los pacientes reciban la medicación adecuada a su patología clínica, en dosis y período de tiempo necesarios, teniendo en cuenta sus antecedentes personales y factores de riesgos, y educándolos sobre los riesgos de automedicación.



REFERENCIAS


- (1) Bejarano PF. Ibuprofeno y analgesia. EMB (Ed. Esp.) 2006; 5:39-42.
- (2) Farmanuario. Guía farmacológica y terapéutica para profesionales de la salud. Montevideo: Farmanuario, 2014, p.74-76.
- (3) Oscanoa-Espinoza T. Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2015; 53(2):172-179.
- (4) Ogbru O, Marks JW. Ibuprofen. [Sitio Web]. San Clemente, California, USA. Disponible en: <https://www.medicinenet.com/ibuprofen/article.htm> [Consulta 12/02/2018].
- (5) Navarro-Martínez A, Vidal-Martínez M, García-Rosa I, Lázaro-Gómez MJ, Brotons-Román J. Perfil de prescripción y adecuación del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el paciente diabético. Rev Calidad Asistencial 2015; 30(5):256-264. doi: 10.1016/j.cali.2015.06.007
- (6) Arrebola C, García-Delgado P, Labrador Barba E, Orera Peña M, Martínez-Martínez F. Percepción farmacéutica del uso de analgésicos y su práctica en dolor leve-moderado. Encuesta DOLOR-OFF. Aten Primaria 2016; 48(6):366-373. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.010>
- (7) Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology 2009; 17(6):275-342. doi: 10.1007/s10787-009-0016-x
- (8) González-Jiménez B, Estrada-Hernández L. Farmacovigilancia: principales grupos terapéuticos causantes de efectos adversos en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Med Int Mex 2014; 30(5):520-530.
- (9) Chao Cardeso A, Díaz Mato I, Jiménez López G, López Valdez Y, Fernández Rodríguez X. Análisis de las sospechas de reacciones adversas producidas por analgésicos no opioides. Cuba-2007. Boletín Fármacos 2009; 12(2):1-6.
- (10) Quiralte J, López-Pascual E, Palacios L, Sáenz de San Pedro B, Navarrete M, Florido F. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Alergol Inmunol Clin 2004; 19:185-194.
- (11) Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to non steroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drugs challenges in 98 patients. J Allergy Clin Immunol 1996; 98(3):678-685.
- (12) Ophaswongse S, Maibach H. Topical non steroidal antiinflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. Contact Dermatitis 1993; 29(2):57-64.
- (13) Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001; 137:357-364.
- (14) Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: current concepts in diagnostic and treatment. Ann Hematol 2002; 81:677-690.
- (15) Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen M. Prevalence of asthma aspirin intolerance, nasal polyps and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol 1999; 28(4):717-722.
- (16) Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarg JM, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma: a 6 year follow up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near fatal attack of asthma. Am Rev Respir Dis 1992; 146(1):76-81.
- (17) Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ 2017; 357: j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909

- (18) González-Juanatey JR, Ricera J, Gabriel Sánchez R, Reviriego Almohalla B, Casimiro C. Efecto del tratamiento con AINE sobre la presión arterial en paciente hipertenso con riesgo cardiovascular elevado. *An Med Int* 2006; 23(9):420-427.
- (19) Galán Martínez L, Osorio Acevedo A, López Medina AI, Álvarez Collazo J, Álvarez JL. Acciones cardiovasculares del ibuprofeno. *Rev Cubana Invest Biomed* 2010; 29(3):331-338.
- (20) Yang Z, Wang H, Zheng Y, Zhang Y, Liu Y, Li C. Possible arrhythmogenic mechanism produced by ibuprofen. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(4):421-429.
- (21) Massó-González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62(6):1592-601.
- (22) Sostres C, Lanás A. Appropriate prescription, adherence and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med Clin* 2016; 146(6):267-272.
- (23) Bello AE, Grahn AY, Ball J, Kent JD, Holt RJ. One-year safety of ibuprofen/famotidine fixed combination versus ibuprofen alone: pooled analyses of two 24-week randomized, double-blind trials and a follow-on extension. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(3):407-420.
- (24) Laine L, Kivitz AJ, Bello A, Grahn A, Schiff M, Taha AS. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. Ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(3):379-386.
- (25) Bello AE, Kent JD, Holt RJ. Gastroprotective efficacy and safety of single-tablet ibuprofen/famotidine in older persons. *Phys Sportsmed* 2015; 43(3):193-199.
- (26) Lozano-Lanagrán M, Robles M, Lucena MI, Andrade R. Hepatotoxicity in 2011- advancing resolutely. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103(9):472-479.
- (27) Kutz Leoz M, Bolado Concejo F, Urman Fernández JM, Zozaya Urmeneta JM, Martínez Peñuela AM. Hepatitis colestásica por ibuprofeno. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34(9):660-661.
- (28) Álvarez Corredera M, Cervelo Fernández Y, Pérez Hernández B, González Hernández OJ. Detección de reacciones adversas a medicamentos metabolizados por el Citocromo P4502C9. *Rev Cub Farm* 2015; 49(1):38-46.
- (29) Andrés del Olmo B, Demelo-Rodríguez P, Muñoz delgado C, Sanz Sanz FJ. Meningitis aséptica recurrente inducida por ibuprofeno con buena respuesta a glucocorticoides sistémicos. *Med Clin* 2016; 146(3):140.
- (30) Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2011; 76(10):863-869.
- (31) Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Prospective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70(19):1672-1677.
- (32) Finsterer J, Brunner S. Ibuprofen-induced unilateral optic neuritis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2012; 70(10):829-830.
- (33) Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1061-1075.
- (34) Moretó Quintana A, Sierra Aisa C, Iruiñ Irulegui G, Martín Martitegui X, García-Ruiz J. Enfermedades de la hemostasia primaria. Púrpuras vasculares. Enfermedades de las plaquetas. *Medicine* 2016; 12(22):1267-1274.
- (35) Shiva Prasad BM, Vijaya M, Reddy SB, Patil SR, Kalburgi NB. The effect of ibuprofen on bleeding during periodontal surgery. *Indian J Dent Res* 2008; 19(1):22-5.



Hemangioma cavernoso retromamario. Una rara causa de consulta en una policlínica de mastología.


Cavernous retromamary hemangioma. A rare cause of consultation in a mastology clinic.

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.6>

Martín Varela ^a  <https://orcid.org/0000-0003-2376-2844>

Susana Reyes ^a  <https://orcid.org/0000-0001-8922-362X>

José Cabillón ^a  <https://orcid.org/0000-0002-8834-6465>

Fernando Simonet ^a  <https://orcid.org/0000-0002-9341-5189>

Elisa Núñez ^a  <https://orcid.org/0000-0003-0976-9329>

(a) Departamento de Cirugía del Servicio Médico Integral. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

En ocasiones concurren a la consulta de mastología pacientes con tumoraciones de la región mamaria, que no se originan en la glándula propiamente dicha. Presentamos el caso de una mujer joven con una tumoración de partes blandas en región mamaria derecha, indolora y de crecimiento lento. La tomografía ubicó la tumoración por debajo del pectoral mayor, con el que contacta pero no infiltra, de forma redondeada y límites circunscritos. La duda sobre la naturaleza de la lesión obligó a tomar una conducta resectiva, siendo la anatomía patológica consistente con un hemangioma cavernoso.

PALABRAS CLAVE: Hemangioma Cavernoso; Linfadenopatía; Neoplasias de la Mama.

ABSTRACT

Occasionally, patients with tumors of the mammary region, which do not originate in the gland itself, attend the mastology consultation. We present the case of a young woman with a painless and slowly growing soft tissue tumor in the right mammary region. Tomography located the tumor below the pectoralis major, with which it contacts but does not infiltrate, it had a rounded shape and circumscribed limits. The doubt about the nature of the lesion led towards a resective behavior, being the pathological anatomy consistent with a cavernous hemangioma.

KEY WORDS: Hemangioma, Cavernous; Lymphadenopathy; Breast Neoplasms.

Recibido para evaluación: Diciembre 2018

Aceptado para publicación: Abril 2019

Correspondencia: Av. Dr. Luis Alberto de Herrera 2275. C.P. 11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598) 24871016.

E-mail de contacto: martinvarelav@gmail.com

INTRODUCCIÓN

No es infrecuente observar en una consulta de mastología tumoraciones de la región torácica anterior que no corresponden a patología de la glándula mamaria propiamente dicha, pero que por su cercanía son interpretados inicialmente como nódulos mamarios y enviados al especialista en mastología. Dentro de los tumores no mamarios de la pared anterior del tórax destacan por su frecuencia los tumores de partes blandas, que pueden ser benignos o malignos. Los hemangiomas son un grupo de tumores de partes blandas de origen vascular, benignos, que pueden encontrarse en cualquier órgano. Son frecuentes en la infancia, siendo el tumor de partes blandas más común en pediatría (1). Se diferencian de las malformaciones arteriovenosas en que presentan proliferación de la célula endotelial e hiperplasia, siendo verdaderos tumores. Los hemangiomas se clasifican según el calibre del vaso sanguíneo que los origina, en cavernosos, venosos y capilares. Los Hemangiomas Cavernosos (HC) son los más frecuentes, y pueden hallarse de manera accidental en un 1,2% de las mastectomías (2). Si bien pueden darse en cualquier parte de la anatomía, su ubicación más frecuente es en la pared torácica, donde se encuentran el 7,1 al 22,1% del total (3).

Generalmente no dan síntomas hasta que por su tamaño se hacen palpables, visibles o generan un dolor leve. Ocasionalmente pueden sangrar. Muchas veces pasan desapercibidos por años hasta que son diagnosticados en un hallazgo imagenológico, como por ejemplo una mamografía de rutina (4).

El diagnóstico es clínico, imagenológico, y en última instancia anatomopatológico. Una ecografía doppler puede ver la abundante vascularización de la lesión. La tomografía computada valora la lesión y su topografía y descarta otras lesiones concomitantes, ya que en ocasiones pueden ser múltiples. Generalmente se presentan como masas no infiltrantes, de contornos delimitados, hipervascularizadas y con flebolitos en su interior (calcificaciones intravasculares). Esto último es



Figura 1. Marcado de la lesión en H2 de la mama derecha, hacia la periferia.

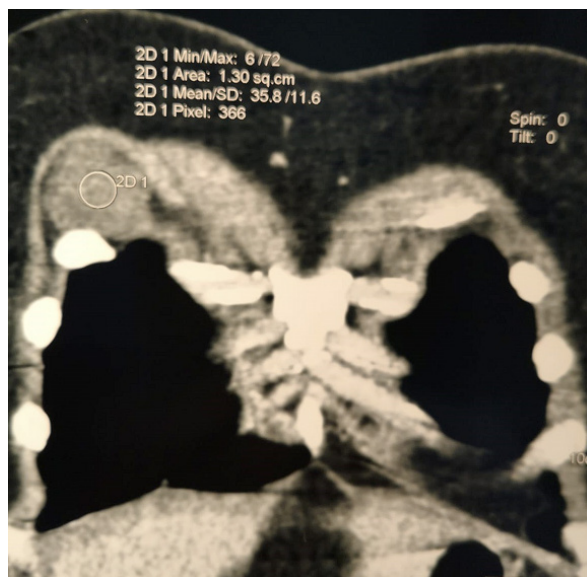


Figura 2. TC muestra lesión redondeada de bordes definidos por debajo del pectoral mayor.

característico, aunque no siempre están presentes (5). La resonancia magnética nuclear tiene una gran sensibilidad para el estudio de los tumores de partes blandas, su topografía y relación con órganos vecinos, por lo que muchas veces se obvia la tomografía y se solicita una resonancia

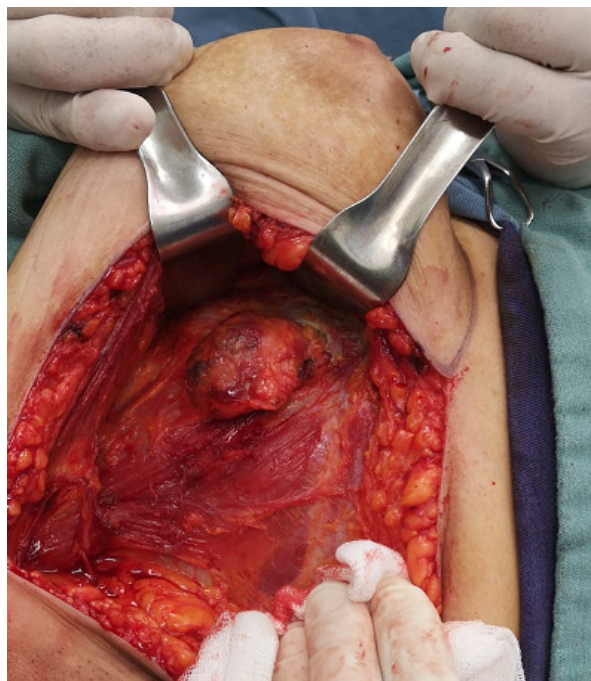


Figura 3. Cirugía, a través de un abordaje lateral axilar se reclinan ambos pectorales hasta llegar a la lesión.

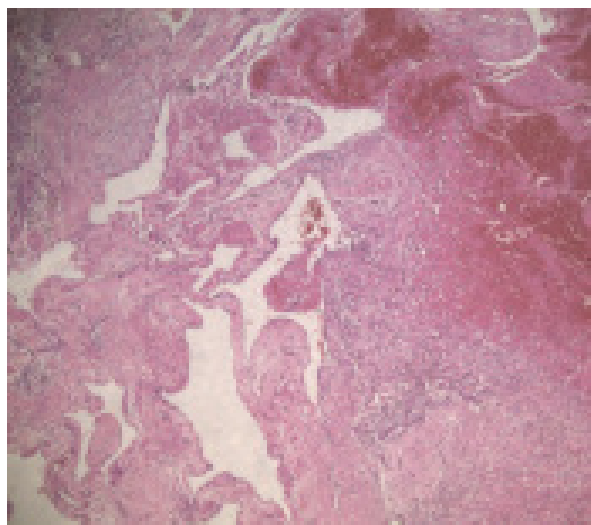


Figura 4. Anatomía patológica (HE) consistente con un hemangioma cavernoso sin atipías.

de inicio. La imagen típica de los hemangiomas cavernosos es la de una “esponja de sangre”, de bajo flujo sanguíneo, y con dilataciones sinusoidales (cavernosas) que le confieren aspecto pseudoquístico o septado. En las secuencias dinámicas tienen un realce temprano intenso y difuso dada su gran vascularización (6).

Frecuentemente lo que determina la conducta quirúrgica es la incertidumbre acerca de la naturaleza de la lesión de partes blandas, especialmente con el principal diagnóstico diferencial, el angiosarcoma. En caso de ya tener diagnóstico de hemangioma confirmado por biopsia con aguja gruesa, puede observarse periódicamente cada dos años, ya que el riesgo de malignización de la lesión es casi nulo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 30 años que consulta en la policlínica de mastología por tumoración de cara torácica anterior derecha, de crecimiento lento e indolora, en región mamaria hora 2, distal unos 8 cm del pezón, de unos 3 a 4 cm de diámetro aproximadamente (figura 1). Axila sin tumoraciones palpables. Se pide una mamografía, la cual es normal, y una tomografía computada de tórax (figura 2) que visualiza una lesión sólida por debajo de los músculos pectorales mayor y menor, homogénea, de forma ovalada y de intensidad de señal similar a la del tejido muscular, de tamaño pequeño 38 x 37 x 42 mm. Si bien contacta con los pectorales, no los infiltra.

Con diagnóstico de tumor de partes blandas de naturaleza no definida se decide la biopsia exéresis a fin de obtener un diagnóstico histológico.

Por causas estéticas se realiza una incisión lateralizada en la axila (figura 3), siguiendo el borde del pectoral mayor, y decolando el espacio interpectoral, resecando la lesión por entero. La misma es blanda, ricamente vascularizada y sangra con facilidad. Como hallazgo, dentro de la grasa axilar se encuentra otra lesión más pequeña, que durante la cirugía se interpreta como adenopatía y es enviada junto con el tumor primario a anatomía patológica. El informe de anatomía patológica es consistente con un hemangioma cavernoso en las dos piezas de resección, sin atipías citonucleares ni otros elementos de malignidad (figura 4).

Postoperatorio adecuado y sin complicaciones, alta a las 24 horas.

DISCUSIÓN

Los hemangiomas son tumores vasculares raros, benignos, y que pueden darse en cualquier parte del organismo. Su sintomatología se debe al crecimiento expansivo, ocasionando dolor, y en ocasiones pueden sangrar.

El desafío de estos pacientes es principalmente el diagnóstico de su naturaleza, ya que suelen presentarse como tumores de partes blandas, y su principal diagnóstico diferencial son los sarcomas. Cuando no es posible realizar un diagnóstico imagenológico certero o cuando la lesión es sintomática, está indicada la cirugía. En ese caso es imperativa la resección completa de la lesión, ya que la recidiva en caso contrario ronda el 18-61% (7).

Antes de la cirugía debe estudiarse con tomografía que incluya el tórax (sitio de diseminación metastásica más frecuente de los sarcomas). En ocasiones una Resonancia Magnética es útil para planificar la táctica quirúrgica. En esta topografía no se requiere una resección que incluya el compartimiento muscular respectivo, dado que el tumor no tiene carácter infiltrativo. De todos modos es necesario ir preparando a la cirugía para realizar una resección radical, pasando por márgenes libres de tumor.

En el caso de nuestra paciente se encontraron dos tumores cercanos, uno interpectoral y otro en el espesor de la grasa axilar. Si bien el HC interpectoral era palpable, el HC axilar (más pequeño) fue un hallazgo intraoperatorio. Los hemangiomas de partes blandas múltiples son excepcionales, pero el hallazgo de más de uno es un elemento a tener en cuenta (2).


REFERENCIAS

- (1) George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014; 18(Suppl 1):S117-S120. doi: 10.4103/0973-029x.141321
- (2) Dávila-Zablah YJ, Garza-García NL, Garza-Montemayor ML. Presentación inusual de un hemangioma cavernoso de mama. *An Radiol México* 2015; 14:209-214.
- (3) Nakagawa T, Watanabe H, Nakazato K, Masuda D, Ogura G, Masuda R, et al. Periodic appearance and disappearance of a chest wall (serratus anterior development) cavernous hemangioma that was finally resected in a child. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61(8):469-472. doi: 10.1007/S11748-012-0143
- (4) Borges da Silva B, Gomes Pires C, De Deus Pereira-Filho J, Ribeiro dos Santos A, Lopes-Costa P. Cavernous Hemangioma in the Axillary Region Mimicking Malignant Neoplasia. *South Med* 2008; 101(10):1051-1053. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31818318a4
- (5) Melman L, Johnson FE. Intramuscular cavernous hemangioma. *Am J Sur* 2008; 195:816-817. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.08.064>
- (6) Vilanova JC, Barceló J, Smirniotopoulos JG, Pérez-Andrés R, Villalón M, Miró J, et al. Hemangioma from Head to Toe: MR Imaging with Pathologic Correlation. *Radio Graphics* 2004; 24:367-385. <https://doi.org/10.1148/rg.242035079>
- (7) Snyder J, Mendeszoon M, Sanders E. Excision of an intramuscular hemangioma within the anterior muscle compartment of the leg in a thirteen-year-old female: A case report. *Clin Case Rep Rev* 2017; 3(10):1-4. doi: 10.15761/CCRR.1000372



Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato

Oral mucositis as a result of the use of Methotrexate

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.7>

María Inés Araújo ^a  <https://orcid.org/0000-0002-1215-4512>

Paola Piastra ^a  <https://orcid.org/0000-0002-7182-0183>

Cecilia Colina ^b  <https://orcid.org/0000-0002-2684-3482>

(a) Servicio Odontológico - CAZ N°1 Base Aérea Boizo Lanza, SSFAU. Montevideo. Uruguay.

(b) Servicio Odontológico - CAU Batallón Cnel. V. Alegre de Ing. de Cbte. N°4. Maldonado. Uruguay.

RESUMEN

El Metotrexato es un antimetabolito del ácido fólico y agente inmunosupresor. Inhibiendo la síntesis del ácido fólico, reduce la proliferación celular. Se ha usado para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, o formando parte de la quimioterapia contra varios tipos de cáncer. Su uso puede producir una gran variedad de efectos adversos, entre los que se encuentra la Mucositis Oral. Ésta constituye una pérdida de la integridad de la mucosa, representando así una puerta de entrada para microorganismos de la microflora bucal, predisponiendo a los pacientes a la infección, sobre todo durante períodos de neutropenia. Describimos dos casos clínicos: el primero es de una paciente con diagnóstico de artrosis reumatoidea de 40 años de evolución, medicada con Metotrexato, con varias lesiones orales, a la que se remitió al médico de cabecera con un diagnóstico presuntivo de mucositis por Metotrexato y a los 20 días de suspendido el fármaco, la evolución fue favorable. El segundo caso clínico es de una paciente con diagnóstico de artritis reumatoidea de 12 años de evolución con lesiones ulcerativas a nivel oral, y un diagnóstico presuntivo de mucositis por Metotrexato. Se la remitió a su médico tratante y al suspender el fármaco, la evolución fue favorable en los controles sucesivos. Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Los más significativos son: la lidocaína,

enjuagues con clorhexidina, manzanilla, crioterapia, corticosteroides, láser y vitamina E.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades Autoinmunes; Esomatitis; Infección; Metotrexato; Mucositis; Úlcera.

ABSTRACT

Methotrexate is a folic acid antimetabolite and an immunosuppressive agent. The folic acid synthesis inhibition reduces cell proliferation. It has been used to treat autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, or as part of chemotherapy against several types of cancer. Its use can produce a wide variety of adverse effects, among which we find Oral Mucositis. This constitutes a loss of the integrity of the mucosa, thus representing a gateway for microorganisms of the oral microflora, predisposing patients to infection, especially during periods of neutropenia. We describe two clinical cases: The first, is a female patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis of 40 years of evolution. She was medicated with Methotrexate, showing several oral lesions and was referred to the family doctor with a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis. Twenty days after the drug was suspended, the evolution was favorable. The second clinical case is a female patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis of 12 years of evolution, with oral ulcerative lesions, and a presumptive diagnosis of Methotrexate mucositis. She was referred

Recibido para evaluación: Marzo 2018

Aceptado para publicación: Noviembre 2018

Correspondencia: Ruta Interbalnearia Km. 114.500. Maldonado, Uruguay. Tel.: (+598) 42559390.

