



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 42 • Nro. 1 • Junio 2023

# SALUD MILITAR

Revista de Investigación  
Clínica y Biomédica

Volumen 42 • No. 1 • Junio 2023  
Montevideo - Uruguay

## DIRECTOR NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FF.AA. General Hugo REBOLLO

Director Técnico de la D.N.S.FF.AA. y Director de la Publicación "Salud Militar" Cnel. (M) Bruno G. LIGUGNANA

### 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. 1030

Telefax: (598) 2487 5226

E-mail: revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

Disponible en: <http://www.dnsffaa.gub.uy/>

investigacion-y-docencia/revista-salud-militar

Disponible en: <http://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/issue/archive>

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

Impreso en Tradinco S.A.

Depósito legal N° 357.331

**Editor Ejecutivo - Corrector Bibliográfico**  
Tte. 2° (Apy) Lic. Silvia CASAVIEJA

**Traductora**

S/O/M (R) Tr. Alejandra DOMÍNGUEZ

**Diagramación**

Tte. 2° (N) Mónica CORREA JULIANI  
Cbo. 2da. (Esp. "B") Noelia GONZÁLEZ

Utilizamos:

**PLAGIARISMA**



**DeCS/MeSH**  
Descriptores en Ciencias de la Salud

**NORMAS VANCOUVER**



Indexada en:

**latinindex**  
catálogo 2010

**biblat**  
Bibliografía Latinoamericana

**DRJI** Directory of  
Research Journal  
Indexing

**AU  
RA**

**LILACS**

**Actualidad Iberoamericana**  
Índice Internacional de Revistas

Adherimos a:

**ICMJE**  
INTERNATIONAL COMMITTEE  
OF MEDICAL JOURNAL EDITORS

**C O P E**

**WMA** ASOCIACIÓN  
MÉDICA  
MUNDIAL

Registrada en:

**BIBLIOTECA  
NACIONAL  
URUGUAY**

**ISSN**

INTERNATIONAL  
STANDARD  
SERIAL  
NUMBER

**Crossref**

**doi**

**ORCID**  
Connecting Research  
and Researchers

Miembro fundador de: **AURA** Evaluada por: Disponible en:  
**MIAR** Academia.edu share research

**AURA**  
ASOCIACIÓN URUGUAYA  
DE REVISTAS ACADÉMICAS

**MIAR**  
Matriz de Información para el  
Análisis de Revistas

**Academia.edu**  
share research

## Comité Editorial

### Prof. Dr. Alberto GALASSO

Médico Especialista en Medicina Interna y Toxicología.  
Diplomado en Homeopatía Clínica.  
Profesor Asociado de Toxicología Clínica y Forense. Facultad de Medicina, Universidad CLAEH. Punta del Este, Uruguay.

### 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.  
Jefe del Departamento de Epidemiología de la D.N.S.FF.AA. Montevideo, Uruguay.

### Dr. Pablo CABRAL

Jefe del Departamento de Investigación y Docencia de la D.N.S.FF.AA.  
Profesor Agregado de Radiofarmacia. Facultad de Ciencias, UDELAR. Montevideo, Uruguay.

### Dra. Eloisa RIVA

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

### Dr. Williams PORCAL

Profesor Adjunto Química Orgánica. Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, UDELAR.  
Montevideo, Uruguay.

### 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 CERESETTO

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

### Dr. José GRÜNBERG

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

### Dra. Adriana ALFONSO

Médico. Máster en Administración de Servicios de Salud. Especialista en preanidación, geriatría y gerontología.  
Postgrado Epidemiología (Universidad Córdoba, Argentina).  
Ministerio de Salud, Departamento de Epidemiología. Montevideo, Uruguay.

### Dr. Manuel KONINCKX CAÑADA

Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.  
Master en Oncología Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Francesc de Borja de Gandía. Valencia, España.