E-mail de contacto: mainesaraujo@gmail.com

red to her treating doctor and upon suspending the drug, the evolution was favorable in later controls. In order to treat and prevent mucositis, a wide variety of treatments have been used, most of them with conflicting results. The most significant are: lidocaine, rinses with chlorhexidine, chamomile, cryotherapy, corticosteroids, laser and vitamin E.

KEY WORDS: Autoimmune Diseases; Stomatitis; Infection; Methotrexate; Mucositis; Ulcer.

INTRODUCCIÓN

El Metotrexato (MTX) es un antimetabolito del ácido fólico y agente inmunosupresor. Es un análogo del ácido fólico e inhibe su síntesis. El ácido fólico es esencial para la síntesis de ADN, por lo que reduce la proliferación celular (1). Se ha usado para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, psoriasis, o formando parte de la quimioterapia contra el cáncer de pulmón y de mama, linfomas o tumores de células escamosas. Puede producir una gran variedad de efectos secundarios: náuseas, vómitos, mucositis ulcerativa, faringitis, hepatitis y neumonitis. En altas dosis, puede producir toxicidad en la médula ósea y dar como resultado una pancitopenia. Tanto la mucositis como la toxicidad en la médula ósea son dosis dependiente y se deben al efecto inhibitorio del MTX sobre la síntesis de folato, así como en las reacciones de transmetilación y síntesis de purina, que afectan principalmente a la replicación celular en la mucosa y en las células madre (2).

La Mucositis, es una lesión inflamatoria de la mucosa del tracto gastrointestinal, y es una complicación frecuente de la quimioterapia, como resultado del daño a las células epiteliales. Estas lesiones presentan eritema, ulceración, pseudomembranas, dolor y sangrado, e involucran a todo el tracto gastrointestinal. La Mucositis Oral, constituye una pérdida de la integridad de la mucosa, representando así una puerta de entrada para microorganismos de la microflora bucal, predisponiendo a los pacientes a la infección, sobre todo durante períodos de

neutropenia (3). La Mucositis Oral se observa en el 14% de los pacientes a los que se le administran MTX, abarcando un amplio espectro histopatológico, desde úlceras no específicas hasta reacciones liquenoides por trastornos linfoproliferativos del virus Epstein Barr (4).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 64 años de edad, derivada por odontólogo tratante a la Cátedra de Patología y Semiología Bucomaxilar y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República (UDELAR) para valoración por lesiones bucales persistentes. Las mismas fueron notadas por la paciente hacía aproximadamente 2 meses. Se presentaban a nivel de encía, bilaterales, dolorosas por momentos, de tipo ampollares. Fue tratada por aftas, indicándosele buches con malva y enjuague bucal. Dos semanas más tarde, apareció una lesión en la mucosa labial inferior, sangrante, sintomática (dolor, ardor), que aumentó de tamaño. La paciente se colocó Oroflogol®, 3 veces al día, y manteca de cacao, sintiendo alivio por pocas horas.

Como antecedentes médicos, a la paciente se le había diagnosticado artrosis reumatoidea hacía 40 años. Se encontraba bajo tratamiento con Metotrexato, calcio, vitaminas, ácido fólico y Omeprazol®. En el examen clínico regional, se presentaron adenomegalias dolorosas de aproximadamente 1 cm de diámetro, bilaterales, en las cadenas submandibular y yugulocarotídea.

Al examen intraoral, la paciente presentaba una desdentación total de maxilar superior y parcialmente en el inferior. Se observaron lesiones de tipo erosivas, muy sangrantes, sintomáticas, a nivel de mucosa bucal retrocomisural derecha y de labio inferior (figura 1).

El diagnóstico presuntivo fue de mucositis por consumo de Metotrexato, y fue derivada a su médico de cabecera para valoración.



Figura 1. Lesiones erosivas observadas en el examen clínico en zonas retrocomisurales derecha e izquierda y mucosa de labio inferior.



Figura 2. Control a los 20 días, luego de suspendido el MTX.

A los 20 días concurre a control, con una evolución favorable. Se había suspendido el consumo de MTX. No se observaron lesiones erosivas ni ampollares intraorales. Únicamente se observó una erosión de 1 cm de diámetro en bermellón de labio inferior (figura 2).

Caso 2

Paciente de sexo femenino, de 54 años de edad, derivada por odontólogo tratante a la Cátedra de Patología y Semiología Bucomaxilar y Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la UDELAR para valoración por lesiones en mucosa bucal. La paciente las había percibido hacía aproximadamente 2 meses porque le ardía, sobre todo cuando no tomaba líquidos y se le reseca la mucosa. No le permitían la alimentación sólida. Inicialmente había

consultado con el médico de guardia de una institución médica, el cual le indicó la aplicación de gel (no recuerda cual), Xylo Efa®, y tratamiento antibiótico (amoxicilina).

En el interrogatorio sobre los antecedentes médicos generales, la paciente relata haber sido diagnosticada con artritis reumatoidea hace 12 años, e hipertensión con episodios de angina de pecho. Se le realizó histerectomía (por fibromas) en el 2006. Consume Eboquin® (hidroxicloroquina), MTX, Simultán® y Cardioaspirina®.

Al examen clínico regional no se destacaron particularidades. En la zona motivo de consulta se observaron lesiones ampollares rodeadas de zonas eritematosas, cubiertas por una pseudomembrana amarillenta que se desprende al contacto. Se presentaban de forma bilateral, en mucosa yugal. La



Figura 3. Lesiones en mucosa yugal derecha e izquierda y en encía lingual inferior, observadas en el momento de la consulta inicial.

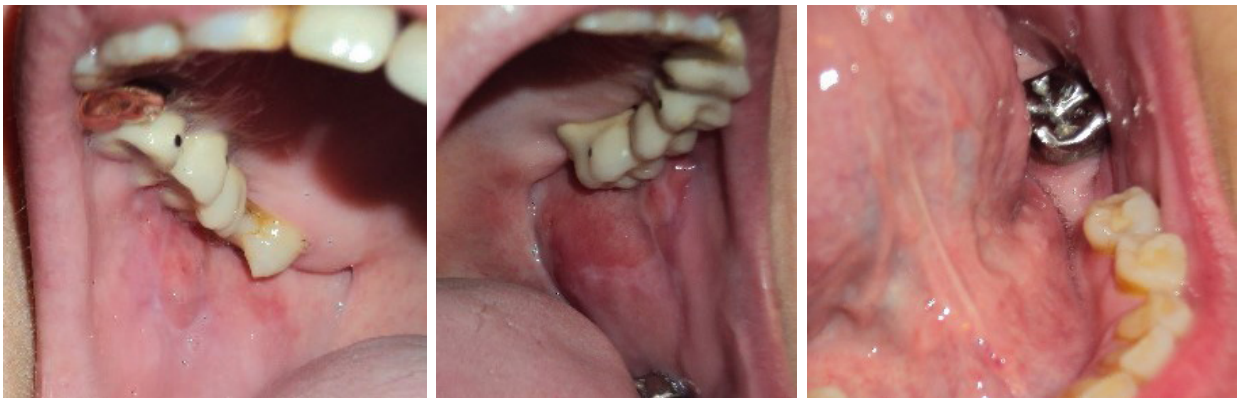


Figura 4. Buena evolución de las lesiones a los 20 días, sin administración de MTX.

lesión del lado izquierdo se extendía hasta paladar blando. Los límites eran definidos, de forma irregular, de aproximadamente 4 cm de largo, superficie lisa, sensible a la palpación (figura 3).

El diagnóstico presuntivo fue mucositis por consumo de MTX. Se indicó consulta con médico tratante, quien le suspendió la medicación, observándose una buena evolución en los controles sucesivos (figura 4).

DISCUSIÓN

Existen fundamentalmente dos tipos de mucositis: eritematosa y ulcerativa. La eritematosa aparece a los cinco o seis días después de la administración del MTX, aunque en algunos casos puede aparecer antes (tres días). La ulcerosa es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento anti-neoplásico. La clasificación de los diferentes grados de mucositis puede observarse en la figura 5. Los

pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, diarrea, etc. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de infecciones (principalmente por el virus del herpes simple o por *Candida Albicans*), de mayor riesgo en enfermos con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente (5). La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento con MTX. Los factores de mayor riesgo son: una cavidad oral mal cuidada, caries, restauraciones en mal estado y prótesis desadaptadas que deberán ser solucionados antes del inicio de la terapia. En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo

GRADO	SÍNTOMAS
0	Ninguno
1	Eritema
2	Eritema, úlceras. Puede comer sólidos.
3	Eritema, úlceras, edema. Solo admite líquidos.
4	Requiere soporte enteral o parenteral

Figura 5. Clasificación de la mucositis según la OMS.

ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo, una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.

La higiene oral rutinaria y sistemática es extremadamente importante para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento con MTX (6).

El paciente debe mantener una correcta higiene bucal con cepillado diario de los dientes, lengua y encías, después de las comidas y al acostarse utilizando un dentífrico no irritante, un cepillo suave e hilo dental para la limpieza interdental. Se utilizarán preferentemente: solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar aquellos que contienen alcohol, ya que resecan la mucosa. Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca, y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico al 0,5% (si no hay metal) o detergentes limpiadores. Los labios deben conservarse perfectamente hidratados con cremas labiales (de cacao), soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Evitar la utilización de vaselina o glicerina, por los efectos deshidratantes que producen sobre el tejido labial.

En el paciente con mucositis ya instaurada las medidas a seguir son:

1. Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 horas.
2. En mucosa ulcerada evitar el uso de agua oxigenada que impediría la granulación del tejido y su curación.
3. No utilizar productos que contengan alcohol, glicerina o limón, ni dentífricos de acción abrasiva.
4. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes.

5. Procurar la ingestión de una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos.

6. Abstenerse de irritantes como alcohol y tabaco.

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos.

A continuación, se describen los más significativos:

a. Lidocaína

Es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología. Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos. También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas). Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias.

b. Clorhexidina

Es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano; es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre *Cándida*). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día. Hay ensayos clínicos publicados con conclusiones dispares sobre el uso de enjuagues de clorhexidina para reducir la incidencia y severidad de la mucositis y la colonización oral en pacientes que reciben radioterapia, quimioterapia y pacientes trasplantados de

médula ósea. Diversos ensayos clínicos, controlados con placebo, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente en pacientes que reciben quimioterapia intensiva y/o radioterapia, reducen significativamente la incidencia y severidad de la mucositis y la carga microbiana (8).

c. Manzanilla

Especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas, se utiliza en la inflamación bucal, irritación de garganta y mucosas (9).

d. Crioterapia

Consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada (6).

e. Corticosteroides

Son hormonas segregadas por el córtex adrenal o análogos sintéticos de éstas. Tienen diferentes actividades farmacológicas debido a su mecanismo de acción. En el caso de la mucositis, disminuyen la reacción inflamatoria que se produce en esta patología, probablemente por una inhibición de la producción de leucotrienos y prostaglandinas. No existen estudios controlados con placebo de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia, pero está descrito su uso para esta indicación, aunque no hay estudios concluyentes de su eficacia. Los regímenes terapéuticos tópicos más comunes con glucocorticoides incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucinonida, betametasona y flumetasona. En el caso de lesiones refractarias a diferentes tratamientos o de más larga duración son más eficaces los glucocorticoides de potencia muy alta, como la pomada de clobetasol al 0,05%. Algunos casos más severos pueden requerir el uso de corticosteroides

por vía sistémica como la prednisona con el siguiente régimen terapéutico: 60 mg dos dosis, disminuyendo cada dos dosis a 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg/6 hs. El tiempo de utilización de los corticosteroides se recomienda que sea inferior a tres semanas para evitar la supresión del eje hipotálamo hipofisario (7,8).

f. Láser

Las radiaciones láser de baja potencia, aceleran la regeneración celular de los fibroblastos, promueven la angiogénesis, disminuyen la inflamación, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral. Existen varios estudios, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea. Es una técnica atraumática y de bajo costo (7-9).

g. Vitamina E

Es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200-400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria a tratamiento quimioterápico (8).

CONCLUSIONES

El uso prolongado del MTX puede generar lesiones inflamatorias en la cavidad bucal, que suelen motivar la consulta del paciente por dolor e incomodidad. El odontólogo tratante deberá estar alerta al diagnóstico clínico de las mismas, para instaurar rápidamente terapias que disminuyan la sintomatología y la aparición de complicaciones. El control del dolor, infección y el mantenimiento de la higiene oral son esenciales. Es fundamental conocer la historia médica del paciente, que nos permitirá el diagnóstico diferencial y la aplicación de medidas preventivas tempranas.




REFERENCIAS

- (1) Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingival of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J* 2015; 60(3):408-11. doi: 10.1111/adj.12235
- (2) Knoll K, Anzengruber F, Cozzio A, French L, Murer C, Navarini A. Mucocutaneous Ulcerations an Pancytopenia due to Methotrexate Overdose. *Case Rep Dermatol* 2016; 8(3):287-293. doi: 10.1159/000446692
- (3) Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(6):347-52. doi: 10.1038/sj.bmT.1705590
- (4) Katsoulas N, Chrysomali E, Piperi E, Levidou G, Sklavounou-Andrikopoulou A. Atypical methotrexate ulcerative stomatitis with features of lymphoproliferative like disorder: Report of a rare cirpofloxacin-induced case and review of the literature. *J Clin Exp Dent* 2016; 8(5):e629-33. doi: 10.4317/jced.52909
- (5) Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Churchill Livingstone, 2008. 2592 p.
- (6) Ruiz G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y Prevención de la mucositis Oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile* 2011; 139(3):373-381. doi: 10.4067/S0034-98872011000300015
- (7) Gautam A, Fernandes D, Vidyasagar M, Maiya A, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B* 2015; 144:51-6. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2015.01.011
- (8) Carneiro-Neto JN, de-Menezes JD, Moura LB, Massucato EM, de-Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017; 22 (1):e15-e 23. doi: 10.4317/medoral.21314
- (9) Lalla R, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe D, et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2014; 120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592



Arteritis de células gigantes

Giant cell arteritis

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.8>

Liliana Daveri ^a  <https://orcid.org/0000-0003-0925-6099>

María Cardozo ^b  <https://orcid.org/0000-0002-1136-3152>

(a) Batallón "Cap. Manuel Artigas" de Infantería Mecanizado N° 6. San José. Uruguay.

(b) Batallón "Rincón" de Infantería Mecanizado N° 9. Río Negro. Uruguay.

RESUMEN

La arteritis de células gigantes es una vasculitis crónica que afecta a medianos y grandes vasos, con predilección por la arteria temporal. Se invocan factores ambientales que actuarían en individuos susceptibles. Es la vasculitis más frecuente en el adulto mayor.

Tiene un amplio espectro clínico de manifestaciones, por lo que hay que tener un alto grado de sospecha, ya que, dependiendo de un diagnóstico precoz, se puede instaurar rápidamente el tratamiento y minimizar así el riesgo de complicaciones. El tratamiento debe iniciarse frente a la sospecha clínica, sin esperar a los métodos paraclínicos confirmatorios. Los glucocorticoides siguen siendo el tratamiento de primera línea dado su rápido alivio de los síntomas y normalización de los parámetros inflamatorios, logrando disminuir la mortalidad. La utilización de otros inmunosupresores no ha demostrado resultados categóricos favorables. Los agentes biológicos están indicados en casos seleccionados ante el fracaso terapéutico de los glucocorticoides, aunque aún continúan en estudio. Se presenta el caso clínico de un paciente con este diagnóstico, el que presentó como complicación un accidente cerebrovascular en el territorio de la arteria vertebrobasilar,

se inició de forma precoz tratamiento con glucocorticoides vía oral, presentando una buena respuesta y evolución favorable, sin complicaciones posteriores.

PALABRAS CLAVE: Arteritis; Arteritis de Células Gigantes; Polimialgia Reumática; Vasculitis.

ABSTRACT

Giant cell arteritis is a chronic vasculitis that affects medium and large vessels, with a predilection for the temporal artery. Environmental factors that would act on susceptible individuals are invoked. It is the most frequent vasculitis in the elderly. It has a wide clinical spectrum of manifestations, so there should be a high degree of suspicion, since, depending on an early diagnosis, treatment can be rapidly decided and, in this way, minimize the risk of complications. Treatment should be started when facing clinical suspicion, without waiting for confirmatory paraclinical methods. Glucocorticoids remain the first-line treatment, given their rapid symptoms relief and normalization of inflammatory parameters, achieving the reduction of mortality. The use of other immunosuppressants has not shown favorable categorical results. Biolo-

Recibido para evaluación: Febrero 2018

Aceptado para publicación: Julio 2018

Correspondencia: Av. Carlos Larriera y Ruta 3. San José. Uruguay. Tel.: (+598) 43422156.

E-mail de contacto: md.ldaveri@gmail.com



gical agents are indicated in selected cases due to the therapeutic failure of glucocorticoids, although they are still under study. We present the case of a patient with this diagnosis, who presented as a complication, a cerebrovascular accident in the area of the vertebrobasilar artery, the oral glucocorticoid treatment was started early, and the patient presented a good response and favorable evolution, without later complications.

KEY WORDS: Arteritis; Giant Cell Arteritis; Polymyalgia Rheumatica; Vasculitis.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de células gigantes (ACG), también conocida como arteritis de la temporal o arteritis de Horton, es una vasculitis granulomatosa crónica e idiopática con tropismo para los grandes y medianos vasos, particularmente las arterias carótidas y vertebrales. Los estudios epidemiológicos informan una incidencia anual estimada de ACG que varía de 1,1 a 32,8 casos por 100.000 individuos mayores de 50 años; la incidencia varía según la ubicación geográfica. Si bien la etiología es desconocida, se han postulado factores ambientales que actuarían sobre un individuo susceptible genéticamente. Los estudios epidemiológicos informan diferencias en la incidencia de ACG entre los grupos étnicos, un alto riesgo en mayores de 50 años de edad y un predominio femenino. Un componente genético en la patogénesis de la ACG está respaldado por observaciones de agrupación familiar esporádica de los miembros afectados, junto con el predominio de la enfermedad en la raza blanca (1).

Se ha demostrado una asociación entre ACG y variantes genéticas en la región mayor del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En cuanto a la patogenia, se propone que un antígeno sería reconocido en la adventicia de las arterias por los linfocitos T, los cuales atraviesan la pared del vaso a través de la vasa vasorum. Los linfocitos T CD4 se diferencian a células colaboradoras de tipo 1, se produce interferón gamma (INF- γ) y disminución de células

colaboradoras tipo 2 que producen interleuquina 4. Esto da lugar a expresión de moléculas de adhesión y quimioquinas con mayor reclutamiento de leucocitos, lo cual lleva a hiperplasia de la íntima, fibrosis y fenómenos protrombóticos e isquemia. Por último fenómenos de angiogénesis. Investigadores del Hospital de Clínicas de Barcelona descubrieron que valores elevados de interleuquina 6 se asocian con menos complicaciones isquémicas, dado que se trata de un potente estimulador de angiogénesis. Esto proporciona la justificación para el direccionamiento terapéutico de la ruta de señalización de IL-6 (2).

El espectro clínico de manifestaciones de la ACG es amplio, siendo la cefalea de instalación brusca o de características diferentes a las habituales el síntoma más común (presente en el 80% de los casos). Suele ser temporal o parietotemporal, y puede asociarse con hiperalgesia del cuero cabelludo. La palpación de las arterias temporales suele ser dolorosa, además de encontrarse engrosada y tortuosas en su trayecto. Puede verse claudicación mandibular.

La mayoría de los pacientes presentan astenia, adinamia, anorexia y adelgazamiento. La fiebre suele estar en la mitad de los casos. A veces como síndrome febril prolongado. La ceguera suele presentarse en el 5-15% de los casos y es secundaria a neuritis óptica isquémica anterior, y en menor medida por oclusión la arteria central de la retina. En la mitad de los casos va precedida de amaurosis fugaz, importante a tener en cuenta para inicio de un tratamiento precoz y prevenir la ceguera irreversible. Un 10% tiene manifestaciones cerebrales vasculares, siendo el accidente cerebro vascular la manifestación más frecuente. También suele observarse disfunción audio-vestibular. Más raramente se ha descrito cardiopatía isquémica por lesión coronaria, claudicación intermitente de extremidades o necrosis de la lengua por oclusión de arteria lingual. Hasta un 20% puede desarrollar aneurisma, sobre todo de la aorta torácica. La polimialgia reumática puede asociarse hasta en un 40% de los pacientes. La clasificación de la enfermedad ACG se basa en los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1990. En particular,

uno de los cinco criterios para la clasificación de la enfermedad es la presencia de una biopsia de la arteria temporal anormal (BAT), que todavía se considera el estándar de oro para el diagnóstico de ACG (3).

Los criterios de clasificación son:

- Edad de comienzo mayor o igual a 50 años.
- Dolor de cabeza de nuevo comienzo o nuevo tipo de localización.
- Anormalidad de la arteria temporal, sensibilidad a la palpación o disminución del pulso no relacionada con arterioesclerosis de arterias cervicales.
- Velocidad de eritrosedimentación (VES) mayor o igual a 50 mm en la 1ª hora.
- Biopsia anormal de arteria temporal.

Deben cumplir al menos 3 criterios, teniendo una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. La BAT, si bien es el método que permite la confirmación histopatológica por su alta especificidad (100%), dada su baja sensibilidad (40%), su negatividad no excluye el diagnóstico. La lesión es segmentaria, por tanto la biopsia debe realizarse de al menos 2 cm y del lado de mayor sintomatología. Si el resultado es negativo, está discutida la realización de una segunda biopsia del lado contralateral, recordando que se trata de un método invasivo (4).

La VES suele estar elevada en el 95% de los casos, cercana a 100 mm en la primer hora, pero valores menores a 50 mm en la primer hora, no excluyen el diagnóstico. Es útil para valorar respuesta al tratamiento. También puede elevarse la proteína C reactiva. Estos parámetros se usan comúnmente para determinar la actividad continua en pacientes con ACG pero, por sí solos, son insuficientes para determinar la presencia de inflamación vascular en curso. En cuanto a las técnicas de imagen, se ha propuesto la ecografía con doppler color de la arteria temporal como una técnica no invasiva. El doppler de alta frecuencia permite valorar el flujo y la estructura vascular de los pequeños vasos como la arteria temporal superficial y la arteria oftálmica. La sensibilidad es baja (40-50%). La presencia de un halo hipoeoico en la arteria temporal puede observarse en enfer-

medad activa, y puede resolverse en tan solo 2 días después del inicio de glucocorticoide. La tomografía computarizada o resonancia nuclear magnética (RNM), no son aplicables a arterias de mediano y pequeño calibre, dejándose como métodos de elección cuando se sospecha compromiso de la aorta. La tomografía por emisión de positrones (PET), se ha evaluado como una herramienta para el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la enfermedad, y se puede utilizar para detectar la respuesta terapéutica temprana (3). La visualización por PET permite ver el aumento de la captación de glucosa marcada en las paredes inflamadas de los vasos afectados. Esta técnica muestra que el compromiso inflamatorio de la aorta y subclavia puede estar presente hasta en 50 a 80 % de los pacientes (5).

La RNM, combinada con PET también puede ser una herramienta útil para la evaluación de la extensión de la enfermedad y la actividad de la enfermedad. De todas formas, la utilidad de la PET está limitada por su disponibilidad y costo; por lo tanto, no se recomienda para el monitoreo de rutina (6).

En cuanto al tratamiento, debe iniciarse precozmente, dado que puede prevenir la ceguera. Los glucocorticoides (GC) siguen siendo el tratamiento de primera línea por su capacidad para conseguir un rápido alivio de los síntomas tanto neurológicos como sistémicos y disminuir la mortalidad en las vasculitis. Recientemente, un estudio prospectivo y longitudinal de 40 pacientes con ACG comprobada por biopsia confirmó signos de mejoría en pacientes con inflamación de grandes vasos después del tratamiento con glucocorticoides (disminución del número de segmentos afectados y disminución del grosor de la pared) después de una mediana de seguimiento de 13,5 meses. Casi todas las series coinciden asimismo, en que las complicaciones visuales suelen ocurrir con anterioridad al tratamiento con GC.

Se realizará intravenoso en casos de pérdida de visión permanente o fugaz, así como otras manifestaciones neurológicas. No existe protocolo estandarizado. La dosis habitual es de 40 a 60 mg día vía oral, de preferencia en la mañana para respetar



el ritmo circadiano. Una vez que el paciente se encuentre asintomático, y haya descenso de reactante de fase aguda, se debe comenzar el descenso gradual. En cuanto al uso de inmunosupresores, es controvertido. El Metotrexato (MTX) se ha evaluado en pacientes con ACG en tres ensayos clínicos aleatorizados, que informan reducciones en las recaídas observadas al inicio, aunque las mismas fueron frecuentes en la evolución. Asimismo, algunos de ellos demostraron una disminución a la exposición global a glucocorticoides. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, ensayo de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con ACG, demostró una eficacia clínica superior y un efecto ahorrador de glucocorticoides en pacientes con ACG. Hasta la fecha, aún continúan las controversias respecto a este fármaco, por lo que se recomienda reservar el tratamiento con MTX para aquellos pacientes en que se requiere una rápida reducción del uso de GC. Se han informado mejoras en las manifestaciones clínicas y la supervivencia libre de recaída en pequeños estudios y series de casos que evalúan tocilizumab (TCZ), un antagonista alfa del receptor IL-6, en pacientes con ACG. El TCZ se encuentra cada vez más disponible para los pacientes con ACG, lo cual marca un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad. Dado que la morbilidad aumenta por las complicaciones isquémicas, se ha mostrado que la utilización de ácido acetilsalicílico (AAS) reduce la mortalidad cardiovascular y la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Se recomienda desde el inicio del tratamiento a dosis de 100 mg día. Se deberá realizar profilaxis de osteoporosis dado el uso prolongado y a altas dosis de GC. En cuanto al pronóstico, a corto plazo está signado por la presencia de complicaciones oculares siendo la neuropatía óptica isquémica causa de ceguera irreversible. La otra complicación temida es la presencia de accidentes cerebro vasculares. A largo plazo, el pronóstico se relaciona con la rotura de aneurismas aórticos torácicos o abdominales. Los pacientes con ACG tienen 17 veces más probabilidades de desa-

rollar aneurismas de la aorta torácica en cotejo con sus comparadores por edad/sexo, y la aparición de esta complicación se asocia con un aumento significativo de la mortalidad, asimismo algunos estudios muestran que pacientes que desarrollan aneurismas tienen más riesgo de disección (3-6).

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 77 años de edad, procedente de San José, jubilado, con antecedentes personales de fumador e hipertensión arterial (HTA). Consulta por cefalea bitemporal de 15 días de evolución, de aparición brusca, sin mediar traumatismo ni otra causa desencadenante, persistente, de moderada intensidad, sin irradiaciones, que cede con analgésicos comunes, sin componente nocturno, ni elementos sugestivos de hipertensión endocraneana (HTE), ni síndrome focal neurológico. Concomitantemente, nota tumefacción de arterias temporales, así como hipersensibilidad en el cuero cabelludo. En la evolución agrega trastornos visuales (déficit campimétrico) sin amaurosis fugaz, ni diplopía. Niega claudicación temporomandibular. No presentó trastorno deglutorio ni vértigo. Niega artralgias, mialgias, dolor o rigidez en cintura escapular o pelviana. Desde el inicio refiere cuadro de repercusión general dado por astenia, adinamia y adelgazamiento de 4 kg. Todos estos síntomas se presentaron en apirexia.

El mes previo al inicio de los síntomas recibió antibióticos por otitis media no supurada, con buena evolución. No presentó alteraciones del tránsito digestivo y urinario.

Al examen físico, paciente lúcido, eupneico, en apirexia, con un regular estado general. Bien hidratado y perfundido. Hipocoloración de piel y mucosas, sin lesiones hemoragíparas. No lesiones en las fanelas. El examen de bucofaringe, cuello, linfoganglionar, pleuropulmonar y abdominal fue normal.

A nivel cardiovascular, ritmo regular de 72 cpm, sin soplos, normotenso. Se destaca el aspecto de arterias temporales que impresionaban tortuosas, con dolor y tumefacción a la palpación bilateral y con

una disminución del pulso. El resto de los pulsos estaban presentes y eran simétricos.

En el examen neurológico se constató una cuadrantopsia homónima derecha. El resto de las funciones de alta integración, sector espinal y meníngeo era normal.

En la paraclínica se encontró una elevación de reactivantes de fase aguda, VES de 159 mm en la primera hora, y proteína C reactiva (PCR) de 114,8 mg/l. Presenta además una anemia leve (hemoglobina de 9,9 g/dl), normocítica (VCM 85fl), normocromica (CHCM 32 g/dl) y trombocitosis de 498.00 k/ul. Estos últimos elementos suelen acompañar a los procesos inflamatorios crónicos.

La ultrasonografía doppler (US) de arterias temporales evidenció arterias permeables, sin engrosamientos parietales, estenosis ni turbulencias en el flujo, con velocidades de flujo normal, las carótidas externas eran normales.

DISCUSIÓN

Se trata de un paciente que consulta por una cefalea de reciente instalación, persistente, bitemporal, sin componente nocturno, que cede con analgésicos comunes y sin elementos de hipertensión endocraneana. Agrega déficit sensorial visual en hemicampo derecho.

Al examen físico se destaca la presencia de arterias temporales tumefactas, tortuosas y dolorosas a la palpación, con disminución del pulso. Se constata una cuadrantopsia homónima, lo que implica una lesión de la vía óptica retroquiasmática, representando uno de los pilares en el diagnóstico topográfico. Esta sintomatología se acompaña de síndrome de repercusión general y anemia clínica.

Por lo tanto, se trata de un paciente de 77 años, que instala una cefalea con las características mencionadas, acompañada de hipersensibilidad en cuero cabelludo y arterias temporales tumefactas y dolorosas con disminución del pulso. Estos hallazgos clínicos sugieren el diagnóstico de arteritis de la temporal, también conocida como arteritis de células gigantes (ACG) ya que cumple con 4 de los

5 criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología para ACG.

Como complicaciones destacamos que este paciente instaló luego del inicio de la cefalea en forma brusca un síndrome focal neurológico deficitario, sensorial visual, que sugiere el diagnóstico de accidente cerebro vascular (ACV), de naturaleza probablemente isquémica, correspondiente al territorio de la arteria vertebrobasilar, que se confirma por la TAC de cráneo al evidenciar un área hipodensa parasagital izquierda cortico subcortical con leve efecto de masa compatible con lesión isquémica aguda en el territorio superficial cerebral posterior. Con respecto a la etiología de este ACV, cabe la discusión de que aunque se trata de un paciente con factores de riesgo cardiovascular, en el contexto de una ACG, el ictus es la manifestación neurológica más frecuente y principalmente en el territorio vertebrobasilar.

Respecto a los diagnósticos diferenciales, empero no es frecuente la presentación de la ACG como manifestación de un síndrome paraneoplásico (SPN), la edad del paciente sumado a la anemia y repercusión general, nos obligan a descartarlo. A tales efectos, se le practicó una TAC de tórax, abdomen y pelvis, que no evidenció la presencia de neoplasia en ninguno de los sectores explorados. Se realizó un proteinograma electroforético, que mostró una leve hipogammaglobulinemia y un antígeno prostático específico total, que fue normal.

En cuanto al compromiso visual, lo más frecuente es la neuritis óptica isquémica con frecuencia precedida de amaurosis fugaz y luego ceguera, en este paciente por las características de su déficit campimétrico se planteó un ACV que se confirmó con la TAC. El examen realizado por el oftalmólogo descarta una neuritis óptica isquémica, el fondo de ojo mostró una angioesclerosis moderada y el campo visual computarizado confirmó la cuadrantopsia homónima derecha.

Se completó la valoración de las complicaciones, del terreno del paciente y en vistas al tratamiento con los siguientes exámenes:

- Ecocardiograma transtorácico, electrocardiograma



y radiografía de tórax normales.

- Ecodoppler de vasos de cuello que informó aterosclerosis carotídea bilateral que no provoca áreas de estenosis de significado hemodinámico.

- Funcional y enzimograma hepático que fue normal, pero sabemos que hasta en un tercio de los casos puede existir alguna alteración, sobre todo elevación de la fosfatasa alcalina. La glicemia fue de 1,01 g/dl, la misma se solicitará en la evolución como control del tratamiento con glucocorticoides (GC), sabiendo que los mismos pueden elevarla. La función renal, el examen de orina y el ionograma, fueron normales.

- Densitometría mineral ósea (DMO) se solicitará en la evolución, sabiendo que el tratamiento con prednisona mayor a 5 mg por más de 3 meses, constituye un factor de riesgo para osteoporosis.

En cuanto al tratamiento, el mismo se realizó en forma ambulatoria. Se indicó un régimen hiposódico e hipoglucémico. Se inició precozmente prednisona a dosis de 60 mg día por vía oral. La reducción de la dosis se realizó en la evolución al comenzar a ceder los síntomas y con la normalización de los reactantes de fase aguda, hecho que ocurrió en el plazo de un mes aproximadamente. El tratamiento debe mantenerse entre 1 a 2 años.

Se asoció ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg día para prevenir complicaciones isquémicas, así como calcio 1 g vía oral día y vitamina D 1000 U/día como prevención de osteoporosis. Se realizó protección gástrica con omeprazol a 20 mg día vía oral y tratamiento antihipertensivo en base a valsartán 80 mg cada 12 horas y furosemide a 40 mg vía oral por día. El oftalmólogo no indicó tratamiento específico para su déficit campimétrico, dado que la evolución natural es hacia la adaptación del mismo.

Realizamos controles en policlínica, inicialmente en forma semanal con reactantes de fase aguda. Se constató normalización de estos al mes.

La presión arterial y la glicemia se mantuvieron normales durante el tratamiento.

El pronóstico vital inmediato en nuestro paciente está condicionado por la reiteración de eventos is-

quémicos, que pueden comprometer la vida; el vital alejado en general es bueno, no encontrándose diferencias en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con ACG que, en la población general, para igual sexo y edad.

CONCLUSIONES

La ACG es una vasculitis sistémica de curso crónico, que afecta arterias de mediano y gran calibre, con predilección por la arteria temporal, como se evidenció en el caso clínico presentado. Es la vasculitis más frecuente en el adulto mayor. Tiene un amplio espectro crónico de manifestaciones, por lo que hay que tener un alto índice de sospecha, ya que, dependiendo de un diagnóstico precoz, se puede instaurar rápidamente el tratamiento, y minimizar así el riesgo de complicaciones, obteniendo una supervivencia similar a la población general de igual sexo, raza y edad. El tratamiento debe iniciarse frente a la sospecha clínica, sin esperar los métodos paraclínicos confirmatorios (biopsia), pues además de retrasar el diagnóstico, muchas veces nos informa falsos resultados. Los glucocorticoides siguen siendo el tratamiento de primera línea dado su rápido alivio de los síntomas y normalización de los parámetros inflamatorios, logrando disminuir la mortalidad. La utilización de otros inmunosupresores no ha demostrado resultados categóricos favorables.

Los agentes biológicos están indicados en casos seleccionados ante el fracaso terapéutico, aunque aún continúan los estudios.


REFERENCIAS

- (1) Terrades-Garcia N1 Cid MC. Pathogenesis of giant-cell arteritis: how targeted therapies are influencing our understanding of the mechanisms involved. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(suppl. 2):ii51-ii62. doi: 10.1093/rheumatology/kex423
- (2) Schett G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology* 2018; 57(suppl. 2): ii43-ii50. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex513>
- (3) Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Large-vessel giant cell arteritis: diagnosis, monitoring and management. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(suppl. 2):ii32-ii42. doi: 10.1093/rheumatology/kex424
- (4) Banz Y, Stone JH. Why do temporal arteries go wrong? Principles and pearls from a clinician and a pathologist. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(suppl_2):ii3-ii10. doi: 10.1093/rheumatology/kex524
- (5) Grünholz D, Poblete M, Ovalle L, Wainstein E, Rubio G, Manríquez M, et al. Arteritis de células gigantes: compromiso extenso de la aorta y grandes ramas demostrado por tomografía por emisión de positrones. Caso clínico. *Rev Méd Chile* 2016; 144(11):1486-1490. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016001100016&lng=es <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016001100016>
- (6) Stone J. Foreword: clinical challenges of diagnosing and managing giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(suppl. 2):1-ii2. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key003>



Tormenta tiroidea en paciente obstétrica

Thyroid storm in obstetric patient

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.9>

Jorge Castelli ^{ab}  <https://orcid.org/0000-0002-9086-4915>

Anabela Fernández ^b  <https://orcid.org/0000-0001-8362-1846>

(a) Unidad Cardiológica del centro de Cuidados Especiales del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

(b) Unidad Docente Asistencial de gineco-obstetricia crítica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

La tormenta tiroidea desencadenada por una preeclampsia es poco frecuente. Es importante llegar a un diagnóstico y tratamiento precoz pues de existir retraso en los mismos tiene alta morbimortalidad para el binomio materno-fetal.

Reportamos el caso de una paciente hipertiroidea que cursa tercer trimestre de gestación e instala una tormenta tiroidea desencadenada por una preeclampsia severa. Se realiza interrupción del embarazo, y tratamiento específico del factor precipitante y de la tormenta tiroidea. Buena evolución posterior.

PALABRAS CLAVE: Crisis Tiroidea; Eclampsia; Hipertiroidismo; Mujeres embarazadas; Preeclampsia.

ABSTRACT

Thyroid storm triggered by pre-eclampsia is rare. It is important to reach a diagnosis and early treatment because in the event of a delay it has shown high morbidity and mortality for the maternal-fetal binomial.

We report the case of a hyperthyroid patient in the third trimester of her pregnancy undergoing a thyroid storm triggered by severe pre-eclampsia. Pregnancy interruption is performed, and specific treatment of the triggering factor and the thyroid storm. Good evolution afterwards.

KEY WORDS: Thyroid Crisis; Eclampsia; Hyperthyroidism; Pregnant Women; Pre-Eclampsia.

Recibido para evaluación: Noviembre 2018

Aceptado para publicación: Abril 2019

Correspondencia: 8 de Octubre 3020. C.P. 11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int. 6661.

E-mail de contacto: jorge.castelli@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La crisis tirotóxica o tormenta tiroidea es una emergencia endocrinológica, usualmente se presentan a nivel clínico con taquicardia, hipertermia, irritabilidad, delirio. Esto puede estar presente en otras patologías como sepsis, feocromocitoma, hipertermia maligna por lo que inicialmente el diagnóstico puede generar dificultades (1).

La tormenta tiroidea es una exacerbación aguda de un hipertiroidismo que surge por una liberación de hormonas tiroideas a la circulación sistémica, que se puede desencadenar por diferentes factores clínicos precipitantes (2).

Cuando se sospecha tormenta tiroidea el tratamiento no debe ser retrasado, pues es potencialmente mortal, el paciente debe ser monitorizado en cuidados intensivos, recibir tratamiento específico y eliminarse el evento precipitante en forma precoz (3).

Es una patología poco frecuente con una incidencia de 0,2 casos por 100.000 habitantes y tasa de mortalidad elevada, entre 10% al 30% (4).

El diagnóstico y tratamiento temprano puede disminuir la tasa de mortalidad a un 10% (5).

El diagnóstico es clínico, los criterios más utilizados para el diagnóstico de crisis tirotóxica son los de Burch y Wartofsky (6) quienes plantearon una escala para el diagnóstico temprano de tormenta tiroidea basado en el grado de disfunción multisistémica (figura 1). Cuando dicha escala es mayor o igual a 45, es altamente sugestivo de tormenta tiroidea.

El hipertiroidismo en el embarazo multiplica por 5 el riesgo de preeclampsia, y aumenta por 10 el riesgo de tormenta tiroidea (7,8).

Dada la baja frecuencia y la potencial alta mortalidad de no llegarse a un diagnóstico temprano y rápido tratamiento, existe un riesgo alto de mala evolución para binomio materno fetal. Por estas razones presentamos este caso clínico de tormenta tiroidea en una gestante desencadenada por una preeclampsia, para tener presente esta patología, su diagnóstico y tratamiento precoz.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, sexo femenino, cursando tercera gesta, 30 semanas de edad gestacional, internada en el hospital desde hace 15 días para control endocrinológico. Antecedentes personales de asma leve. Antecedentes ginecoobstétricos: 2 gestas, 2 partos vaginales.

Antecedentes personales: hipertiroidismo de 2 años de evolución en tratamiento con metimazol.

Estando en sala comienza con excitación psicomotriz, insomnio. Episodios de hipertermia con temperatura axilar de 38,5 °C, taquicardia de 120 ciclos por minuto (cpm) e hipertensión arterial con presión arterial sistólica de 165 mm de Hg y presión arterial diastólica de 100 mm de Hg; iniciándose tratamiento con betabloqueantes. A las 48 hs de ingreso a sala episodio de disnea sibilante brusca con secos difusos, donde se inician broncodilatadores asociado a corticoides sistémicos. Concomitantemente, dolor abdominal difuso a predominio hipogástrico, náuseas, no vómitos. En lo ginecológico episodios de genitorragia escasa, sin repercusión hemodinámica ni hematemática, donde se realiza diagnóstico de placenta previa. No elementos de sufrimiento fetal. Perfil tiroideo 72 horas antes del ingreso: TSH 0,01, T4 2,2. Se realiza tratamiento de maduración fetal con dexametasona.

Se solicita ingreso a la Unidad Cardiológica (UC), en sala previo su ingreso presenta temperatura axilar de 38 °C, dolor cólico difuso abdominal y genitorragia leve. Al examen, taquicardia regular de 110 ciclos por minutos y presión arterial sistólica 160 mm de Hg. Con escala de Burch-Wartofsky de 50 puntos (temperatura axilar 38 °C 10 puntos, taquicardia de 110 cpm 10 puntos, dolor abdominal 10 puntos, excitación psicomotriz 10 puntos, preeclampsia como factor precipitante 10 puntos), por lo que se confirma el diagnóstico de tormenta tiroidea o crisis tirotóxica. A nivel paraclínico, se constata índice proteinuria/creatininuria 0,7, ingresa a UC para monitorización y tratamiento.

Al ingreso: lúcida, tolerando el decúbito, exoftalmos bilateral, ventilando al aire. A nivel cardiovascular

presenta ritmo regular de 120 cpm, presión arterial (PA) 110/70 mm de Hg, silencios libres, no ruidos patológicos, no ingurgitación yugular, ni reflujo hepato yugular. No edemas de miembros inferiores. En lo respiratorio murmullo alvéolo vesicular presente en ambos campos pulmonares. Abdomen: blando, indoloro, altura uterina acorde a edad gestacional. Fosas lumbares libres e indoloras. Sin déficits neurológicos. Ante el diagnóstico de tormenta tiroidea desencadenada por preeclampsia se decide interrupción del embarazo por cesárea. Se realiza cesárea de urgencia en block quirúrgico sin incidentes, recién nacido vivo. Recibe tratamiento en base a metimazol a dosis de 1,5 mg/kg/día vía oral; bisoprolol para controlar frecuencia al bloquear la unión de las catecolaminas a los receptores betaadrenérgicos y, reduce la conversión periférica de T4 a T3 recibiendo una dosis de 5 mg vía oral cada 24 hs; hidrocortisona 50 mg endovenoso cada 8 hs para bloquear la conversión de T4 a T3; y sulfato de magnesio 24 gr las primeras 24 hs post cesárea a fin de prevenir la eclampsia. Evolución con broncoespasmo que mejora al tratamiento con broncodilatadores (4 inhalaciones con salbutamol cada 4 hs). Aceptable control de cifras tensionales. Evolucion a lúcida, sin déficit neurológico focal, sin hipertermia. Presión arterial 130/80 mm de Hg, ritmo regular de 90 cpm. Eupneica, con saturación de oxígeno por oximetría de pulso 99 %. Mejoría del broncoespasmo, con escasas sibilancias. Sin actividad infecciosa, urocultivo y hemocultivos negativos. Útero contraído y retraído, cicatriz quirúrgica sin elementos fluxivos. Ecocardiograma sin alteraciones, fracción de eyección de ventrículo izquierdo de 70%. Dada la estabilidad clínica, se decide alta a sala obstetrica, al tercer día de su ingreso a la UC.