### Mag. Miguel ROMERO FLORES

Licenciado en Comunicación Social.  
Magister en Comunicación Pública de la Ciencia y Tecnología. Universidad Central del Ecuador.  
Tutor académico en la Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador.

## Comité Científico

### Dra. Cristina LINDNER

Médico Especialista en Parasitología, Salud Pública y Epidemiología.  
Profesora Adjunta del Departamento 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. Montevideo, Uruguay.  
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Cirugía y Traumatología BMF.

### 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 Antipoliomelítica 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.FF.AA.  
Integrante 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.

### Prof. Q.F. Dominique HAGOPIAN

Química Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria.  
Coordinadora y docente en "Escuela Cereno Capacitación en Salud". Montevideo, Uruguay.

### Prof. Dr. Ronell BOLOGNA-MOLINA. PhD.

Titular del Área Patología Molecular Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad de la República.  
Montevideo, Uruguay.

## Tabla de Contenido

### EDITORIAL

#### Un símbolo que cumple 25 años

Alberto Galasso.

p. 7

### HOMENAJE

#### Coronel (R) Enrique Blas Dos Santos (1907-1992). Primer cronista del Hospital Militar.

Impulsor de las bibliotecas biomédica y cultural

Dr. Augusto Soiza Larrosa.

p. 10

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### Prevalencia de Síndrome de Burnout en trabajadores de la salud en el primer nivel de atención

Andrés Bálsamo, France Edita Perez Ramos Verdala, Juan Pablo Frutos Cleffi.

p. 16

#### <sup>99m</sup>Tc-HYNIC/Cy7-Fab(Bevacizumab): su empleo como agente de imagen en mieloma múltiple

Ximena Camacho, Carolina Perroni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Camila Longo Machado, Camila de Godoi Carneiro, Mara de Souza Junqueira, Daniele Faria, María Fernanda García, Marcelo Fernández, Carlos Buchpiguel, Hugo Cerecetto, Roger Chammas, Eloisa Riva, Juan Pablo Gambini, Pablo Cabral.

p. 29

### REVISIONES

#### Resistencia antimicrobiana, una pandemia silenciosa

Silvia Simon, Martín Labandera.

p. 48

#### Osteonecrosis maxilar inferior asociada a bifosfonatos

María Noel Bertola Izquierdo, Verónica Reynolds, Luis Ignacio Rodríguez Palacio.

p. 56

### CASOS CLÍNICOS

#### Sarcoma de Ewing multifocal. Presentación de un caso pediátrico

Evelyn Villalba, Ana Casuriaga, Agustín Dabezies, Fabiana Morosini, Gustavo Giachetto.

p. 65

### HISTORIA DE LA MEDICINA

#### Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland).

Médico y naturalista. 250 años de su nacimiento 1773-2023.

#### Sus vínculos con el Uruguay

Dr. Augusto Soiza Larrosa.

p. 76

### PÓSTER E INFORMACIÓN

#### La importancia de la evaluación de tecnologías sanitarias: estado del arte

Pablo Cabral, Camila Joaquina González, Maite Inthamoussu.

p. 98

#### Normas de Publicación

p. 102

## Contents

### EDITORIAL

#### A symbol that is 25 years old.

Alberto Galasso.

p. 7

### HOMENAGE

#### Colonel (R) Enrique Blas Dos Santos (1907-1992). First chronicler of the Military Hospital.

Promoter of the biomedical and cultural libraries.

p. 10

Dr. Augusto Soiza Larrosa.