DISCUSIÓN

La paciente presentó una tormenta tiroidea o crisis tiorotóxica desencadenada por una preeclampsia. Presentó 50 puntos de la escala de Burch y Wartofsky que considera el diagnóstico de tormenta tiroidea cuando la puntuación es mayor o igual a 45 puntos (figura 1).

PARÁMETROS DIAGNÓSTICOS	PUNTOS
Disfunción termorreguladora (temperatura)	
37,2 - 37,7 °C	5
37,8 - 38,2 °C	10
38,3 - 38,8 °C	15
38,9 - 39,3 °C	20
39,4 - 39,9 °C	25
> 39,9 °C	30
Efectos sobre sistema nervioso central	
Ausente	0
Leve (agitación)	10
Moderado (delirio, psicosis, letargo marcado)	20
Severo (convulsiones, coma)	30
Disfunción gastrointestinal-hepática	
Ausente	0
Moderada (diarrea, náusea/vómitos, dolor abdominal)	10
Severa (ictericia inexplicable)	20
Disfunción cardiovascular - Taquicardia (latidos/minuto)	
100 - 109	5
110 - 119	10
120 - 129	15
130 - 139	20
> 140	25
Insuficiencia cardíaca congestiva	
Ausente	0
Leve (edema de los pies)	5
Moderada (crepitantes bibasales)	10
Severa (edema pulmonar)	20
Fibrilación auricular	
Ausente	0
Presente	10
Evento precipitante	
Ausente	0
Presente	10
Puntuación de 45 o más es altamente sugestiva de tormenta tiroidea; entre 25 y 44 puntos es sugestiva de tormenta inminente; y con una puntuación inferior a 25 es poco probable que se trate de una tormenta tiroidea.	

Figura 1. Criterios diagnósticos de la tormenta tiroidea o crisis tiorotóxica (escala de Burch and Wartofsky). Sistema de Puntuación. Adaptado de Burch and Wartofsky, 1993 (6).

Una vez confirmado el diagnóstico se realiza el tratamiento precozmente, y por el diagnóstico de preeclampsia severa, con cifras tensionales de presión arterial sistólica de 160 mm de Hg e índice de proteinuria creatininuria mayor de 0,3 (9) se interrumpe el embarazo mediante cesárea. El cuadro clínico de la crisis tiorotóxica no está relacionado con el nivel de

las hormonas tiroideas, pues los pacientes con tormenta tiroidea tienen mayor cantidad de receptores de unión a las catecolaminas que los pacientes con hipertiroidismo que no la desarrollan (5).

El diagnóstico de crisis tirotóxica, es clínico. La paraclínica no evidencia diferencias claras con los pacientes con hipertiroidismo (10).

La alteración mental fue la única característica significativa que aparece al diferenciar tormenta tiroidea con hipertiroidismo no controlado, en un estudio de cohorte Angell T. y colaboradores en EE.UU. en 2015, está relacionada con mayor mortalidad, mayor estadía en cuidados intensivos, de tal forma que la disfunción del sistema nervioso central se beneficia de tratamiento precoz y agresivo (11).

El tratamiento a realizar es reposo, monitorización cardíaca y de signos vitales en Unidad de Cuidados Intensivos. Oxigenación con oxígeno a bajo flujo, pudiendo requerir ventilación mecánica, en caso de presentar hipoxemia severa por insuficiencia cardíaca. En esta paciente, por la presencia de broncoespasmo se realizaron broncodilatadores. Se debe reponer con cristaloideos, ya que puede presentarse deshidratación por la presencia de hipertermia e hipermetabolismo. Para controlar la hipertemia se pueden realizar medidas físicas y paracetamol. Se debe evitar el ácido acetil salicílico ya que compite por la unión de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas, pudiendo aumentar su concentración libre en sangre y empeorar el cuadro clínico (12).

Los betabloqueantes realizados como el bisoprolol, controlan la presión arterial, y la frecuencia cardíaca, y reducen la conversión periférica de T4 a T3. El bisoprolol tiene actividad cardioselección B1 y menor aumento de la resistencia de la vía aérea.

Para bloquear la síntesis de hormona tiroidea, se utilizó el metimazol a dosis 1,5 mg/kg /día. Durante el primer trimestre del embarazo se recomienda como antitiroideo el propiltiuracilo, ya que su uso no está asociado a teratogenicidad como el metimazol. En el segundo y tercer trimestre se opta por el metimazol dado que al propiltiuracilo se le ha asociado en esta etapa a falla hepática fulminante.

Los glucocorticoides son utilizados para bloquear la conversión de T4 a T3 y como profilaxis para la insuficiencia adrenal relativa que se da concomitantemente con la tirotoxicosis. En esta paciente se usó la hidrocortisona, con dosis de carga 300 mg intravenosa y se continuó a 50 mg cada 8 horas. Como corticoide alternativo se puede utilizar la dexametasona 2 mg endovenoso cada 6 horas.

El tratamiento antitiroideo se continúa luego del parto, durante la lactancia, pudiéndose descender la dosis de metimazol a la mitad (13-17).

CONCLUSIÓN

El hipertiroidismo durante el embarazo puede estar presente, con una prevalencia entre el 0,1% y el 0,4%.

El 1% de las pacientes gestantes con hipertiroidismo pueden progresar a una crisis tirotóxica. Aún con tratamiento agresivo la mortalidad es del 20%. En el embarazo existen pocos casos reportados de crisis tirotóxica precipitada por preeclampsia, trabajo de parto o cesárea (3,7,17,18).

En este caso presentado, se plantea que la crisis tirotóxica fue desencadenada por la preeclampsia severa.

El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento, puede ser deletéreo para el binomio materno-fetal.

Es fundamental identificar y tratar precozmente los factores desencadenantes de la crisis tirotóxica, para disminuir la morbi-mortalidad materno fetal.

REFERENCIAS

- (1) Hirvonen EA, Niskanen LK, Niskanen MM. Thyroid storm prior to induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 2004; 59(10):1020-1022.
- (2) Parasa M, Chinthakunta BK, Vemuri NN, Shaik MS. Out of the blue! Thyroidcrisis. *Anesth Essays Res* 2015; 9(1):130-132. doi: 10.4103/0259-1162.150179



- (3) Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):663-86.vii.
- (4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012; 22(7):661-79. doi: 10.1089/thy.2011.0334
- (5) Papi G, Corsello SM, Pontecorvi A. Clinical concepts on thyroid emergencies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:102. doi: 10.3389/fendo.2014.00102. eCollection 2014
- (6) Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22(2): 263-77.
- (7) De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803
- (8) Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84(6):946-9.
- (9) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins: Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2012; 119(6):1308-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825af2f0
- (10) Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am* 2012; 96(2):385-403. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.015
- (11) Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2):451-9. doi: 10.1210/jc.2014-2850
- (12) Rámiz M, Gutiérrez A, De la Guerra C, Lizarraga A, Bóveda J, de la Villa F. Crisis tirotóxica (tormenta tiroidea). A propósito de dos observaciones. *Gac Med Bilbao* 2010; 107(2):64-67. doi: 10.1016/S0304-4858(10)70018-4
- (13) Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21(6):593-646. doi: 10.1089/thy.2010.0417
- (14) Chatterjee SS. The Cardioselective and Hypotensive Effects of Bisoprolol in Hypertensive Asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11):S74-7.
- (15) Kontoleon P, Ilias I, Koutras DA, Kontogiannis D, Papapetrou PD. Successful treatment with carbimazole of a hyperthyroid pregnancy with hepatic impairment after propylthiouracil administration: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29(4):304-5.
- (16) Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1(3):139-45. doi: 10.1177/2042018810382481
- (17) Glinioer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9(10):403-11.
- (18) Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(10):680-688. quiz 691.




El humor en medicina. Parte 2

“Lírica y teatro”

Humor in medicine. Part 2.

“Lyric and theater”

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.10>

Dr. Augusto Soiza Larrosa ^a  <https://orcid.org/0000-0002-3924-9976>

Médico. Miembro y vicepresidente del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay.

Miembro de Honor y ex presidente de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina.

RESUMEN

En esta segunda parte se rescata una opereta cómica de 1913, *El crepúsculo de un Dios* interpretada por estudiantes de medicina y cuyas víctimas fueron el bedel general Pedro Demaestri y los profesores del Hospital de Caridad. De 1923 se incluye la obra teatral *La venganza de la momia* subida a escena por la troupe de medicina y celebrada con el acuñamiento de una insignia de solapa para los integrantes de la troupe. Hoy en poder del autor, se hace la historia del hallazgo del distintivo. Del mismo año se recoge una sátira a los médicos de la época extraída del curioso ejemplar de *El jeringazo*, de la Asociación de Estudiantes de Medicina.

PALABRAS CLAVE: Historia de la Medicina.

ABSTRACT

In this second part, it is rescued a comic operetta dated in 1913, *El crepúsculo de un Dios* (*The Twilight of a God*) interpreted by medical students, and whose victims were the general janitor Pedro Demaestri and the professors of the Hospital de Caridad. From 1923 it is included the theatre play *La venganza de la momia* (*The Revenge of the Mummy*), performed on stage by the medicine troupe and celebrated with the coining of a lapel badge for the members of the said troupe. Today in the possession of the author, it is revealed the history of the finding of the badge. Dated in the same year, it is found a satire about doctors of the time, taken from the rare copy of *El jeringazo*, from the Association of Medical Students.

KEY WORDS: Medicine History.

Recibido para evaluación: Noviembre 2018

Aceptado para publicación: Enero 2019

Correspondencia: 21 de setiembre 2713. Apto. 401. C.P. 11300. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 27101418.

E-mail de contacto: asoiza@adinet.com.uy

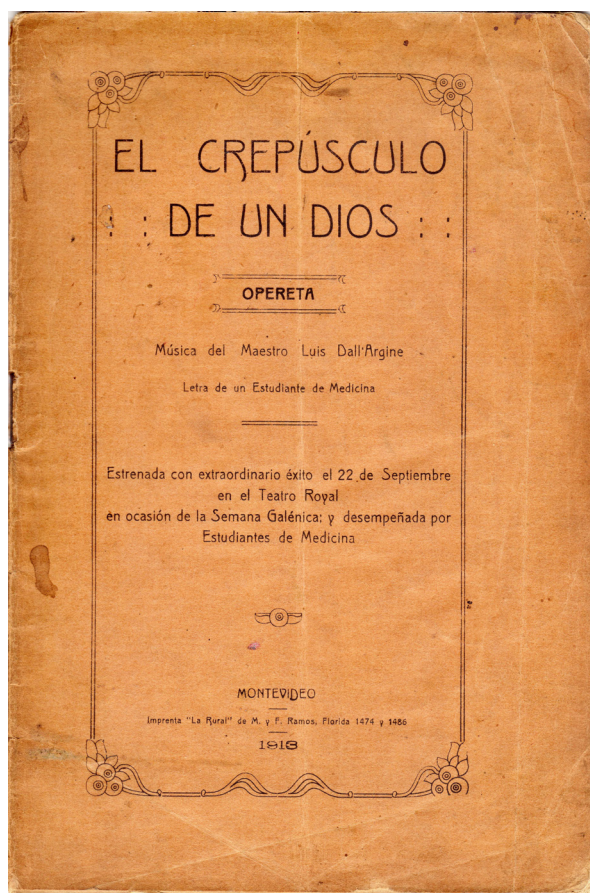


Figura 1. Caratula del folleto *El Crepúsculo de un Dios* (Opereta, 1913)

“El Crepúsculo de un Dios”, una opereta por los estudiantes de medicina (1913)

Ochenta años después de estrenada esta opereta, en una librería de viejo, rescaté de una mesa de ofertas un añejo folleto titulado *El Crepúsculo de un Dios* (figura 1). Llamó mi atención no el título, sino un párrafo de su carátula donde se leía *Letra de un Estudiante de Medicina* y más abajo *Semana Galénica* y desempeñada por *Estudiantes de Medicina* [Música del Maestro Luis Dall'Argine // Letra de un Estudiante de Medicina // Estrenada con extraordinario éxito el 22 de Septiembre en el Teatro Royal en ocasión de la Semana Galénica y desempeñada por Estudiantes de Medicina] (1).

En la cara interior de la carátula una dedicatoria manuscrita con tinta negra que dice: “Sr. Angel Cirinello -Estimado amigo- Reciban Vd. y demás

compañeros de aulas que recuerdo siempre con cariño un afectuoso saludo de su amigo de siempre - Teófilo Arias” [Angel Cirinello fue médico; recibió su título de doctor en medicina y cirugía en la Facultad de Medicina de Montevideo en 1925. No hay constancia de Teófilo Arias como médico, hemos encontrado con ese nombre un profesor de historia en la Universidad en la década de los años 40s, y un abogado que publicó un trabajo sobre delincuencia infantil y tribunales de menores en la imprenta *El Siglo Ilustrado* en 1926].

La *semana galénica* fue un festejo organizado en la entrada de la primavera -setiembre- por los estudiantes de la Facultad de Medicina reunidos como una *troupe*. La *Troupe Galénica* fue pionera en recurrir a los desfiles callejeros, y también a la comedia y la sátira teatral, tipo *vaudeville*, una práctica frecuente de los estudiantes de las facultades del primer tercio del siglo 20. En octubre de 1920 subirá a escena en el Teatro Solís “*Sueñas Decano...?...?*” por la **Medicine’s Bolsheviks Troupe**. En setiembre de 1924 “*Primaverópolis Scapigliata*” por la **Troupe Galénica**, en el mismo escenario. Y en setiembre de 1925 “*Fausto...!!*” nuevamente la **Medicine’s Bolsheviks Troupe** también en el Solís. La *troupe* médica fue anterior a la *Troupe Jurídica* nacida en la Facultad de Derecho, luego denominada *Jurídico-Ateniense* y finalmente como *Ateniense*, sin duda la que más fama cosechó en aquellos años.

Así la describe la revista *La Semana* (1913) bajo el título “La fiesta de los estudiantes” (figura 2):

“La pléyade estudiantil anda de <garufa> amén de regalarles sus beneficios muchos teatros y el Jockey Club. Semana Galénica. Semana de locuras y de alegrías extremas. ¡Bello recibimiento hacen a la espiritual y sensualota primavera!. Aquellos chicos que en día de labor viéramosle pegadas las narices en sendos libروتes científicos, son en estos momentos la verdadera juventud lozana, con sus travesuras y sus juergas, con sus carcajadas y sus ingenuidades. Le vimos en alegres mascaradas, recorrer las calles, llenando el ambiente de alegría y dando color y vibraciones a lo que durante el día no es más que una



Figura 2. La Semana, N° 210, Montevideo, setiembre 25, 1913.

ciudad con pretensiones de vorágine. Don quijote y Sancho Panza hanse felicitado en su tumba, satisfechos al contemplar a los dos traviesos estudiantes que les han encarnado sabiamente" (referencia a la fotografía que acompaña artículo mostrando el atavío carnavalesco de los futuros galenos) (2).

El festejo de la semana primaveral de 1913 no se limitó a las comparsas callejeras, comilonas en el Club Médico, carreras en Maroñas y excursiones. Ocupó un teatro y representó una opereta. La opereta es un género musical derivado de la ópera que nace y se desarrolla a lo largo del siglo XIX, primero en París y después en Viena; espectáculo musical cuya característica fundamental consiste en contar con una trama inverosímil y disparatada. Bien a propósito en la intención de los futuros galenos (figura 3).

La música de la opereta fue de autoría del compositor italiano Luis Dall'Argine, que figura en los créditos como "Maestro Director y Concertador".

En 1913, año de la festividad estudiantil, su nombre aparece como director de una compañía de Ópera Cómica en nueve operetas (no de su autoría) representadas entre el 3 y 14 de julio en el Teatro Solís de Montevideo, según la database del mismo (3). Nacido en Imola, (Italia, 1873) estuvo en Buenos Aires y recaló en Paraguay en 1915 con la compañía de operetas (compuso dieciocho) donde dio clases de teoría y solfeo. Allí permaneció hasta 1918 regresando a su país; murió en Milán en 1950 (4). En el anonimato queda el estudiante de medicina autor de la letra.

Y en el elenco de la Compañía, estuvieron en las cuerdas vocales: Mme. Rachel, *soprano*; H[éctor] Etchebest, *tenor* (no del grupo de estudiantes); A[rturo] Alvarez Mouliá (médico en 1916, jefe de electrocardiografía del Hospital Pasteur, Montevideo 1888-1940), *barítono*; M[ario] Valabrega (médico en 1915), *bajo*; F. Ramos Díaz como *Pedro* [Demaestri] apodado "el presidente" por su poder (figura 4).

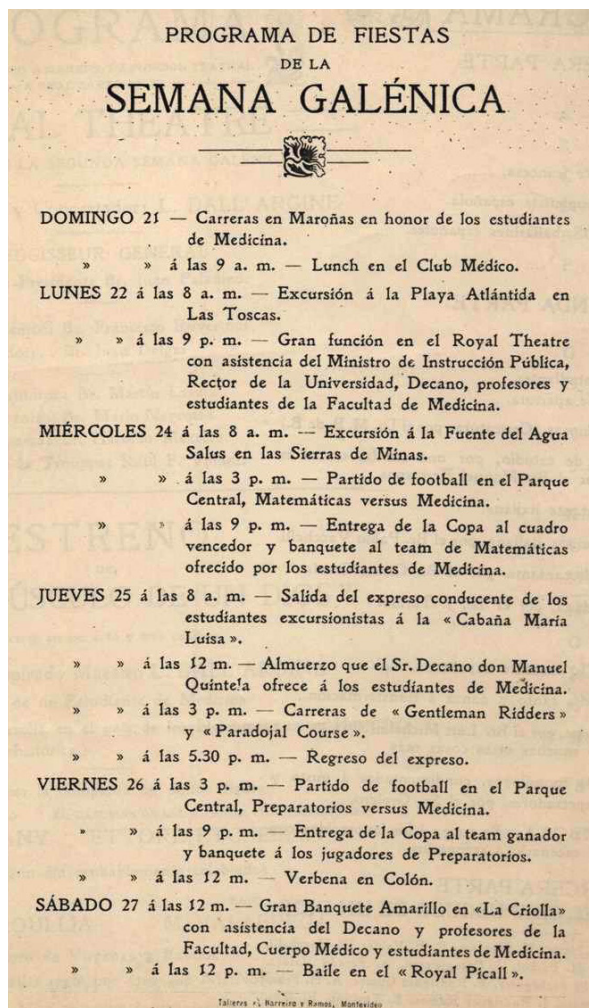


Figura 3. Programa de fiestas de la Semana Galénica (arch. Dr. Eduardo Wilson).

Los *troupe de estudiantes de medicina* (su graduación como médicos entre paréntesis curvos), fueron Juan Delger (1915); Manuel Bercianos (1914); Haroldo Mezzera (1916); Juan Carlos Campistegui (1919); M. Salterain; J. Rodríguez Gómez; Pablo Vacchelli (1915); H. Etchegorre (¿Fernando Etchegorry?); Bartolomé Vignale (1916, profesor de dermatología); Clivio Nario (nacido en Montevideo 1888-1952, profesor de Clínica Quirúrgica); Alfredo H. Franchi (nacido en Montevideo, 1888, dermovenereólogo); Héctor Barbot (1915, oftalmólogo); J. Gazcue.

La producción y puesta en escena se financió por la Asociación de Estudiantes de Medicina con el producto de la venta de localidades; un 20% de lo re-

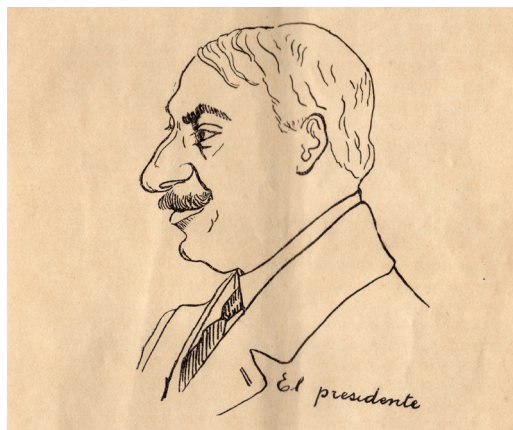


Figura 4. Interpretando a Pedro Demaestri (caricatura en el folleto *El Crepúsculo de un Dios*).



Figura 5. Pedro Demaestri, el Bedel General.

caudado para el autor de la opereta, más un premio de cien pesos.

El argumento de la opereta trata de los estudiantes de medicina que hacen su práctica en el antiguo Hospital de Caridad rebautizado en el plan de reforma asistencial de la ley de Asistencia Pública Nacional (Nº 3724, 7 de noviembre de 1910) como *Hospital Maciel* desde 1911. En tanto preparan en el hospital los festejos primaverales *sufren la tenaz persecución del bedel general de la Facultad de Medicina, Pedro Demaestri*. Este es en la obra "el presidente" al que acusan de abuso de funciones en la fiscalización de los estudiantes y a quien juzgarán, condenándolo a morir en la horca. De ahí el título de la opereta *El crepúsculo de un Dios*



Figura 6. Carátula de Borrame la falta, Pedro (arch. Dr. Eduardo Wilson)

(Demaestri). Pero el ánimo de fiesta no podía ser empañado por el atroz suplicio, y Demaestri será finalmente librado de la pena capital por absolución. En su salvación intervendrá el decano Manuel Quintela, prometiendo a los estudiantes *anularles las faltas anotadas por Demaestri* como adhesión a los festejos.

¿Pedro Demaestri existió realmente?

Pedro Homero Demaestri fue en la vida real, el bedel general de la Facultad de Medicina por largos años (figura 5). Personaje mitológico y simpático, a pesar que en la obra aplica faltas a diestra y siniestra con particular fruición, conducta rayana en el sadismo. Jorge Lockhart, el profesor de Clínica Urológica que obviamente le conoció siendo estudiante, lo ha descrito con acierto: *"personaje que transitó por 40 años los corredores del viejo hospital que a veces llegó a asomarse en las salas de operaciones pero siempre como infaltable vigilante. Resulta realmente algo insólito que ocupara un modesto cargo burocrático*

durante tanto tiempo y que estuviera simplemente para controlar la asistencia a los cursos, es decir una tarea en el fondo trivial y hasta antipática [y que] recibiera un [aparatoso] homenaje [como se verá más adelante]. Seguramente una personalidad para ser estudiada a fondo por sociólogos y psicólogos para poder definir lo que realmente el ser humano integral, con algo de extraño y mucho inexplicable, fue Pedro Demaestri" (5).

Portero en 1902 de la Facultad de Derecho y Ciencias Sociales, con funciones en la bedelía como auxiliar, pasó a la de medicina en 1905 con ayuda del decano Alfredo Navarro, llegando a ser su bedel general. Dijo José Scoseria *"cuando se abrieron las puertas al inaugurarse la nueva Facultad de Medicina se encontraron con que Pedro Demaestri ya estaba ocupando su puesto"*.

Seguramente Demaestri no llegó a saber que su cargo era tan antiguo que derivaba del latín y ya estaba reglamentado en la península ibérica en las *Leyes de Partidas*. "Bedel" es el funcionario a quien incumbe por su empleo (la bedelía) celar o vigilar la diaria asistencia de los escolares a las aulas en las universidades y estudios generales, advertir los días de asueto o vacaciones, citar para las juntas, y otros menesteres burocráticos. Es destino tan antiguo en las universidades de España que la ley 10, título 31 de la *Partida* segunda dice: *"La universidad de los escolares debe aver su mensajero, a que llaman en latin Bidellus é su oficio deste á tal no es si non andar por las escuelas pregonando las fiestas por mandado del Mayoral del estudio, ó si acaeciesse que algunos quieren vender libros ó comprar deven-gelo decir"*. Que sepamos Demaestri no negoció en libros, pero sí fiscalizó asistencias e hizo de celador en la puerta del Hospital Maciel.

Demaestri tuvo atributos anatómicos destacados. Así lo describió físicamente uno de los estudiantes durante el glamoroso homenaje al retirarse de la función de bedel: *"...La nariz, auténtica silla turca, bizantina, reclinatorio para unos quevedos de magister, celador del claustro; nariz inmensa, monumental aspiradora y respecto de la cual puede decirse que*



Figura 7. Cesar Zagnoli, intérprete del tango Sacame la Falta, Pedro.

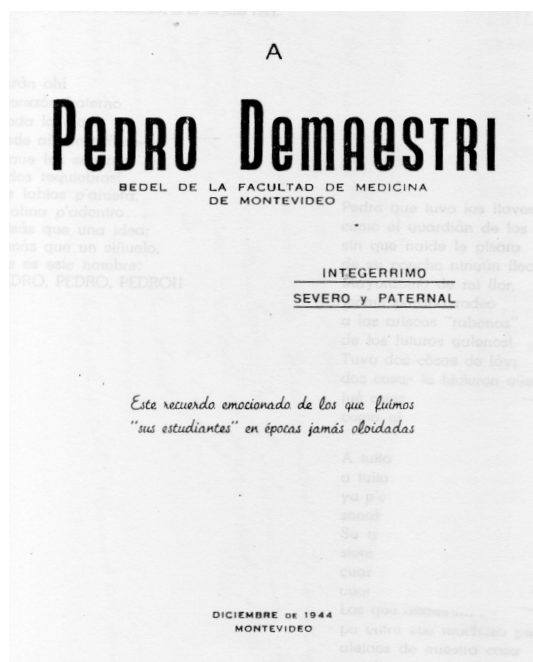


Figura 8. Folleto en homenaje a Pedro Demaestri, 1944.

el Creador y la Facultad de Medicina hubieran llegado a un previo acuerdo para el diseño, construcción y emplazamiento del desconcertante artilugio; nariz que haría palidecer a Cyrano de Bergerac...". Nuestro viejo colega (fallecido) de la Sociedad de Historia de la Medicina, Pedro Visca Visca recordó uno de los mote con que le distinguían los estudiantes, "Fallopio" en alusión a la "trompa" que bien se aprecia en su fotografía. En la opereta lo identifican como "el hombre de la nariz".

Apodos aparte, Demaestri gozó del aprecio general

de la casa, tanto de estudiantes como egresados y profesores. Creo que en el fondo era un ser bondadoso que se recubría de un manto de autoridad, sólo una piel bajo la cual se ocultaba un cálido personaje. Caso contrario no se explicarían ni su papel central en la opereta, ni las tres manifestaciones de cordialidad y homenaje que se le hicieron: un tango, un homenaje público y un libro. A ello voy.

Martín Alfredo Lasala Álvarez (alias "El Chino", 1890-1971) médico uruguayo (1916) y pianista aficionado compuso varios tangos, uno de ellos titulado "*Borrarme la falta, Pedro*" (partitura impresa en Montevideo, 1917), tango instrumental dedicado al bedel. La carátula de la partitura (figura 6) aclara que es "*Tango de la Semana Galénica por M. A. Lasala*", y muestra a un personaje de traje oscuro, corbata voladora "pasando lista". Es el Pedro del título, Pedro Demaestri. También aparece un médico de túnica y birrete blancos, que nuestro colega Eduardo Wilson identifica como el profesor Américo Ricaldoni. Los otros dos personajes no son identificables. Tango olvidado y desconocido tanto su origen como el tal "Pedro" del título, fue seguramente interpretado por el autor en la reunión bailable que cerró la Semana Galénica en el *Royal Pigall* el sábado 27 a medianoche (información recabada por el colega Dr. Eduardo Wilson). Fue grabado en 1982 (única versión que conozco) por el compositor y pianista César Zagnoli (alias "el Potrillo", Durazno 1911 - Maipú, RA, 2002) (figura 7) en solo de piano (6). A fines de esa década, también al piano, la gestora cultural Beba Ponce de León hizo una grabación particular del mismo tango (7).

En 1944, ante su retiro como funcionario de la Facultad de Medicina se le rindió un estruendoso homenaje público. Para la ocasión se formó un Comité de Homenaje que editó un folleto conmemorativo, se le agasajó en el salón de actos de la Facultad (sentado en el estrado flanqueado por Alfredo Navarro y Julio García Otero) con asistencia del rector, ministros, profesores y estudiantes. El acontecimiento fue transmitido por la radio oficial. Además se le entregó una suma de dinero producto de una colecta entre

estudiantes y médicos, que le permitió adquirir una confortable finca con jardín al frente.

El folleto luce en la carátula *"A Pedro Demaestri. Bedel de la Facultad de Medicina. Integérrimo, severo y paternal. Este recuerdo emocionado de los que fuimos <sus estudiantes> en épocas jamás olvidadas"* (figura 8). Y en la portada, *"P'al mejor bedel del mundo con motivo del grandioso homenaje que se le tributó en la Facultad de Medicina el 29 de julio de 1944"* (8). Héctor Homero Muiños adosó un poema al bedel: *"Pedro que tuvo las llaves / como el guardián de los cielos / sin que nadie le pisara / de su poncho ningún fleco! / Mayordomo de mi flor / ¡cómo paraba rodeo / a las ariscas "ra-bonas" / de los futuros galenos! / Tuvo dos cosas de lay: / dos cosas le hicieron güeno / fue amigo como ninguno; / como ninguno severo! "* El recordado profesor Washington Buño, bibliófilo de ley, presentó el folleto y leyó el poema de Muiños en la Sesión de la Sociedad de Historia de la Medicina del 5 de junio de 1984 (9).

El discurso del crónico estudiante Juan Pablo Pérez, a quien pertenece la descripción física del bedel transcrita más arriba, aludió a una feliz coincidencia; el día del homenaje fue considerado como la *festividad de San Pedro y San Pablo*: por Pedro Demaestri y Juan Pablo Pérez, el orador.

Y lo más insólito fue la ley que el parlamento nacional votó con nombre y apellido para que Pedro Demaestri pudiera seguir en funciones. La ley N° 9940 (Jubilaciones y pensiones de los funcionarios públicos) del 2 de julio de 1940 decía en su artículo 45° literal A, que la jubilación sería *obligatoria* a partir de los dos años de vigencia de la ley para los funcionarios de 65 años de edad y 40 de servicio. Demaestri estaba comprendido en ella. Pero el parlamento votó la ley N° 10924 del 20 de agosto de 1947: *"Facultad de Medicina. Se resuelve una prosecución de funciones en favor de un bedel. Artículo 1. Autorízase al Bedel General de la Facultad de Medicina Pedro Demaestri a continuar desempeñando sus funciones, con prescindencia de lo establecido en el artículo 45, inciso A) de la ley número 9940.*

Battle Berres - Francisco Forteza". No sabemos si Demaestri se restituyó al cargo -en forma honoraria- y en ese caso por cuánto tiempo.

Si lo hizo, no disfrutó mucho de la ley. El 26 de noviembre de 1948 el semanario *Marcha* daba la siguiente noticia: *"Pedro Demaestri - Cuando aún tenía anchas esperanzas de vida, ha muerto [el día 23] Pedro Demaestri, viejo y querido bedel de la Facultad de Medicina. Cayó de pronto, como si el destino hubiese querido ahorrarle el dolor de tener que permanecer lejos de su ambiente predilecto"*. Firmó el bachiller Nicolás Héctor Penco (10).

Para el anecdotario: el bedel que le sucedió, Aliba Eduarte (en realidad "Alibaba", pero abrevió su nombre como "Aliba hartó de que le preguntaran *"por los 40 ladrones"*), fue también todo un personaje. Ingresado como portero en 1906 fue ascendiendo posiciones hasta llegar a bedel general luego de la muerte de Pedro Demaestri. Los estudiantes, en ocasión de su jubilación en 1952, le dedicaron una semblanza que también cargó sobre su figura y función, como lo habían hecho con su predecesor. *"Figura familiar envuelta en la atmósfera oriental de esa dignidad cromática, se va también la sonrisa de amable crueldad con que a cada uno de nosotros nos quitó alguna vez la lista, bajo la pluma anhelante de nuestra lapicera"* (11).

Y ya en nuestra época, pues les conocimos, el Consejo de la Facultad concurso mediante, nombró a los recordados Julio Damonte como bedel general y Héctor Abal como bedel.

La opereta se desarrolló en tres escenas.

La escena 1ª, titulada *El Cielo* se desarrolla en la sala de obstetricia ("de partos" se le llamaba) "Padre Ramón". Allí aparece su jefe, el profesor **Isabelino Bosch** (Montevideo, 1854-1924) pasando visita a las parturientas y animando a los estudiantes con lo que parece fue su característica interjección *"¡Ché vos!"* e interviniendo en una parte cantada con el siguiente refrán: *"Qué alumnos más guarangos / No saben apreciar / El encanto que tiene / El palpar y el palpar / Ché ¡ Vos... a ver la lista / Vamos a consul-*

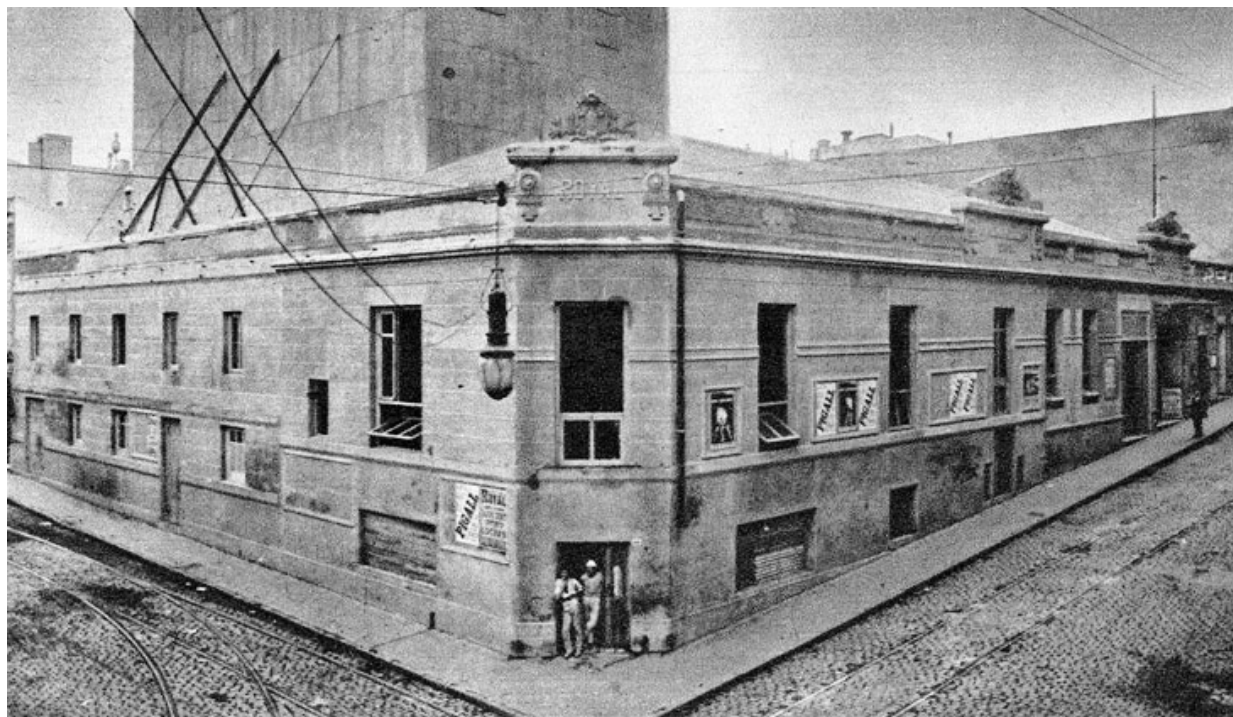


Figura 9. Teatro Royal Pigall, Montevideo (Wikipedia).

tar, / ¡Qué bárbaro!... cefálica... / No sos Mr. Pinard". Y el coro le responde: "A palpar, a palpar, a palpar / Ah! qué hermoso será consultar / El que se llegue a equivocar / Se tendrá que ir a bañar".

En esta escena, el otro gran médico de "enfermedades de mujeres", el profesor de ginecología **Enrique Pouey** (Montevideo, 1858-1939), a cargo de la sala "Santa Rosa" entra al escenario y se pasea explicando a dos estudiantes -en una mezcla de francés y castellano- (llegado de misión de estudios en París) la infección genital ascendente por el gonococo: "*Mas oui, mon chère; c'est de la cervicite, de la métrite, de l'anexite. C'est là qui va se nicher [anidar] le gonococcus*".

Fugazmente aparece el cirujano **Luis Mondino** (Montevideo, 1867-1957), relatando el caso de un gastrectomizado que se volvió neurasténico y que había operado con el profesor **Alfonso Lamas** (Buenos Aires, 1867 - Montevideo 1954), de quien era su mano derecha y gran aliado: "... yo no hago más gastrectomías; los enfermos cambian de carácter. Mire, una vez operamos uno con Alfonso y fue bien, sabe; pero se puso neurasténico y cada

vez que nos veía nos decía de todo. Por suerte se murió pronto!".

La escena 2ª, *El Purgatorio* se desarrolla en la sala del profesor de Clínica Médica **Américo Ricaldoni** (Montevideo, 1867-1928), que el año anterior ha sucedido a su maestro **Pedro Visca** (Montevideo, 1840-1912) en la "Sala Larrañaga". Ricaldoni examina a dos enfermos; un alcoholista cirrótico cuya ocupación responde al serle preguntado, era "*destapar botellas de cerveza*", y un caso neurológico, presunto tabes dorsal. Ricaldoni tenía especial predilección por la neurología (fue el primer profesor de la Clínica Neurológica creada en 1925). Así al interrogar al tabético, un italiano se establece este diálogo: "-Ricaldoni: -Este enfermo ya lo conocen. Pensábamos en un tabes. Vamos a tomar de nuevo la sensibilidad. El estesiómetro! / -Ricaldoni: -Diga, ¿orina bien? / -El enfermo: -E cume no ¡Dáguemi la calurina! [bacinica en dialecto]".

La opereta se cierra con la escena 3ª, *El infierno ... para Pedro*. En un corredor del hospital los estudiantes comentan la reunión mantenida la anterior noche en el Club Médico, por la *Comisión*

de la *Semana Galénica*. El club se había fundado el año anterior en una casona de la Ciudad Vieja con su primer presidente, profesor Horacio García Lagos y una fuerte impronta social. La Comisión estudiantil, integrada por los futuros médicos (se irían graduando entre 1916 y 1919) Manuel Landeira, Bartolomé Vignale, H. Etchegorre, Haroldo Mezzera, Angel Colombo, Arturo Álvarez Mouliá y Pedro J. Homaeche resolvió que la mejor forma de festejar la semana era una opereta (12).

La opereta fue representada el 22 de setiembre de 1913 en el **Teatro Royal** (el *Royal Theatre* del programa impreso) con entrada por Bartolomé Mitre casi Reconquista. Compartía edificio con el **Pigall** (el *Royal Pigall*), local en la esquina, de atracción nocturna, estilo cabaret (figura 9). El Royal era en cambio un teatrillo de variedades, donde supo reunirse la Convención del partido colorado de José Batlle y Ordóñez. Años después funcionó allí el pequeño cine pornográfico **Hindú** al cual los estudiantes de la época retornaron... con otros fines.

¿Y el bedel Pedro Demaestri dónde aparece en la opereta?. Está en todas las escenas cumpliendo con una sádica obligación: aplicando faltas a diestra y siniestra. Merecía pues un escarmiento: *el martirio*. Es maniatado, juzgado y condenado por sus víctimas, pero escapa del ajusticiamiento por la aparición del decano **Manuel Quintela** (Treinta y Tres, 1865 - Montevideo, 1928), quien explica así la actitud de su bedel general: "*Un instante, / Que se perdone al bedel / Pues bien mirado no es él / El culpable más flagrante. / Lo obliga la Facultad / Y lo hace por el vintén.*"

La obra estudiantil carece de una línea argumental homogénea. En sus tres escenas introduce aspectos diferentes en la vida curricular de los estudiantes de medicina. Aprovechan para burlarse de todo lo que está a su alcance, el hospital, los profesores, los enfermos, el bedel general.

Los médicos satirizados son todos los profesores de la época: Manuel Quintela, el decano (por su barbita en forma de pera); Américo Ricaldoni (por sus lentes); Alfredo Navarro (por sus bigotes parejitos); Arturo

Lussich (por su dicción con la letra "zeta"); Isabelino Bosch (por su sobretodo); José Brito Foresti (por su afición a la música de cámara); José Infantozzi (por su actividad política); Enrique Pouey (por ejecutar el violoncello). Varios de esos profesores interpretaban música instrumental: Brito Foresti el armonio; Héctor Rosello el violín; Elías Regules la guitarra; Lussich... *toca el pito de los vapores de su hermano* (Antonio, empresario de salvatajes marítimos, autor además del poema *Los tres gauchos orientales*); Infantozzi *tocaba... a las parteras*.

Una mención especial se hizo al profesor **Alfredo Navarro** (Montevideo, 1868-1951), a quien piden en el corredor del hospital que les vuelva a explicar el rol de los ligamentos en la luxación posterior de la cadera. Navarro se explaya sobre el ligamento de Bertin [ligamento iliofemoral en Y]: "... y *ahora, no hay más que empujar... la cabeza entra. En la mujer es más sencillo. Afloja más fácilmente*". Poco cuesta entender el doble sentido que anida en la frase.

No faltan otros personajes hospitalarios. Así, el *enfermero*, cerrado gallego con su particular dicción; y la *madama* obesa, retacona y fea, no así la *aprendiz de partera* jovencita y enamorada de uno de los practicantes de la flamante Asistencia Pública Nacional. Todavía hacen aparecer al *doctor de afuera*, de la campaña, vestido de jacquet, botines abrochados y sombrero de paja, ridiculizado en su risible indumentaria, que "baja" a la capital decidido a instalarse, apuntándose en varias sociedades de asistencia de la época (la "Montevideo", la "Humanitaria", la "Italiana"), Y apunta en una libreta los enfermos que debe visitar en su domicilio: "-A *éste un pulso* [antiguo método diagnóstico] / -A *éste le mandaré el cochero, a ver cómo anda* / -A *éste otro, un pulso y una auscultadita ligera*".

Habrán quienes recuerden los *catres del hospital*; lamentable recurso por la superpoblación hospitalaria de los hospitales públicos. También a esta práctica le cayó la crítica mordaz. Y al infaltable *cuarto de practicantes*, refugio de muchos estudiantes de escasos recursos económicos que fungía como



Figura 10. El Estudiante Libre.

eventual pensión y restaurante. Pero además garito donde se jugaba y apostaba al “gofo”, y... local para citas *non sanctas*.

Hoy una mirada melancólica cubre esa época de desenfado (y desenfreno) estudiantil. Tolerado con benevolencia por los profesores de entonces. Cada uno de los que hemos pasado por las mismas etapas que aquellos jóvenes de 1913 tendremos nuestros recuerdos de aventuras y bromas de todo calibre en los pasillos de hospital y cuarto de practicantes. ¿Habrá quien se anime a contarlos en una nueva opereta?.

“La venganza de la momia”, por la “*Medicine Troupe*” (1923)

El Estudiante Libre, fue un periódico quincenal editado por la Asociación de Estudiantes de Medicina (figura 10).

En su edición del número 36, 1º de junio de 1923, pág. 11 insertó la siguiente noticia:

“CONCURSO DE OBRAS TEATRALES

La Asociación de Estudiantes de Medicina ha abierto el siguiente concurso de obras teatrales a representarse en la semana galénica” (13).