### ORIGINAL ARTICLES

#### Prevalence of Burnout Syndrome in health care workers at the first level of care.

Andrés Bálsamo, France Edita Perez Ramos Verdala, Juan Pablo Frutos Cleffi.

p. 16

#### <sup>99m</sup>Tc-HYNIC/Cy7-Fab(Bevacizumab): its use as an imaging agent in Multiple Myeloma.

Ximena Camacho, Carolina Perroni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Camila Longo Machado, Camila de Godoi Carneiro, Mara de Souza Junqueira, Daniele Faria, María Fernanda García, Marcelo Fernández, Carlos Buchpiguel, Hugo Cerecetto, Roger Chammas, Eloisa Riva, Juan Pablo Gambini, Pablo Cabral.

p. 29

### REVISIONS

#### Antimicrobial resistance, a silent pandemic.

Silvia Simon, Martín Labandera.

p. 48

#### Lower jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates.

María Noel Bertola Izquierdo, Verónica Reynolds, Luis Ignacio Rodríguez Palacio.

p. 56

### CLINICAL CASES

#### Multifocal Ewing sarcoma. Presentation of a pediatric case.

Evelyn Villalba, Ana Casuriaga, Agustín Dabezies, Fabiana Morosini, Gustavo Giachetto.

p. 65

### HISTORY OF MEDICINE

#### Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland).

Physician and naturalist. 250 years of his birth 1773-2023.

p. 78

#### His links with Uruguay.

Dr. Augusto Soiza Larrosa.

### POSTER AND INFORMATION

#### The importance of health technology assessment: state of the art.

Pablo Cabral, Camila Joaquina González, Maite Inthamoussu.

p. 98

#### Publication Rules

p. 102

## Sumário

### EDITORIAL

#### Um símbolo que tem 25 anos de idade.

Alberto Galasso.

p. 7

### TRIBUTO

#### Coronel (R) Enrique Blas Dos Santos (1907-1992). Primeiro cronista do Hospital Militar.

Promotor das bibliotecas biomédicas e culturais.

Dr. Augusto Soiza Larrosa.

p. 10

### ARTIGOS ORIGINAIS

#### Prevalência da Síndrome de Burnout em trabalhadores do setor de saúde no primeiro nível de atendimento.

Andrés Bálsamo, France Edita Perez Ramos Verdala, Juan Pablo Frutos Cleffi.

p. 16

#### <sup>99m</sup>Tc-HYNIC/Cy7-Fab(Bevacizumab): seu uso como agente de imagem em mieloma múltiplo.

Ximena Camacho, Carolina Perroni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Camila Longo Machado, Camila de Godoi Carneiro, Mara de Souza Junqueira, Daniele Faria, María Fernanda García, Marcelo Fernández, Carlos Buchpiguel, Hugo Cerecetto, Roger Chammas, Eloisa Riva, Juan Pablo Gambini, Pablo Cabral.

p. 29

### ARTIGOS DE REVISÃO

#### Resistência antimicrobiana, uma pandemia silenciosa.

Silvia Simon, Martín Labandera.

p. 48

#### Osteonecrose do maxilar inferior associada a bisfosfonatos.

María Noel Bertola Izquierdo, Verónica Reynolds, Luis Ignacio Rodríguez Palacio.

p. 56

### CASOS CLÍNICOS

#### Sarcoma de Ewing Multifocal. Apresentação de um caso pediátrico.

Evelyn Villalba, Ana Casuriaga, Agustín Dabezies, Fabiana Morosini, Gustavo Giachetto.

p. 65

### HISTÓRIA DA MEDICINA

#### Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland).

Médico e naturalista. 250 anos de seu nascimento 1773-2023.

Seus vínculos com o Uruguai.

Dr. Augusto Soiza Larrosa.

p. 76

### PÔSTER E INFORMAÇÕES

#### A importância da avaliação da tecnologia em saúde: o estado da arte.

Pablo Cabral, Camila Joaquina González, Maite Inthamoussu.

p. 98

#### Normas de Publicação

p. 102

## Un símbolo que cumple 25 años

<http://dx.doi.org/10.35954/SM2023.42.1.9.e101>

Prof. Dr. Alberto Galasso<sup>a</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4718-7514>

(a) Profesor Asociado de Toxicología Clínica y Forense. Facultad de Medicina, Universidad CLAEH. Punta del Este, Uruguay.

*“Cuidar las cosas materiales significa ni solo ni principalmente aumentar la importancia de los ejércitos ni los acopios de sus partes, significa ante todo educar, mejorar, intensificar la institución de las armas, realizarla por el prestigio y la virtud, vinculada cada vez más estrechamente al pueblo.”*

**José Enrique Rodó. 1871-1917.**

Uno de nuestros próceres del intelecto, Rodó, no olvidó el significado trascendente de la educación también en el medio militar. En este año, precisamente conmemoramos los 25 años de nacimiento de la revista **Salud Militar** con éste título.

Este largo período aún sería mayor si tenemos en cuenta épocas anteriores de la publicación desde aquel primer número en 1950 bajo el título Revista del Servicio de Sanidad Militar. En 1973 continuó como Revista del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas. En 1993 pasó a llamarse Revista de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas Uruguay hasta 1997, y Salud Militar desde 1998, tiene por sí solo en nuestro medio mucha importancia, atendiendo a las serias dificultades que comprometen la actividad editorial y han hecho desaparecer tantos títulos prestigiosos.

En circunstancias similares, es habitual reflexionar sobre el camino recorrido y evaluar las posibilidades del porvenir. Pero creemos que lo más valioso y que no cambia ni cambiará es el trasfondo de los trabajos de la publicación: el silencioso accionar del personal sanitario militar.

**Salud Militar** es un símbolo que permanece hace 25 años.

La apariencia externa de un símbolo encubre una significación mucho más amplia. El médico y eruditó español Félix Martí Ibáñez en las páginas de una icónica revista de humanidades médicas (1) nos recuerda que los símbolos cumplen también un ciclo vital. Nacen, se desarrollan, pueden sufrir diversas afecciones que los lleven a la muerte. Salud Militar es un símbolo que ha permanecido indemne pese a sus transformaciones, porque se han conservado sus principios básicos. Sostenida por el apoyo permanente de las sucesivas Direcciones Nacionales conscientes de su importancia y evolucionando gracias a la tarea lúdica e infatigable de las misiones ejecutivas editoriales, es conducida a la excelencia como lo traducen la inclusión en índices y catálogos internacionales (Latindex, Imbiomed, Actualidad Iberoamericana, DRJI, AURA, Redib, Defensa digital: repositorio de publicaciones de Defensa iberoamericanas) y la más reciente implementación de la plataforma de edición Open Journal System para la edición en formato electrónico, sobreviviendo aún a la eliminación de la edición en papel, cuya conservación muchos defendemos.

### REFERENCIAS

(1) Martí Ibáñez F. Esplendor y miseria de los símbolos. MD en Español 1967; V(10):5-19.

## A symbol that is 25 years old.

<http://dx.doi.org/10.35954/SM2023.42.1.9.e101>

Prof. Dr. Alberto Galasso<sup>a</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4718-7514>

(a) Profesor Asociado de Toxicología Clínica y Forense. Facultad de Medicina, Universidad CLAEH.  
Punta del Este, Uruguay.

*“Cuidar las cosas materiales significa ni solo ni principalmente aumentar la importancia de los ejércitos ni los acopios de sus partes, significa ante todo educar, mejorar, intensificar la institución de las armas, realizarla por el prestigio y la virtud, vinculada cada vez más estrechamente al pueblo.”*

**José Enrique Rodó. 1871-1917.**

One of our intellectual heroes, Rodó, did not forget the transcendent significance of education also in the military environment. This year, precisely, we commemorate the 25th anniversary of the birth of the magazine **Salud Militar** with this title.

This long period would be even longer if we take into account previous periods of the publication since that first issue in 1950 under the title Revista del Servicio de Sanidad Militar (Magazine of the Military Health Service). In 1973 it continued as Revista del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas. In 1993 it was renamed Revista de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas Uruguay until 1997, and Salud Militar since 1998, has by itself in our environment much importance, taking into account the serious difficulties that compromise the editorial activity and have made so many prestigious titles disappear.