Dos años antes había fracasado un similar intento; el llamado se había declarado desierto. Ahora volvían con el mismo proyecto. Había fecha de expiración al 15 de julio y su argumento - musicalizado - debía aludir al “ambiente de medicina” con carácter festivo-satírico

de algo más de una hora. Pero eso sí, “*estrictamente moral*”. El premio único sería de cien pesos y el autor percibiría el 20% del producido líquido de lo recaudado por entradas. La representación teatral se llevaría a cabo por una *troupe* exclusivamente integrada por estudiantes de medicina nombrada por la Comisión de Fiestas de la Asociación en acuerdo con el autor. Se recibirían las obras en sobre cerrado en su sede de la calle Uruguay 778. Se nombró un jurado integrado por Víctor Zerbino (médico de la Clínica de Niños, 1888-1943), Horacio Maldonado (escritor, Salto 1884-1957) y Cyro Scoseria (crítico de teatro y música, 1892-1964).

Los siguientes números dieron cuenta del progreso de los festejos de primavera y la obra teatral. En el número 38, agosto 1º de 1923, pág. 7:

“LAS FIESTAS DE LA PRIMAVERA

Con gran beneplácito anunciamos a los compañeros que después de varios años de obligatoria “relache” la troupe de Medicina ascenderá nuevamente al tinglado para lucir sus valiosas cualidades... Por lo pronto un jurado competente se ha pronunciado favorablemente sobre una de las obras sometidas a su juicio y que se titula “La venganza de una momia” (sic) y cuyos autores son nuestros excompañeros de tareas Dr. Roberto Giúdice, Diego Martínez Olascoaga, Adolfo Garcé y A. Martínez Olascoaga”.

Roberto B. Giúdice fue el Secretario de Redacción



Figura 11. Teatro Urquiza, en Mercedes y Andes, en la época de la puesta en escena de *La Venganza de la Momia* en 1923 (Montvideo Antiguo.net).

de *El Estudiante Libre* hasta el número 32 (diciembre 1922) en que se retiró al haberse graduado como médico (octubre 1922). Diego Martínez Olascuaga fue practicante del Sanatorio del profesor Enrique Pouey y se dedicó a la ginecología (graduado en 1924). En el número 39, setiembre 1º de 1923, pág. 2:

"LAS FIESTAS DE LA PRIMAVERA

Sin haberse uniformado todavía el programa completo a desarrollarse, podemos adelantar que la base del mismo, constituido por la función teatral a celebrarse en uno de nuestros principales coliseos se verá coronada por el éxito..."

El Coliseo elegido fue el Teatro Urquiza (inauguración: 1905), obra del arquitecto Guillermo West sobre planos de Horacio Acosta y Lara, propiedad del argentino Justo de Urquiza en la esquina de Mercedes y Andes. Allí se ubicó luego (1929) el Estudio Auditorio del Servicio Oficial de Difusión Radioeléctrica (S.O.D.R.E.) y tras el incendio que lo destruyó (1971) y años de abandono, se levantó

en el mismo lugar el actual Auditorio Nacional "Dra. Adela Reta" (2009). Fue el Teatro Urquiza escenario para famosas figuras del teatro y la lírica mundial. Se representó en el Urquiza el miércoles 19 de setiembre de 1923 la obra teatral satírica *La Venganza de la Momia* por la Medicine Troupe (figura 11).

En 1948, a los 25 años de esa representación se editó para distribución privada el folleto de 71 páginas "*La Venganza de la Momia 1923-1948. Comi-tragedia en 1600 versos con algunos ripios buenos*" (14) (figura 12). En la página que incluye el reparto, aparecen profesores de medicina, ministros, jefe de policía, identificados por el doctor Fernando Mañé Garzón con su característica letra al lado de cada personaje (figura 13).

El argumento de la obra en IV actos y varias escenas fue el siguiente: cuatro sabios viajan a Egipto a buscar el esqueleto de Tutankamon, expedición organizada con la ayuda del flamante electo presidente de la República (1923-1927) José Serrato (Montevideo, 1868-1960). Los cuatro sabios son:

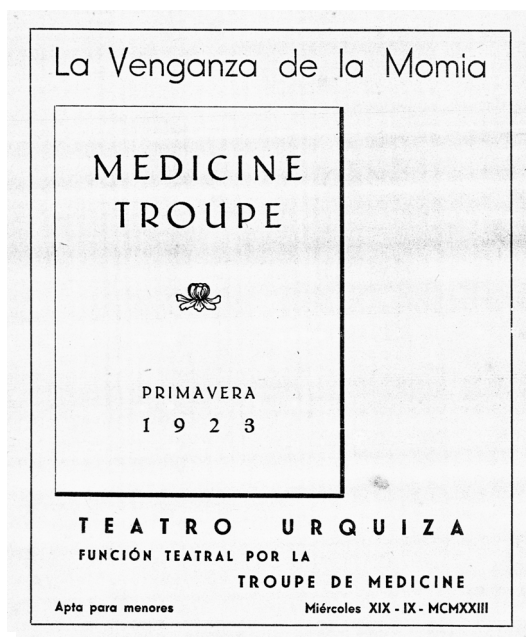


Figura 12. Caratula de la obra teatral La Venganza de la Momia, 1923.

Rik D'Aldoni (Américo Ricaldoni, Montevideo, 1867-1928), *"Científico trovatore / Que una romanza de amore / Decir sabe en versos bellos, / Tal refulgen los destellos / De sus largas serenatas, / Sus metáforas baratas / Las conoce todo el mundo, / Como aquello de: <Ecco il mondo / Ora é breve ora é profundo>".*

"Borelli es el profesor (Juan Bautista Morelli, Italia, 1868 - Montevideo, 1947) */ De Terapéutica, ingrata, / Pues cuando pega la lata / Todo lo invade un sopor. / Candidato a Senador, / De sellos coleccionista, / Es un gran espiritista, / Gran astrónomo también. / Con que ustedes ya lo ven: / Se trata de un <macchietista>".* El "macchietista" es un actor que representa personajes y comediantes típicos.

"Recules, el paisanito (Elías Regules, Montevideo, 1861-1929) */ De costas del Miguelete / Que, en bravo pingo jinete / Vino hasta aquí al trotecito. / Se traía bien escrito / De aprovechar el momento / Fué-se al pie del monumento / De Artigas, y allí plantado / Rindióle culto al pasado, / Cara al sol, melena al viento".* Elías Regules, Catedrático de Medicina Legal, fue fundador del movimiento nativista y autor de "Versos criollos"; es recordado por el poema evocador de su infancia, "Mi Tapera", ubicado donde vivió

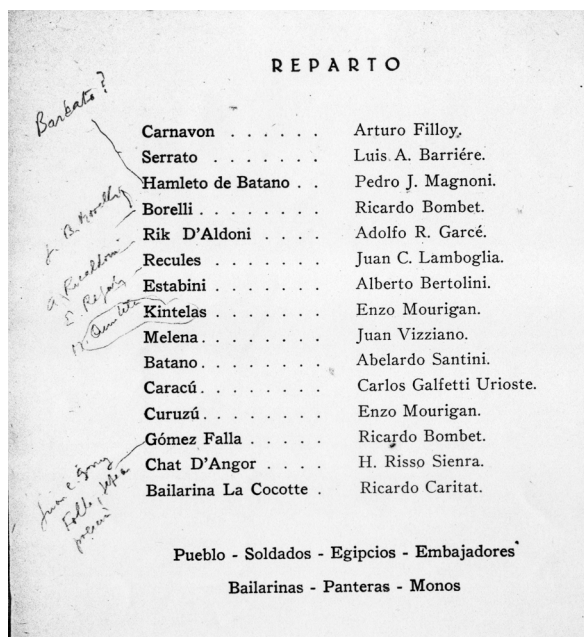


Figura 13. Portada de la obra teatral La Venganza de la Momia, 1923.

de niño en las proximidades de Sarandí del Yí, departamento de Durazno.

"Hamleto [de Batano] es el Director / De un altílo meritorio / Que llaman Observatorio / Y es algo de lo mejor. / ¡Ay de aquel imprevisor! / ¡Llevará buenas lecciones! / Porque si él dice: <agua>, / Déjese usted el paraguas / Seguro que sale el sol". Hay dudas sobre quien es el tal Hamleto de Batano. Mañé Garzón se interroga sobre ¿Barbato?. ¿Sería el agrimensor Germán Barbato (Montevideo, 1896-1965), que fue aficionado a la astronomía y docente de cosmografía, a cargo de un "observatorio astronómico" en el Instituto Alfredo Vázquez Acevedo en 1926, impulsor años después la instalación del Planetario Municipal en Villa Dolores que lleva su nombre?

Ya representada la obra (en dos jornadas), apareció en el número 40 de *El Estudiante Libre*, octubre 1º de 1923, pág. 2 el siguiente comentario:

"UNA ACTITUD ENCOMIABLE

... Los noveles laureados remitieron a la Asociación una nota por la cual renunciaban al cobro del porcentaje correspondiente [20% del obtenido por la venta de las entradas] y solicitaba que fuera destinado para aliviar a los colegas de la Europa Central



Figura 14. Solapero entregado a los miembros de la troupe de medicina en 1923 (colección del autor).

que sufren las pesadas consecuencias de la pasada contienda mundial”.

En la edición del número citado, se incluyó una curiosa sección titulada *El jeringazo. Órgano desafinado en plena floración* (Año I, número II) que dio cuenta del fin de la troupe en la página 9 del periódico:

“LA DISOLUCION DE LA TROUPE DE MEDICINA
Después de los dos brillantes triunfos conseguidos en las dos funciones teatrales realizadas con motivo de la fiesta de la primavera... la troupe que tan correctamente representó dicha obra se reunió alrededor de bien servida mesa para festejar la victoria obtenida. Realizóse la comida en medio de desbordante alegría, cantándose a su comienzo el hermoso himno compuesto por el profesor Labrocca y cuya letra reproducimos en otro artículo”.

Y lo curioso es lo que sigue:

“Lucían los comensales una artística insignia recordatoria de los triunfos obtenidos; insignia que hará poner la carne de gallina a los que en adelante pretendan actitudes desorbitadas, pues también a ellos les hará recordar la fuerza que tiene la crítica amplia y franca de la grey estudiantil”.

Pues bien, el que esto escribe, a su ingreso a la Facultad de Medicina (1960) recibió como regalo una

insignia, un pequeño distintivo de solapa de manos de su vecino, el veterano Arturo Filloy, quien había integrado la troupe del año 1923 en el papel de Lord Carnavon. ¡Era la “*insignia recordatoria*”! que se entregó a los comensales según la versión de *El Jeringazo*. No recuerdo que Filloy me hubiese mencionado su significado. Muchos años transcurrieron para conocer lo que representaba esa rara y evocadora pieza (figura 14).

En la sesión de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina del 5 de junio de 1990 presenté el distintivo bajo el título “*Medallística médica: distintivo referente a la representación teatral <La venganza de la momia> (1923)”*.”

“Una <Medicine Troupe> presentó en el Teatro Urquiza de Montevideo los días 19 y 20 de setiembre de 1923 la obra cómica <La venganza de la momia>. El libreto fue posteriormente impreso en edición privada al cumplirse los 25 años de la puesta en escena. Luego que aquella edición fuera presentada en esta Sociedad por el Dr. Fernando Mañé Garzón (sesión del 3 del corriente) me percaté que poseía un distintivo de solapa relacionado con aquella <première>, y que me había obsequiado en 1960 el Sr. Arturo Filloy, integrante de la troupe en el papel de Lord Carnavon.

Paso a describirla: circular, 13 mm de diámetro, en metal dorado, sin datos del autor del cuño. Sobre fondo en esmalte negro, su campo luce un grueso libro abierto. En su página de la izquierda un esqueleto; a la derecha la fecha 21-9-23. En el exergo una lámpara votiva emite potente llama por su pico. Rayos irradian hacia los bordes del campo.

No conociendo ejemplares similares, ni figurando tampoco en el catálogo consultado (15), presumo con bastante fundamento que el distintivo pertenece a una serie limitada, año 1923, expresamente confeccionado para la puesta en escena de la obra, ya que sus fechas coinciden”.

Al preparar este artículo, tuve un nuevo hallazgo sobre el solapero: la crónica de *El Jeringazo* y la entrega del distintivo -en limitado número- a los integran-



tes de la *Medicine Troupe*, entre ellos a Arturo Filloy, seguramente estudiante de medicina que no llegó a graduarse. Filloy -además- formó parte de la primera hora de la *Troupe Ateniense*, la número uno de las «troupe» teatrales estudiantiles muy populares en Uruguay en el primer tercio del siglo 20. Formada en 1922 por un grupo de estudiantes universitarios de derecho (de ahí su nombre *Troupe Jurídico-Ateniense*), mutó al año siguiente por *Ateniense* aludiendo al *Club Atenas*, equipo de baloncesto montevideano del que algunos de los integrantes del grupo formaban parte. Sus dos más recordados integrantes fueron Ramón Collazo y Víctor Soliño (16,17).

La “Sociedad Médica Calembour” (1923)

El periódico *El Estudiante Libre* incluyó una página humorística titulada *El Jeringazo. Órgano desafinado en plena floración*. En el N° 40, la página incluía de *El Jeringazo* publicó un aviso o *réclame* de los médicos especialistas de una inexistente *Sociedad Médica Calembour* (18).

Un *calembour* es un juego de palabras chistosas; en el texto, el *calembour* ha sido vincular fonéticamente el nombre o apellido de cada médico que ejercía por entonces en Montevideo con una enfermedad:

“SOCIEDAD MÉDICA CALEMBOUR. CUERPO DE MÉDICOS ESPECIALISTAS

Para las enfermedades de la boca - Dr. Lenguas

Para las enfermedades de la voluntad - Dr. Volonté

Para las enfermedades de la nariz - Dres. Bonasso y Nario

Para las enfermedades del cerebro - Dr. Savio

Para las enfermedades infantiles - Dr. Infantozzi

Para las enfermedades femeninas - Dres. Berta y De María

Para las fugas epilépticas - Dr. Et-chepare (sic)

Para las paperas - Dr. Paperán

Para las anginas tabacales - Dr. Toscano

Para el mal de montaña - Dr. Cima y Montaña

Para la sarna - Dr. Sarno

Para los abstinentes - Dr. Bevilacqua

Para religiosos - Dres. Capilla, Abadie, Devoto, San Juan y San Martín Hnos.

Para los vegetarianos - Dr. Berro

Para los carnívoros - Dres. Camelli Hnos.

Para las alteraciones del juicio - Dr. Travieso

Para los marinos - Dres. De Barca, Barcala e Ira-Ola (sic)

Para la euforia - Dr. Pena y A.P.N. (ésta última sin ironía)

Para las enfermedades hereditarias - Dr. Nieto

Para las enfermedades repentinas - Dr. Brusco

Para los de sangre azul - Dres. Conde, Reyes y Real de Azúa

Para la obesidad - Dres. Delgado, Delfino y Schia-ffino (sic)

Para accidentes callejeros - Dr. Calzada

Para miseria fisiológica - Dr. Ricchi

Para psicastenia - Dr. Sicco

Para la hidropesía - Dres. Lagos y de la Fuente

Para los apaleados - Dres. Legna-ni y Surra-co (sic)

Para el cansancio - Dr. Canzani

Para los moribundos - Dr. Cirio

Para los haraganes - Dr. Harán (padre e hijo)

Para los revolucionarios - Dres. Guerra, Aguerre y De Armas

Para las amnesias - Dr. Mondino (¡Ché Alfonso! ¿te acordás de aquel caso?)

Para crecer - Dr. Halty

Para las rabietas - Dr. Crispo

SERVICIOS ESPECIALES

Servicio de baños - Dres. Bañales y Bañón

Servicio de guardias - Dr. Laguardia

Servicio de campaña - Dres. del Campo y Montes

Servicio de belleza - Dr. Bellini

Servicio para los médicos - Dr. Galeano”.


REFERENCIAS

- (1) *El Crepúsculo De Un Dios* / Opereta. Montevideo: Imprenta La Rural, 1913. Folleto de 14 x 21 cm, 26 p.
- (2) *La Semana. Periódico festivo, artístico, literario y de actualidades*. Montevideo, año V, Nro. 210, 25 de setiembre de 1913, pág. 14. Disponible en: anaforas.fic.edu.uy/jspui/bitstream/123456789/41556/1/La_Semana_N210.pdf [Consulta 20/08/2018].
- (3) Italian and Ibero American Relationships. *Il Teatro dei Due Mondi The Musical Theatre. Database del Teatro Solís*. Disponible en: <http://www.imla.it/dvd2/data/uk/database.html> [Consulta 20/08/2018].
- (4) Szarán L. *Diccionario de la música en el Paraguay*, Nuremberg, Jesuitenmission, 2007, entrada *Dall'Argine, Luis*. Disponible en: <http://www.luisszaran.org/DiccionarioPrologo.php?lang=es> [Consulta 20/08/2018].
- (5) Lockhart J. *La historia del Hospital Maciel*. Montevideo: Editora de Revistas, 1982, p. 187-89.
- (6) Casette editado por "Orfeo" bajo el título *César Zagnoli, "Mucho que ver"*, SCO 93002, 198; en su lado "A" figura como primer tema "*Borrarme la falda, Pedro*", y su autor, tango de Martín A. Lasala.
- (7) Wilson E. *Médicos uruguayos en el tango*. Disponible en: https://www.anm.org.uy/index_html_files/Medicos%20uruguayos%20en%20el%20Tango.pdf [Consulta 20/08/2018].
- (8) *A Pedro Demaestri, bedel de la Facultad de Medicina de Montevideo, este recuerdo emocionado de los que fuimos "sus estudiantes" en épocas jamás olvidadas*. Montevideo, edición privada, 1944, 78 p. El folleto forma parte de la colección de la Universidad de Texas y fue digitalizado en el 2008.
- (9) Buño W. *Sesiones de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina* vol. XI, Montevideo, 1990, p. 106-107; facsímil de portada y carátula del folleto.
- (10) Penco NH, *Demaestri P*. *Semanario Marcha*, Toda la semana en un día. Año X, N° 456, viernes 26 de noviembre de 1948, p. 4.
- (11) Rizzi Castro M. *La Facultad de Medicina. Montevideo, 1951*. Disponible en: <https://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/rizzi.pdf> [Consulta 20/08/2018].
- (12) Buño W. *Nómina de egresados de la Facultad de Medicina de Montevideo entre 1881 y 1965*. Ses Soc Urug Hist Med, Montevideo; 1987-88; IX-X:1-49.
- (13) *El Estudiante Libre. Órgano Oficial de la "Asociación de los Estudiantes de Medicina"*. Montevideo, N° 1, mayo 15 de 1919 – N° 40, octubre 1 de 1923.
- (14) *La venganza de la momia. Medicina Troupe. Primavera 1923. Teatro Urquiza. Función teatral por la Troupe de Medicine (sic). Apto para menores. Miércoles XIX-IX-MCMXXIII*. Montevideo: Imp. Rosgal, 1948, 71 p.
- (15) Buño W. *El acontecimiento médico a través de la medalla. 1ª exposición de medallas uruguayas relativas a la medicina*. Montevideo: Biblioteca de la Facultad de Medicina, 1965, 27 p.
- (16) Soliño V. *Vida, pasión y muerte de la Troupe Ateniense*, Montevideo: A.G.A.D.U., 1973.
- (17) *Aliverti Liquidada. Troupe Ateniense*. Montevideo: Irrupciones Grupo Editor, 2012, 96 p. Reimpresión facsimilar del "*Primer Libro Neosensible de Letras Atenienses. Aliverti Liquidada. Apto Para Señoritas*", edición de autor, 1932.
- (18) *El Jeringazo. Órgano desafinado en plena floración. Redacción y Administración: Boya N° 4 del Canal Pelviano. Año I, N° 2*. En: *El estudiante libre*, N° 40, Montevideo, octubre 1 de 1923, 7 p.



Transfixión de cráneo mortal por varilla de hierro propulsada por máquina cortadora de pasto

Mortal cranial transfixion caused by an iron rod propelled by a grass mower

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.1.10>

Dr. Augusto Soiza Larrosa ^a  <https://orcid.org/0000-0002-3924-9976>

Médico Legista. Ex Jefe del Departamento Médico Legal del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

El 16 de diciembre de 1994, procedente de una unidad militar de la ciudad de Montevideo (Uruguay) fue ingresado al Hospital Militar Central un paciente masculino de 22 años. Su cráneo mostraba la transfixión por un trozo de varilla de hierro espiralado (entorchado) habitual de uso en encofrados. Había sido propulsada por una máquina cortadora de pasto manejada por otro funcionario. La víctima estaba en su proximidad. Un extremo de la barra emergía por la región occipital derecha y el otro por la comisura bucal del mismo lado. Ingresó con vida pero en la evolución desarrolló complicaciones sépticas locales (meningitis, ventriculitis) y finalmente sepsis y sufrimiento de tronco encefálico mortal al cumplirse 40 días de la lesión. Se practicó la autopsia en el Departamento de Medicina Legal del hospital.

El caso clínico médico legal tiene a la fecha 25 años de acaecido. No obstante, la excepcionalidad del mismo en la bibliografía consultada nos ha convencido de su interés.

PALABRAS CLAVE: Fracturas Craneales; Lesiones Traumáticas del Encéfalo; Phineas Gage; Traumatismos Cerebrovasculares; Traumatismos Craneocerebrales; Traumatismos Penetrantes de la Cabeza.

ABSTRACT

On December 16, 1994, a 22-year-old male patient was admitted to the Armed Forces Central Hospital from a military unit in the city of Montevideo (Uruguay). His skull was transfixed by a piece of spiral-shaped iron rod (twisted) such as those usually used in building structures. It had been propelled by a grass mower operated by another peer. The victim was in his proximity. One end of the bar emerged from the right occipital region and the other end from the mouth corner on the same side. He was alive upon admission, but in the evolution, he developed local septic complications (meningitis, ventriculitis) and finally sepsis and mortal brain stem injury after 40 days. An autopsy was performed in the Department of Legal Medicine of the hospital.

The medico legal case took place 25 years ago. However, its exceptionality within the consulted bibliography has convinced us of its interest.

KEY WORDS: Skull Fractures; Brain Injuries, Traumatic; Phineas Gage; Cerebrovascular Trauma; Craniocerebral Trauma; Head Injuries, Penetrating.

Recibido para evaluación: Setiembre 2018

Aceptado para publicación: Enero 2019

Correspondencia: 21 de setiembre 2713. Apto. 401. C.P. 11300. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 27101418.