In similar circumstances, it is usual to reflect on the road travelled and evaluate the possibilities for the future. But we believe that what is most valuable and will not change is the background of the publication's work: the silent action of military health personnel.

**Salud Militar** is a symbol that remains 25 years old.

The outward appearance of a symbol conceals a much broader significance. The Spanish physician and scholar Félix Martí Ibáñez in the pages of an iconic journal of medical humanities (1) reminds us that symbols also fulfill a life cycle. They are born, they develop, they can suffer various afflictions that lead to death. Salud Militar is a symbol that has remained unscathed despite its transformations, because its basic principles have been preserved. Sustained by the permanent support of the successive National Directorates aware of its importance and evolving thanks to the lucid and tireless task of the editorial executive missions, it has led to excellence as evidenced by its inclusion in international indexes and catalogs (Latindex, Imbiomed, Actualidad Iberoamericana, DRJI, AURA, Redib, Defensa digital: repository of Ibero-American Defense publications) and the most recent implementation of the Open Journal System publishing platform for electronic publishing, still surviving the elimination of the paper edition, whose preservation many of us defend.

## REFERENCES

- (1) Martí Ibáñez F. Esplendor y miseria de los símbolos. MD en Español 1967; V(10):5-19.

## Um símbolo que tem 25 anos de idade.

<http://dx.doi.org/10.35954/SM2023.42.1.9.e101>

Prof. Dr. Alberto Galasso<sup>a</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4718-7514>

(a) Profesor Asociado de Toxicología Clínica y Forense. Facultad de Medicina, Universidad CLAEH.  
Punta del Este, Uruguay.

*“Cuidar las cosas materiales significa ni solo ni principalmente aumentar la importancia de los ejércitos ni los acopios de sus partes, significa ante todo educar, mejorar, intensificar la institución de las armas, realizarla por el prestigio y la virtud, vinculada cada vez más estrechamente al pueblo.”*

**José Enrique Rodó. 1871-1917.**

Um de nossos heróis intelectuais, Rodó, não se esqueceu da importância transcendente da educação também no ambiente militar. Este ano estamos comemorando o 25º aniversário do nascimento da revista **Salud Militar** com esse título.

Esse longo período seria ainda maior se levarmos em conta os períodos anteriores da publicação, desde a primeira edição em 1950, sob o título Revista del Servicio de Sanidad Militar. Em 1973, ela continuou como Revista del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Em 1993, passou a se chamar Revista de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas Uruguay até 1997, e Salud Militar desde 1998, o que por si só é muito importante em nosso meio, dadas as sérias dificuldades que comprometem a atividade editorial e levaram ao desaparecimento de tantos títulos de prestígio.

Em circunstâncias semelhantes, é comum refletir sobre o caminho percorrido e avaliar as possibilidades para o futuro. Mas acreditamos que o que é mais valioso e que não mudará é o pano de fundo do trabalho da publicação: a ação silenciosa do pessoal de saúde militar.

**Salud Militar** é um símbolo é um símbolo que tem 25 anos de idade.

A aparência externa de um símbolo oculta um significado muito mais amplo. O médico e estudioso espanhol Félix Martí Ibáñez, nas páginas de uma revista icônica de humanidades médicas (1), nos lembra que os símbolos também cumprem um ciclo de vida. Eles nascem, se desenvolvem e podem sofrer várias aflições que os levam à morte. A Saúde Militar é um símbolo que se manteve incólume apesar de suas transformações, pois seus princípios básicos foram preservados. Sustentada pelo apoio permanente de sucessivas Direções Nacionais conscientes de sua importância e evoluindo graças ao trabalho lúcido e incansável das missões executivas editoriais, ela tem levado à excelência, como evidenciado por sua inclusão em índices e catálogos internacionais (Latindex, Imbiomed, Actualidad Iberoamericana, DRJI, AURA, Redib, Defensa digital: repositório de publicações de Defesa Ibero-Americana) e a mais recente implementação da plataforma de publicação Open Journal System para publicação eletrônica, sobrevivendo até mesmo à eliminação da edição em papel, cuja preservação é defendida por muitos de nós.

## REFERÊNCIAS

- (1) Martí Ibáñez F. Esplendor y miseria de los símbolos. MD en Español 1967; V(10):5-19.

## Coronel (R) Enrique Blas Dos Santos (1907-1992). Primer cronista del Hospital Militar. Impulsor de las bibliotecas biomédica y cultural

Colonel (R) Enrique Blas Dos Santos (1907-1992). First chronicler of the Military Hospital. Promoter of the biomedical and cultural libraries.

Coronel (R) Enrique Blas Dos Santos (1907-1992). Primeiro cronista do Hospital Militar. Promotor das bibliotecas biomédicas e culturais.

 <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.1.e201>

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

(a) Médico Legista Ex Jefe del Departamento de Medicina Legal del Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Uruguay. Ex Profesor Agregado de Medicina Legal.

### RESUMEN

Al celebrarse este 25 aniversario de la revista Salud Militar nos importa recordarlo pues en parte se debe al coronel Enrique Blas dos Santos su existencia.

No son sus funciones administrativas las que mueven este homenaje, sino su desvelo por preservar el patrimonio histórico de la institución e impulsar proyectos culturales en beneficio de todos los funcionarios del Servicio e incluso de sus familias.

**PALABRAS CLAVE:** Aniversarios y Eventos Especiales; Biografías.

### ABSTRACT

As we celebrate the 25th anniversary of the magazine Salud Militar, it is important for us to remember it because we owe its existence in part to Colonel Enrique Blas dos Santos.

It is not his administrative functions that motivate this tribute, but his devotion to preserve the historical heritage of the institution and to promote cultural projects for the benefit of all the officers of the Service and even their families.

**KEYWORDS:** Anniversaries and Special Events; Biographies.

### RESUMO

No momento em que a revista Salud Militar comemora seu 25º aniversário, é importante que a recordemos, pois ela deve sua existência, em parte, ao Coronel Enrique Blas dos Santos.

Não são suas funções administrativas que motivam esta homenagem, mas seu compromisso de preservar o patrimônio histórico da instituição e de promover projetos culturais em benefício de todos os oficiais do Serviço e até mesmo de suas famílias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aniversários e Eventos Especiais; Biografias.

Recibido para evaluación: enero 2023  
Aceptado para publicación: marzo 2023  
Correspondencia: 21 de setiembre 2713. Apto. 401. C.P. 11300. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 27101418.  
E-mail de contacto: asoiza@adinet.com.uy

Estando en situación de retiro, la Inspección General del Ejército lo propuso para integrarse al Servicio de Sanidad Militar. La propuesta tuvo éxito, y por Resolución del Consejo Nacional de Gobierno N° 33108 del 5 de febrero de 1963 pasó a su nuevo destino: el Servicio de Sanidad Militar. Permanecerá aquí hasta su retiro definitivo en 1989. En sus 26 años de permanencia en el Servicio de Sanidad Militar dejó importante obra. Al celebrarse este 25 aniversario de la revista Salud Militar nos importa recordarlo pues en parte se debe al coronel Enrique Blas dos Santos su existencia.

Su primer destino interno en el Servicio de Sanidad Militar fue como jefe de la Oficina Central y en 1964 fue adscripto a la Dirección General. No son sus funciones administrativas las que mueven este homenaje, sino su desvelo por preservar el patrimonio histórico de la institución e impulsar proyectos culturales en beneficio de todos los funcionarios del Servicio e incluso de sus familias.