E-mail de contacto: asoiza@adinet.com.uy

HECHOS

OGS, sexo masculino, raza blanca, 22 años ingresó el 16 de diciembre de 1994 a la emergencia del Hospital Militar Central de Montevideo (Uruguay) procedente de una unidad militar con diagnóstico de traumatismo cráneo encefálico penetrante. Un trozo de varilla de hierro retorcido (entorchado) se había introducido en su cráneo al ser proyectada como un misil por las aspas de una máquina cortadora de pasto. La varilla había sido abandonada y estaba oculta entre el césped.

La víctima no era quien manejaba la máquina pero se encontraba ocasionalmente en su proximidad al estar lavando un vehículo ambulancia. La máquina cortadora de pasto era del tipo doméstico, si bien se desconoce el modelo.

La varilla, cuyas dimensiones exactas no fueron consignadas ni existe registro fotográfico (se identificó como "retorcida, de uso en la construcción"), tenía un extremo emergiendo en la región occipital (entrada) y el otro por la comisura bucal derecha (salida). Medía por tanto poco más que el diámetro antero-posterior del cráneo. Fue extraída en la sala de emergencia e insólitamente descartada.

La tomografía computada de cráneo mostró un trayecto encefálico de derecha a izquierda, de arriba hacia abajo, atravesando la vía óptica y el vérmis cerebeloso. Discreto hematoma en el trayecto. Rotura de la parte occipital de la hoz del cerebro. Hematoma de fosa posterior derecha. Sangre en la comisura interhemisférica y cisternas basales. Esquivas óseas en el orificio de entrada.

Ingresó a Cuidados Intensivos en coma.

La TC de cráneo de control al 5º día mostró hidrocefalia supratentorial que requirió derivación ventricular externa valvulada.

Al 11º día tuvo una hemorragia digestiva alta por lesión erosiva aguda de estómago con repercusión hemodinámica.

Curva febril de tipo séptico. Cultivo de líquido espinal turbio con abundante desarrollo de bacilos Gram negativos y regular desarrollo de *staphylococcus* *negativo*.

Al 15º día, TC de cráneo de control incambiada (área hemorrágica occípito-cerebelosa y edema cerebral difuso).

Al 18º día traqueotomizado, pasó a sala de neurología. Tráqueobronquitis purulenta. Foco neumónico pulmonar. Infección urinaria. Síntomas de sufrimiento de tronco encefálico, vagabundeo ocular y crisis extenso-pronadoras. Muerte clínica el 21 de enero de 1995, al 40º día.

AUTOPSIA

A requerimiento de la Justicia Militar (Exp. 057/A/995) se practicó autopsia por el Departamento de Medicina Legal del hospital. Informe N° 134410 (figura 1); 21 de enero de 1995.

Dres. Augusto Soiza Larrosa y Domingo Mederos Catalano.

No se remite la barra de hierro.

Cadáver de sexo masculino, identificado como OGS, registro hospitalario 389065. 22 años, raza blanca, complexión muscular, talla 160 cm. Sin señas particulares. Buen estado de conservación postmortem (menos de 24 horas). Cambios cadavéricos precoces.

Examen externo: herida suturada en región temporo-parietal derecha en vías de cicatrización (entrada del misil). Sin lesión objetiva en macizo facial. Traqueotomía. Ausencia de otras lesiones externas.

Examen interno: a) Cráneo: al desprender el cuero cabelludo infiltración hemorrágica subcutánea que se extiende al músculo temporal derecho. La inspección del cráneo óseo muestra un orificio temporal derecho, a nivel de la parte posterior de la sutura temporo-parietal (señalado con el N° 1 del protocolo) de 8 mm de diámetro, circular, cortado a bisel (entrada craneana del misil). Se extrae la masa encefálica. En la base craneal, a nivel de su piso medio y sobre la cara posterior del peñasco temporal, un segundo orificio (salida craneana del misil). No hay fracturas irradiadas. Un tercer orificio en el hueso frontal corresponde al drenaje quirúrgico ventricular externo. El encéfalo es edematoso y congestivo, pero sin hematoma visible. Fijado en solución conservadora formolada, fue examinado días después. Su peso

N.R. 389 065 H. C. FF. AA. N° 134 420
Servicio de Anatomía Patológica
Montevideo, 21 de enero de 1995

SUMARIO
SR. JUEZ ~~XXXXXXXXXX~~ MILITAR E.I.No.5 XXXX
El que suscribe Dr. Augusto Seiza Larrosa-Dr. Domingo Mederos informa a Ud. que en esta fecha ha realizado la necropsia del Sde. la. con los siguientes resultados.

ANTECEDENTES: Ingresó al H.C. el 16.12.94, proveniente de su unidad, al haber sufrido la introducción violenta de un cuerpo extraño en su cráneo (varilla de hierro retorcida), proyectado por una máquina cortadora de césped, que ingresó en la región occipital derecha y emergió en la comisura bucal derecha, transfixiando la masa encefálica. Durante la evolución, desarrolló complicaciones sépticas locales (meningitis; ventriculitis) y generales (sepsis) con rápido deterioro respiratorio y metabólico, muriendo el 21.01.95.

IDENTIFICACIÓN: Sexo M Raza B Edad 22 Talla 160 cms.
Complexión muscular asténica opas no

Otros caracteres: cabello negro; lacio y corto; iris marrón; faltan piezas dentarias (no prótesis); no tatuajes; no cicatrices.

FENOMENOS CADAVERICOS: Hora 2330
rigidez intensa y total; enfriamiento en curso; livideces dorsales poco intensas y en fase móvil; no putrefacción.

EXAMEN EXTERNO:
1) herida en región temporo-parietal derecha, suturada en vías de cicatrización
2) cara, sin lesiones
3) traqueostomía, supurada, por la que escapan secreciones blanco-amarillentas
4) miembros superiores sin lesiones
5) tronco, cara dorsal y ventral, sin lesiones, salvo fístula sacra
6) miembros inferiores sin lesiones
7) genito-anal, sin lesiones

EXAMEN INTERNO:
1) **CRANEO:** infiltración hemorrágica cuero cabelludo y músculo temporal derecho. Orificio de entrada temporal derecho, a nivel de la parte posterior de la sutura temporo-parietal, de 8 mm diámetro, circular, perfectamente cortado a bisel.

TRAJECTO CEREBRAL

No fracturas irradiadas.
Orificio de salida en el piso medio de la base del cráneo, a nivel de la cara posterior del peñasco temporal.
Orificio frontal, correspondiente a la trepanación para el drenaje ventricular externo.
Encefalo edematoso-congestivo; circunvoluciones aplanadas; L.C.R. turbio. Se ha conservado este material en fijación en suero salino y formol, para posterior estudio, por encontrarse muy friable, no se advierte hematoma.
Tórax y abdomen: no hay lesiones traumáticas; vía aérea inundada por secreciones blanco-amarillentas. Pulmones con aspecto de focos bronconeumónicos.
Hígado de aspecto colestásico.
Bazo normal.
Resto del examen, sin lesiones.

DISCUSION:
Los hallazgos autópticos, son concordantes con la descripción clínica del incidente. A nivel craneal, un objeto contundente ingresó por el hueso temporal derecho y emergió de la cavidad, luego de breve trayecto, por el piso medio de la base. En su recorrido labró un trayecto transfixiante encefálico, cuya precisa topografía está a estudio (encefalo en fijación).
Hay evidencias de infección intracraneana, explicables por el masivo aporte microbiano, a través del objeto contundente, e importante edema cerebral.
A pesar de no disponer del presunto objeto contundente, es perfectamente compatible que una varilla de hierro como la que portaba el herido a su ingreso, haya penetrado violentamente en el cráneo, con una dirección atrás-adelante; arriba-abajo; derecha-izquierda.
Hay también evidencia de complicación infecciosa pleuro-pulmonar.
La muerte se produce por las consecuencias, fundamentalmente infecciosas, de la herida penetrante craneana.
No hay signos de lucha ni defensa.

CONCLUSIONES:
Causa inmediata de muerte: Agravio encefálico con enclavamiento de tronco, secundario a las complicaciones de la herida penetrante craneana y transfixión encefálica.
Factores contribuyentes: Infección local y sistémica.
Necesita técnicas complementarias: Disección diferida del encefalo en fijación.
Saluda al Sr. Juez atentamente.

Figura 1. Protocolo de autopsia, anverso (izquierda) y reverso (derecha).

era de 1150 gramos y sus medidas 170 x 150 x 70 mm. Al seccionarlo, a nivel del lóbulo occipital derecho había una laceración con forma "en canal" que se extendía al lóbulo temporal homolateral en unos 6 cm, con un diámetro de 3mm (trayecto del misil). No hubo comunicación con los ventrículos cerebrales. Piocefalia. Coágulos cruóricos en el ventrículo medio. Ventrículos laterales distendidos con abundante contenido seropurulento. Líquido espinal turbio.

b) Tórax y abdomen: sin lesiones traumáticas. Vía aérea inundada por secreciones purulentas. Pulmones con focos de aspecto bronconeumónico. Hígado colestásico. Bazo normal.

Resto del examen sin lesiones. La anatomía patológica de los pulmones mostró rotura de tabiques y septos alveolares de probable causa mecánica (ventilación asistida a presión positiva) y depósito hialino en la superficie de los alvéolos compatible con distress respiratorio del adulto.

Conclusiones de autopsia

En el cráneo penetró un objeto contundente que en la emergencia hospitalaria se describió como "barra de hierro retorcida". Ingresó por la región temporal derecha (lesión de entrada) y emergió, luego de labrar un trayecto en el cerebro, por el piso medio de la base (lesión de salida). Su recorrido transfixiante encefálico fue de atrás-adelante y ligeramente de derecha-izquierda, de arriba-abajo. Provocó infección intracraneana por el masivo aporte microbiano que contaminaba el objeto con flora del suelo.

No fue remitido el objeto contundente, pero de acuerdo a lo consignado en la historia clínica de la emergencia hospitalaria, los hallazgos autópticos son compatibles con el ingreso de la varilla de hierro extraída del cráneo de la víctima a su ingreso. La dirección del misil ha sido la consignada.

Hubo infección del tejido nervioso (ventriculitis, pio-



Figura 2. Phineas Gage (1823-1861) en fotografía de gabinete, 1º de enero de 1860 con la barra de hierro que transfixió su cráneo (colección de la familia; tomado de Wikipedia, dominio público). Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Phineas_Gage



El Dr. Harlow lo describió así: *"Front and lateral view of the cranium, representing the direction in which the iron traversed its cavity; the present appearance of the line of fracture, and also the large anterior fragment of the frontal bone, which was entirely detached, replaced and partially re-united"*.

Figura 3. Diagrama con la trayectoria de la barra de hierro en el cráneo de Phineas Gage, según John Martin Harlow (Boston, 1869), médico que lo asistió. Disponible en: <https://neurophilosophy.files.wordpress.com/2006/12/harlowbmsj1860.pdf>

Horrible Accident.—As Phineas P. Gage, a foreman on the railroad in Cavendish, was yesterday engaged in tamkia for a blast, the powder exploded, carrying an iron instrument through his head an inch and a fourth in circumference, and three feet and eight inches in length, which he was using at the time. The iron entered on the side of his face, shattering the upper jaw, and passing back of the left eye, and out at the top of the head.

The most singular circumstance connected with this melancholy affair is, that he was alive at two o'clock this afternoon, and in full possession of his reason, and free from pain.—*Ludlow, Vt., Union.*

Figura 4. Primera noticia en la prensa local, *Boston Post* del 21 de setiembre de 1848 (Wikipedia, dominio público).

cefalia) y broncopulmonar, con importante edema cerebral, desviación de estructuras y sufrimiento de tronco encefálico, a las que cabe atribuir en último término la muerte. Se destaca que no hubo signos de lucha ni defensa.

En suma: causa inmediata de muerte, agravio encefálico con enclavamiento de tronco, secundario a las complicaciones de la herida penetrante craneana por un misil de hierro con transfixión cerebral. Factores contributivos, infección local y sistémica, distress respiratorio.

DISCUSIÓN

Las heridas transfixiantes de cráneo son habitualmente causadas por proyectiles de armas de fuego. El caso que aquí se presenta es una excepción, una rareza médica.

El antecedente histórico de una herida de esta naturaleza se remonta al año 1848, con la particularidad de que *la víctima sobrevivió*. El caso es conocido y publicado por historiadores de la medicina, médicos del área forense y periodistas (1-3).

Phineas Gage (1823-1861, figura 2), de 25 años, en Estados Unidos, trabajaba como capataz de cuadrilla en la empresa de ferrocarriles. El 13 de setiembre de 1848, estaba ocupado en la voladura de rocas para la construcción de las vías en la línea Rutland-Burlington (Nueva Inglaterra). Perforaba las rocas para introducir el explosivo, un detonador y finalmente sellado con arena. Para compactar el material utilizaba una barra de hierro que introducía

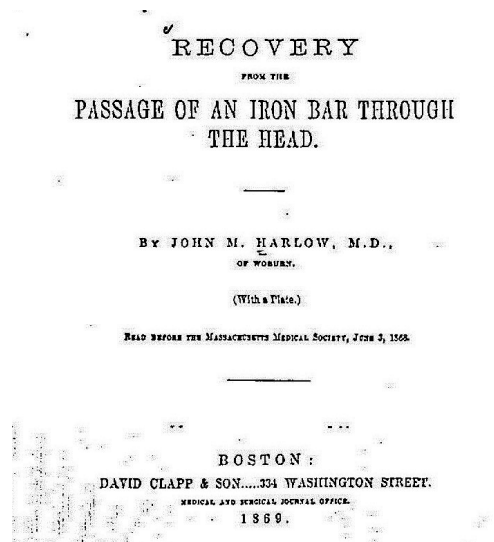


Figura 5. Portada del folleto del Dr. John M. Harlow (Boston, 1869) donde describió el caso de Phineas Gage con el diagrama de la transfixión del cráneo.

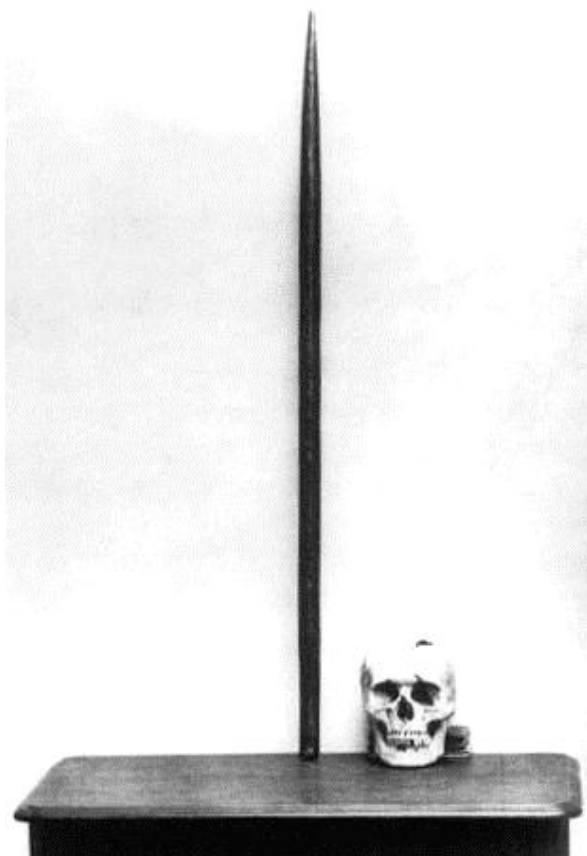


Figura 6. Cráneo de Phineas Gage y barra de hierro conservados en el Warren Anatomical Museum, Harvard University School of Medicine.

en la perforación mediante golpes. A las 4:30 pm se produjo una explosión, tal vez por una chispa por el roce de la barra que deflagró la carga explosiva. La barra de hierro fue súbitamente rechazada fuera del agujero e impactó en el cráneo del capataz que la manejaba, transfixiándolo, “*entrando por el lado izquierdo de la cara, pasando por detrás del ojo izquierdo y saliendo por la parte superior de la cabeza*” (figura 3). La noticia fue comunicada en la prensa local (figura 4). La barra tenía una longitud de 1,1 m y diámetro de 32 mm. Los pormenores de la evolución de la impresionante herida, asistido por el médico John Martin Harlow, están bien documentados en la bibliografía, incluyendo la descripción por el propio Harlow (4) (figura 5). Fue dado de alta el 1º de enero de 1849. Gage perdió su ojo izquierdo y sufrió *notorios cambios en su personalidad* (pero no alteraciones motoras, de lenguaje, mnésicas ni de la inteligencia) que le impidieron el reintegro a su habitual empleo. Se desempeñó en trabajos zafrales y ocasionales. Tal vez se exhibió en un circo. Tuvo accesos epilépticos. Murió 13 años después, y no se le practicó autopsia. Fue sepultado en el Lone Mountain Cemetery de San Francisco. En 1867 su cadáver fue exhumado; su hermano rescató el cráneo y la barra de hierro y la remitió al médico John Harlow. Ambos se conservan en el *Warren Anatomical Museum* de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard (figura 6).

El cambio de comportamiento que exhibió Gage se reconoce hoy como *síndrome disejecutivo por lesión del lóbulo frontal* y se observa con frecuencia siguiendo al impacto del cerebro (sus lóbulos frontales) contra la cara interna del cráneo óseo en los siniestros de tránsito, caídas y precipitaciones (*cinetic trauma*). La corteza del lóbulo frontal está vinculada a las emociones, la personalidad, las funciones ejecutivas y la adquisición de nuevas destrezas en general. Todo ello queda trastocado luego de cicatrizadas las lesiones contusas.

Phineas Gage se transformó en un personaje legendario en los anales de la neurología y neuropsicología y su caso ha sido fundamental para el estudio



Figura 7. Máquina cortadora de pasto. En su base tiene cuchillas que en su rotación seccionan el pasto, y eventualmente proyectan materiales potencialmente contundentes que se encuentran en el suelo.

y comprensión del daño cerebral postraumático. Además fue la primera evidencia de una zona cerebral relacionada con el comportamiento ético y la conducta social.

Numerosos incidentes de lesiones en el cráneo por objetos contundentes de todo tipo (misiles no balísticos) proyectados por las máquinas cortadoras de pasto se han publicado.

El 17 de abril del 2013, un hombre de 30 años de edad que trabajaba como jardinero (Carolina del Norte, EEUU) resultó herido al recibir un golpe en la cabeza (no transfixiante) de un proyectil de metal despedido por una cortadora de pasto operada en las cercanías por un compañero de trabajo. Murió en 24 horas por las lesiones. El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH), División de Investigaciones sobre Seguridad (DRS), Programa de Análisis de Casos de Muerte Ocupacional y Evaluación de Controles llevaron a cabo una investigación y analizaron las circunstancias del incidente, el informe del médico forense y el certificado de defunción, así como las fotografías tomadas en el lugar del incidente y las declaraciones de testigos. La víctima tenía una estatura aproximada de 1,62 metros y 59 kilos de peso. El proyectil de metal se originó en una estaca en espiral que se usaba para atar con



Figura 8. Fragmento de varilla de hierro entorchado, verosímilmente similar al que causó la lesión del paciente de esta presentación.

una correa a una mascota en el patio trasero de la propiedad. El jardinero se encontraba aproximadamente a unos 8 metros de la cortadora de césped en funcionamiento mientras usaba una podadora. La cortadora de pasto golpeó la estaca de metal seccionando una pieza de metal, que fue lanzada desde abajo de la cortadora y golpeó al jardinero en el costado de la cabeza. El jardinero se encontraba parado cuando ocurrió el incidente, si bien no está claro cuál era su ubicación exacta cuando el proyectil de metal lo golpeó. La cortadora de césped era un modelo comercial para tripular, del 2009, y la velocidad de las cuchillas de esta cortadora alcanzaba aproximadamente 8500 revoluciones por minuto o **96,6 millas por hora en la punta de la cuchilla** (5).

En otro caso, un pequeño fragmento de alambre (5 mm) fue despedido por una máquina cortadora de pasto, penetró en abdomen superior, transfixió el corazón (ambos ventrículos), penetró en pulmón izquierdo y quedó alojado en la pared torácica. Produjo la muerte inmediata por taponamiento cardíaco (hemopericardio de 300 cc) [(6)].

La víctima objeto de nuestra presentación murió por las consecuencias de la transfixión de su cráneo por el trozo de hierro impulsado por la máquina cortadora de pasto (figura 7). La masa de



ese fragmento de hierro (figura 8) no es conocida, lo que impide calcular su velocidad inicial y su energía cinética. Pero el resultado producido excede estas precisiones y muestra el real peligro de los objetos proyectados por las aspas de las máquinas-corta césped. La proyección de objetos contundentes ocultos en la vegetación del suelo no es infrecuente con estas máquinas. Esto es debido a que la máquina tiene una o varias cuchillas rotatorias que seccionan el pasto y lo proyectan hacia atrás o al costado donde es recogido en una bolsa. Si se ha removido el saco o no lo tiene el objeto contundente puede proyectarse a distancia. Los manuales recomiendan que previo al pasaje de la máquina se retire todo objeto del suelo capaz de ser proyectado, y el operador sea provisto de medidas de protección (casco cefálico, lentes de seguridad, guantes, pierneras). Y que en el área de operación *no existan personas ni animales que puedan ser alcanzados*.

En el presente caso, el herido no era el operador de la máquina *sino un individuo que estaba en las proximidades y que las leyes del azar le convirtieron en víctima*. ¿Cómo pudo ser alcanzado por el misil?. Sin duda el trozo de hierro estaba en el suelo y no había sido retirado previamente. Tampoco la máquina pudo retenerlo pues ¿tenía el saco recolector colocado, o éste no existía?.

Para dar una idea del potencial lesivo de un objeto proyectado como misil por las cuchillas de una máquina cortadora de pasto lo comparamos con los proyectiles de arma de fuego del tipo pistola y revólver. Viajan a velocidad inferior (medida en la boca del arma) a 500 m/seg y se consideran de *energía cinética media*. Comparativamente, *la velocidad inicial de la bala de un arma calibre 7,65 es de 450 m/s*.