En 1966 integró la comisión que estableció el “Día de Sanidad Militar”: 23 de diciembre, día en que se estampó el cumplase a la ley N° 6842 del año 1918 que creó el Servicio de Sanidad del Ejército y la Armada.

En diciembre de 1973, reapareció la Revista del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas (año I, N° 1, octubre-diciembre de 1973 al vol. 19, N° 1, 1997) (figura. 1).

Fue la segunda época de la revista que -en su breve vida, sólo cinco números- había surgido en 1950 bajo el título de Revista del Servicio de Sanidad Militar (año I, N° 1, julio de 1950 al año II, N° 5, marzo de 1952) (figuras 2 y 3).

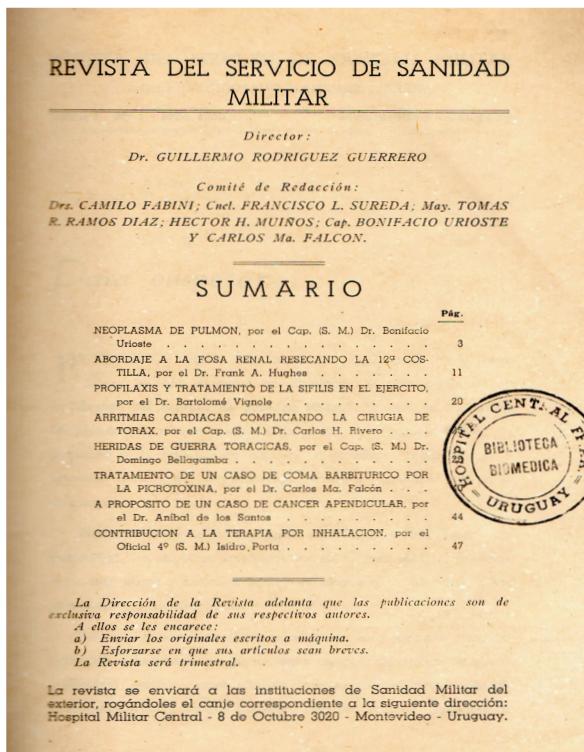
La reaparición de la revista en 1973 coincidió con importantes cambios en la organización del Hospital Militar. Fue el año en que se crearon los cuatro grandes departamentos asistenciales hospitalarios: medicina, cirugía, ginecoobstetricia y pediatría, y se instaló el Centro de Cuidados Especiales, el segundo en funciones en el ámbito público, con su Unidad Coronaria, la primera fija en un hospital en el país.



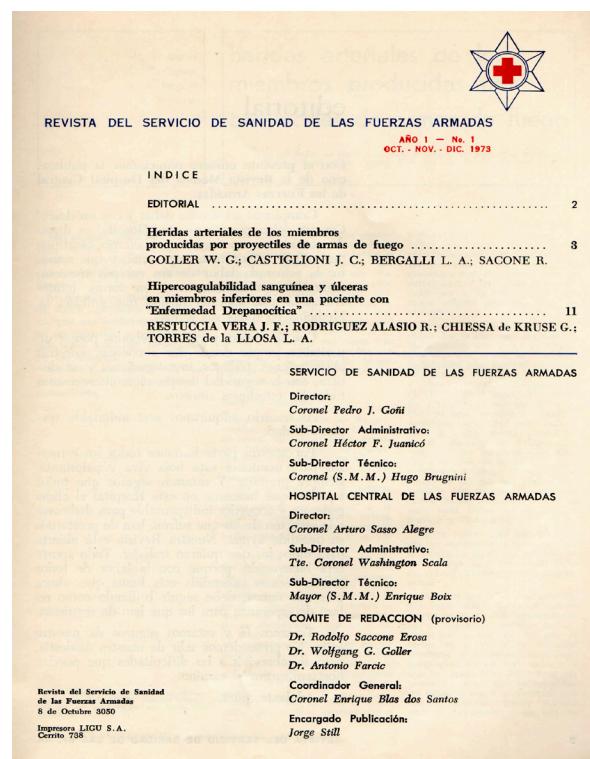
Figura 1. Primer número de la segunda época de la Revista del Servicio de Sanidad Militar, año 1973



Figura 2. Revista del Servicio de Sanidad Militar. Primer número de la primera época, año 1950.