Los objetos tomados por las cuchillas de una máquina que giran a miles de revoluciones por minuto (hasta 3000/minuto), pueden ser impulsados a una velocidad estimada (según los modelos) en 200 a 232 millas/hora (322 a 373 km/hora = 193 a 223 m/seg) (7,8). A tal velocidad la capacidad para causar lesio-

nes significativas está relacionada con la masa del objeto que despiden las cuchillas. Los fragmentos de pequeña masa impulsados por estas máquinas se comportan como proyectiles subsónicos.

Velocidad y masa se vinculan con la **energía cinética** que el objeto transmitirá al impactar en la víctima y *puede causar lesiones muy graves, incluso transfixiantes si su estructura es "proclive" a penetrar*. Puede incluso matar. Una lesión transfixiante de cráneo como la que presentamos aquí es una excepción y rareza médica. De ahí su interés en registrarlo para la bibliografía del neurotrauma.

REFERENCIAS

- (1) Ratiu P, Talos I, Haker S, Lieberman D, Everet P. Case Report. The Tale of Phineas Gage Digitally Remastered. *J Neurotrauma* 2004; 21(5):637-643. <https://doi.org/10.1089/089771504774129964>
- (2) Costandi M. The incredible case of Phineas Gage. *Neurophilosophy* Wordpress, under History of neuroscience, Neuroscience, Psychology Monday, December 4, 2006. Disponible en: <https://neurophilosophy.wordpress.com/2006/12/04/the-incredible-case-of-phineas-gage/> [Consulta 31/08/2018].
- (3) Quijada P. En 1848 una barra de hierro le atravesó el cráneo y sobrevivió. *Cosas del cerebro*, May 11, 2013. Disponible en: <https://abcblogs.abc.es/cosas-cerebro/curiosidades/en-1848-una-barra-de-hierro-le-atraveso-el-craneo-y-sobrevivio.html>
- (4)] John M, Harlow JM. Passage of an iron rod through the head. Letter to the Editor. *Boston Med Surg J* 1848; 39:389-393.
- (5) NIOSH. Fatality Assessment and Control Evaluation Program. Inform N° 2013/04. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/niosh/face/pdfs/face2013-04.pdf> [Consulta 31/08/2018].
- (6) Huston B, County R. Medical Examiner's Office. A Fatal Perforating Lawn Mower Injury. *J Forensic Sci Criminol* 2015; 2(1):1014.
- (7) Coopwood TB. Missile injuries from power lawn mowers. *Texas Med* 1976; 72(4):53-54.
- (8) McNamara WF, Yamout S, Escobar M, Glick P. Lawn mower-related projectile injury. *Pediatr Surg Int* 2009; 25:643.64.



Normas de Publicación

Publication Rules

La Revista Salud Militar es la publicación científica oficial de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Publica trabajos originales e inéditos referentes a temas en el ámbito de las ciencias médicas, dirigida a todos los profesionales de la salud, los manuscritos recibidos son evaluados Ad Portas por un técnico en estructura de trabajos científicos, seguido por el Editor y Comité Editorial, luego son sometidos a revisión por pares, asesores expertos (árbitros) nacionales e internacionales para su opinión y juicio, con régimen de arbitraje DOBLE CIEGO.

La Revista se adhiere a: "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas" (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 5th ed. N Engl J Med 1997; 336(4): 309-15) elaborado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas o "Grupo de Vancouver" complementado con la Declaración Anexa del Comité cuya versión en castellano reproducida con autorización expresa de: Rev Panam Salud Pública 1998; 3(3):188-96 y 1998; 3(4):257-61.

PROCESO DE ADMISIÓN

El manuscrito enviado para publicación será examinado en primera instancia por un evaluador Ad portas, luego el Editor y Comité Editorial, quien valorará si el contenido cumple con los alcances y objetivos de la revista. De ser tenido en cuenta, será sometido a arbitraje, en general por dos expertos designados por el Comité, si hay discrepancia el comité editorial realizará una tercera evaluación (también de forma anónima). Recibida la opinión de los expertos, será evaluado nuevamente por el Editor, de donde puede resultar:

- a) la aceptación del manuscrito sin modificaciones;
 - b) la no aceptación, los motivos de la no aceptación serán notificados a los autores;
 - c) la no aceptación potencial, condicionada a la revisión del manuscrito por los autores, teniendo en cuenta las sugerencias de modificaciones y el envío de la versión corregida para su nueva evaluación.
- Asimismo en el proceso de publicación, los manuscritos podrán ser modificados por la redacción de la Revista. En todos los casos, las decisiones serán comunicadas sin demora a los autores. El proceso de evaluación de un manuscrito que incluya una necesaria revisión, estará acotado a los tiempos establecidos por el comité. Si el autor no cumple con los plazos solicitados por la Revista Salud Militar su

trabajo será retirado, o podrá ser considerado como artículo nuevo y ser sometido otra vez a un arbitraje completo.

Los editores se reservan la propiedad intelectual, de forma que cuentan con la base legal necesaria, actuando en su propio interés y en el de todos los autores cuyos trabajos figuran en sus revistas, para impedir la "autorización no autorizada" de los trabajos publicados. De esta manera, la Revista y los autores están protegidos contra el plagio, la utilización inadecuada de los datos publicados, su reimpresión no autorizada y de otros posibles usos indebidos. El autor no recibirá regalías ni ninguna otra compensación en efectivo por esta cesión de derechos, el autor indicará también en carta enviada (vía e-mail), la aceptación de las condiciones de publicación, luego que su trabajo ha sido aceptado definitivamente para su publicación, aceptando los cambios introducidos por el Comité Editorial, si los hubiera. La ética científica y el derecho de la propiedad intelectual significan que no se pueden publicar nuevamente partes sustanciales del texto, figuras y cuadros, a menos que se haya obtenido autorización del propietario de los derechos de autor.

REQUISITOS DE ORDEN GENERAL

Es imprescindible que la presentación del trabajo se haga de acuerdo a las normas que a continuación se detallan. De lo contrario, ello podrá ser motivo de su no aceptación o retraso.

Las opiniones o declaraciones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad además ceden a la Revista los derechos de reproducción de los textos admitidos.

El envío de un original supone el compromiso por parte del autor de no someterlo simultáneamente a la consideración de otras publicaciones periódicas.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

Carta de presentación

Se acompañará de una carta de presentación, firmada por el autor principal, en la que se especifique:

- a) título del trabajo y autores;
- b) ubicación sugerida, dentro de las secciones que comprende la Revista;
- c) declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito;
- d) declaración de que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicado anteriormente (en su defecto, deberá ser comunicado en carta al Editor, para su consideración);
- e) declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisión de 1996);
- f) Nombre, dirección, teléfono y correo electrónico del autor encargado de la correspondencia con la Revista, a los fines de comunicación en la marcha del proceso;
- g) declaración de conflicto de intereses.

Secciones

La Revista de la D.N.S.F.F.AA. (Revista Salud Militar) consta de las siguientes secciones:

1. Editorial
2. Homenaje
3. Artículos originales
4. Revisiones
5. Casos Clínicos
6. Misiones de Paz
7. Historia de la Medicina
8. Jurisprudencia médica
9. Posters e información
10. Cartas al Editor

Casos clínicos

Se sobreentiende que deben presentar los hechos del caso clínico. La discusión y la bibliografía serán breves y concisas. No deben figurar más de seis autores.

La extensión del texto no superará las seis páginas. No se incluirá más de seis figuras.

Revisiones

Resumen e introducción, exposición del tema (acorde al formato general) y bibliografía, extensión máxima del texto será de 20 páginas, la bibliografía no será superior a las 100 citas, opcionalmente el trabajo podrá incluir figuras breves.

Misiones de Paz

Experiencias sobre situaciones médicas vinculadas a las misiones operativas de paz. La extensión máxima será de 10 páginas, se admitirán 6 figuras y la bibliografía no será superior a 10 citas si corresponde.

Historia de la medicina

La extensión máxima será de 20 páginas, se admitirán 6 figuras y la bibliografía no será superior a 30 citas.

Jurisprudencia médica

La extensión máxima será de 10 páginas, se admitirán 2 figuras y la bibliografía no será superior a 20 citas.

Pósters e información

La extensión máxima será de dos páginas, se admitirán 2 figuras y la bibliografía no será superior a 5 citas.



Cartas al Editor

La extensión máxima será de 2 páginas, se admitirán 2 figuras y la bibliografía no será superior a 10 citas.

Bibliografía

Las citas bibliográficas son obligatorias. Sólo deben aparecer las citas bibliográficas utilizadas para el artículo y citadas dentro del texto. Se entiende que sólo están referenciadas aquellas que son pertinentes y adecuadas al trabajo y actualizadas a la fecha en que se envía el trabajo.

Las citas bibliográficas deben ser actuales y sólo en trabajos históricos se permite sobrepasar el margen razonable para perder la actualidad y considerarse antiguas. Las referencias bibliográficas deberán estar escritas en la lengua original de publicación.

Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa, en el texto constará siempre la numeración de la cita.

La no inclusión de citas bibliográficas sobre el mismo tema de los propios autores será considerado como un intento de reproducir total o parcialmente el artículo, lo que constituye una falta de ética por artículo "similar" o "redundante".

Para citar los diferentes materiales bibliográficos se deben emplear los estilos dados como ejemplos más adelante, los cuales están basados en el formato de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que usa el Index Medicus y en las Normas de Vancouver. Se debe abreviar los títulos de las revistas de conformidad con el estilo publicado en dicho Index, disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

No pueden emplearse como citas "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los trabajos aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como "en prensa", especificando el nombre de la revista seguido por la expresión "en prensa" entre paréntesis.

Holmes AK, Maisonet M, Rubin C, Kieszak S, Barr DB, Calafat AM, et al. (En prensa). Un estudio pi-

loto de la exposición a los compuestos disruptores endocrinos en las mujeres embarazadas y los niños del Reino Unido. *Int J Child Adolesc Salud*.

Existen algunas abreviaciones que son uniformes:

- La palabra "Journal" se abrevia siempre "J"
- Las terminaciones "ología" se abrevian terminando en la "I", por ejemplo: "Endocrinología" = "Endocrinol"
- La palabra "Revista" siempre se abrevia "Rev".
- La palabra "Clinicas" se abrevia "Clin".
- La palabra "Americana" o "The American" se abrevia "Am".

Una excepción importante es que los títulos de una sola palabra no deben abreviarse nunca, ejemplo: Samuel JM, Kelberman D, Smith AJ, Humphries SE, Woo P. Identification of a novel regulatory region in the interleukin-6 gene promoter.

Cytokine 2008; 42 (2):256-264.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ARTÍCULOS

Los trabajos **DEBEN SER ORIGINALES E INÉDITOS**. Los artículos serán redactados en español, en lenguaje claro y conciso.

Se presentarán en hojas formato A4, preferentemente en lenguaje Word o similar, letra cuerpo 12, con márgenes de 2.5 cm, incluyendo figuras, todo en soporte electrónico.

Los artículos originales deben tener no más de 15 páginas de texto, no más de 8 figuras y no más de 40 citas bibliográficas. Cuando hay figuras deben entregarse los archivos de los mismos (tablas en Microsoft Word o Excel, y fotografías o imágenes en formato TIFF, JPG, PNG o GIF).

No obstante, si el Comité Editorial lo considera pertinente podrá aceptar trabajos de mayor extensión.

Formas de presentación del documento

El documento se presentará con el siguiente orden:

Primera página

Título del artículo: Redactado en forma concisa, pero informativa que no exceda las 10 palabras. Deberá ser representativo del contenido del trabajo.

Subtítulos si corresponde.

Autor/es: Nombre completo de cada uno de los autores, incluyendo su profesión, con la mención del más alto grado académico y cargos docentes o científicos que ocupen y su afiliación institucional. Nombre completo del Centro en que se ha realizado el trabajo y dirección completa del mismo. Dirección para la correspondencia y dirección de e-mail del autor principal.

Segunda página

Resumen: Se redactará un resumen con una extensión aproximada de 200 palabras en español. Se caracterizará por:

- Redactar en términos concretos los puntos esenciales del artículo. El mismo debe exponer el objetivo de la investigación, el diseño del estudio, los procedimientos básicos (selección de individuos, métodos de observación y de análisis), las mediciones, los resultados y conclusiones principales.
- Su orden seguirá el esquema general del artículo.
- No incluirá material o datos no citados en el texto.
- Debe resaltar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Palabras clave: Se indicarán 3 a 10 palabras representativas del contenido del artículo con el fin de facilitar su indexación e inclusión en bases de datos biomédicas nacionales e internacionales, de acuerdo con el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>.

Páginas siguientes

Texto: Habitualmente consta de las siguientes secciones: Introducción; Objetivos; Revisión de Literatura; Material y Métodos; Resultados; Discusión y Conclusiones.

- **Introducción:** Debe indicar con claridad la finalidad del artículo. Describir los fundamentos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia y sus limitaciones. Resumirá los criterios que han conducido a su realización.
- Los **Objetivos** deben figurar al final de la Introducción.

• **Revisión de la literatura:** Orientada a actualizar los conocimientos relacionados directa y específicamente con el trabajo en cuestión. Se deben mencionar las fuentes de información utilizadas.

• **Material y métodos:** Describirá claramente los criterios seguidos a la hora de seleccionar el material objeto de este estudio, incluido el grupo control. Expondrá la metodología utilizada, incluyendo la instrumentación y la sistemática seguida, con detalles suficientes como para que otros grupos puedan reproducir el mismo trabajo. Hará referencia al tipo de análisis estadístico utilizado. No deben utilizarse los nombres de los pacientes. Cuando se haga referencias a productos químicos deben indicarse nombre genérico, la dosificación y la vía de administración. Fabricantes de instrumentos o productos farmacéuticos no deben mencionarse en el texto, solo que sea imprescindible.

• **Resultados:** Se presentan en forma clara, concisa, lógica sin ambigüedades, para facilitar la comprensión de los hechos que muestran. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción. Relatan, no interpretan las observaciones efectuadas con el material y método empleado.

• **Discusión:** Analizar y comparar los resultados obtenidos, explicando sus alcances y limitaciones. El autor intentará ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Se destacará aquí el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.

• **Conclusiones:** Destacar los aportes del trabajo, los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados obtenidos y ser una respuesta a los objetivos de la investigación.

Tablas, Cuadros, Gráficos y Fotografías: Se incluirán ordenados y numerados correlativamente, se encabezarán como figura con un título descriptivo de su contenido, deben estar indicadas en el texto por su número, deben ser enviadas en formato Microsoft Word o Excel.

La tabla debe ser fácil de leer e interpretar sin tener



que consultar el texto (autoexplicativa). Los encabezamientos de datos numéricos deben incluir la unidad de medida utilizada.

Los mismos criterios se tendrán en cuenta para los cuadros, gráficos o fotografías (número, título, claridad, sencillez). Se recomienda no incluir más de cinco elementos gráficos en total, en un artículo.

Las figuras deberán estar expresadas con numeración arábica y con un breve título descriptivo.

Las fotografías serán en color o en blanco y negro y de alta resolución. Se solicita especial cuidado en mantener un máximo de definición en las fotografías a incluir. Se aceptan fotografías o imágenes digitales en formato TIFF, JPG, PNG y GIF.

Abreviaturas y símbolos: Utilice únicamente abreviaturas normalizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

Ejemplos normalizados para la bibliografía

Artículo Estándar:

Elementos esenciales: Autor o autores del artículo. Título el mismo.

Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen, número: páginas.

Cuando se mencionen los autores si se trata de un trabajo realizado hasta por seis (6) se mencionará a todos, y si fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la expresión et al.

Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, Maahs DM, Kretowski A, Eckel RH, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes* 2011; 60(1):306-14. doi: 10.2337/db10-0328

Organización como autor: IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer). Cadmio y sus compuestos. *IARC Monogr Eval Carcinog Riesgo Hum* 1993; 58:119-237.

Artículo sin autor: Cancer en Sud Africa (editorial). *S Afr Med J* 1994; 84:15.

Suplemento de un Volumen: Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer.

Environ Health Perspect 1994; 402 Supl 1: 275-82.

Suplemento de un Número: Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D. The natural history of tardive dyskinesia.

J Clin Psychopharmacol 1988; 8(4 Supl 2):S31-7.

Parte de un Volumen: Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non insulin dependent diabetes. *Mellitus*.

Ann Clin Biochem 1995; 32 (Pt 3):303-6.

Parte de un Número: Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 (2 Pt 1):257-60.

Número sin Volumen: Avances en terapéutica antirretroviral. *Farmacéuticos* 2012; (380):50-9.

Sin número ni volumen: Danoek K. Skiing in and through the history of medicine.

Nord Medicinhist Arsb 1982:86-100.

Paginación en números romanos: Fisher GA, Sikie BL. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction.

Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9(2):xi-xii.

Indicación del tipo de artículo según corresponda: Castillo Garzón MJ. Comunicación: medicina del pasado, del presente y del futuro [editorial]. *Rev Clin Esp* 2004; 204(4): 181-4.

Rivas Otero B de, Solano MC, López L. Fiebre de origen desconocido y disección aórtica. [carta]. *Rev Clin Esp* 2003; 203:507-8.

Libros y otras monografías: Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de edición (ciudad): editorial, año; páginas.

Autor(es) personal(es): Rouviere H, Delmas A. Anatomía Humana, descriptiva, topográfica y funcional. v. 1 Cabeza y cuello. 11a. ed. Barcelona: Elsevier; Masson, 2005. 653 p.

Editores, compiladores o directores como autores: Verderra ES, Gomez de Castiglia S, edi-

tores. Radiofármacos terapéuticos. Comité de Radiofarmacia, Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear; 2007.

Organización como autor: Instituto de Medicina (EU). Mirando el futuro del programa de medicamentos. Washington (DC) : El Instituto; 1992.

Capítulo o parte de un libro: Cantini JE. Manejo de las fracturas de la órbita. En: Coiffman F. Cirugía plástica reconstructiva y estética. Tomo III. Cirugía bucal, maxilar y cráneo-orbitofacial. 3a. ed. Bogotá: Amolca, 2007. p. 2401-2426.

Capítulo de libro, “en prensa”: McCoy KA, Guille L.J. (En Prensa). Los disruptores endocrinos. En: Biología de Anfibios. Vol. 8. Conservación y Decadencia de anfibios (Heatwole HF, ed). Chipping Norton, Nueva Gales del Sur, Australia: Surrey Beatty & Sons.

Congresos, Conferencias, Reuniones: Se ingresan los autores y título y luego el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

Artículo presentado a una conferencia: Kishimoto T, Hibi M, Murakami M, et al. The molecular biology of interleukin 6 and its receptor, discusión 16. En: Polyfunctional citokines: IL-6 and LIF. Ciba Foundation Symposium 167. England, 1992. p.5-23

Patentes: Gennaro C, Rocco S, inventors. Instituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A., assignee. Interleucina 6 mutante de actividad biológica mejorada con relación a la de la interleucina 6 salvaje. IT patent 2,145,819. 2000 Abr 19.

Disertación: Youssef NM. Adaptación escolar en niños con enfermedad cardíaca congénita (Disertación). Pittsburg (PA) : Univ. Pittsburg; 1995.

Tesis: Gelobter M. Raza, clase, y la contaminación del aire exterior: la dinámica de la Discriminación Ambiental 1970-1990 [Tesis doctoral]. Berkeley, CA: University of California, Berkeley; 1993.

Material electrónico: Cuando se citan los medios electrónicos, deben tenerse en cuenta cinco principios básicos: accesibilidad, propiedad intelectual, economía, estandarización y transparencia.

Artículos en formato electrónico: Artículo de revista científica en internet : Elementos esenciales: Autor o autores del artículo. Título del mismo. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas, Dirección URL, fecha de la consulta. Sousa E, Medeiros C, Hernández C, Celestino da Silva J. Miasis facial asociada a carcinoma espinocelular en estado terminal. Rev Cubana Estomatol (en línea) 2005; [citado 2013 Dic 09]; 42(3): (2 páginas en pantalla). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072005000300010&lng=es.

Monografía en Internet: Autor/es o Director/ Coordinador/Editor. Título [monografía en Internet]*. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [fecha de consulta]. Dirección electrónica. Moraga Llop FA. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Dermatología Pediátrica. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003 [Consulta 09/12/2013]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/index.htm>

CD-ROM: Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año. Best CH. Bases fisiológicas de la práctica médica [CD-ROM]. 13ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.

Sitio Web o Página principal de inicio de un sitio Web: Una página de inicio se define como la primera página de un sitio Web.

Autor/es. Título [sitio Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica. Fistera.com, Atención Primaria en la Red [sitio Web]. La Coruña: Fistera.com; 1990- [actualizada el 3 de enero de 2006; acceso 12 de enero de 2006]. Disponible en: <http://www.fistera.com>

Base de datos en Internet: Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica. *Puede sustituirse por: [Base de datos en línea],



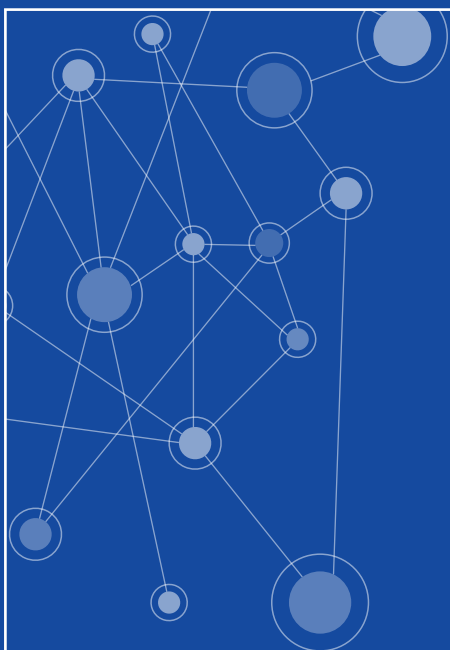
[Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

- *Base de datos abierta (en activo)*: PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

- *Base de datos cancelada*: Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [actualizada el 20 de noviembre de 2001; acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html

Prueba final digital

Los autores serán responsables de corregir la prueba de la versión final aceptada del texto enviada por e-mail o impresa y las correcciones deben ser enviadas de vuelta al Editor Ejecutivo.



SALUD
MILITAR