**Figura 3.** Portada del primer número de la Revista del Servicio de Sanidad Militar. Primera época, 1950. Redactor responsable Dr. Guillermo Rodríguez Guerrero y Comité de Redacción.

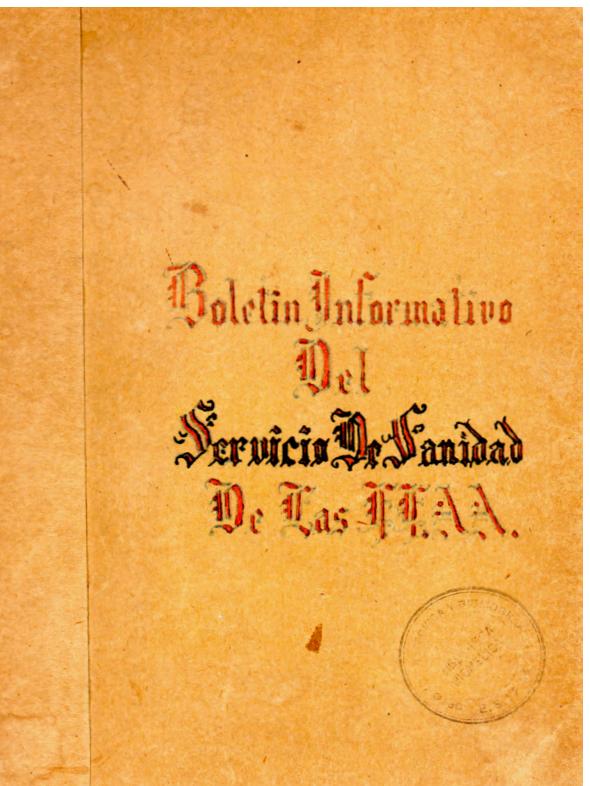


**Figura 4.** Portada del primer número de la Revista del Servicio de Sanidad Militar. Segunda época, 1973. Coordinador General Coronel Enrique Blas dos Santos.

Acompasando esta profunda transformación reenvió la revista. En su editorial, redactado probablemente por el Subdirector Técnico de Sanidad Militar doctor Hugo Brugnini, se lee: "Con el presente número reiniciamos la publicación de la Revista Médica del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Cumplimos así con un deber y con un deseo. Con un deber porque nuestro hospital es digno de contar con un órgano publicitario científico que refleje su constante superación y que muestre la esforzada labor de sus cuerpos técnicos dedicados exclusivamente a la elevada misión que entraña la medicina en todas sus formas. Con un deseo, porque anhelamos poseer un periódico propio donde dar a conocer nuestras observaciones, investigaciones y estadísticas, con la seguridad de que ellos interesarán a todos los estudiosos sinceros. Por nuestra parte haremos todos los esfuerzos para mantener esta hoja viva y palpitante, siempre presente".

El comité de redacción estuvo integrado por los doctores Rodolfo Saccone Erosa, Wolfgang Goller y Antonio Farcic. En su portada figura el coronel Enrique Blas dos Santos como Coordinador General (figura 4).

El coordinador general se mantuvo como tal hasta el año 1986 (tomo 11, Nº único) pues la siguiente edición (tomo 12, Nº 1, 1989) quedó a cargo de un Comité de Redacción en la Biblioteca Biomédica. En 1974, un año después de la reaparición de la revista, el coronel dos Santos comenzó a editar un Boletín Informativo del Servicio de Sanidad de las FF.AA. y fue impreso por la imprenta del hospital como órgano oficial del Servicio de Sanidad (Orden de Servicio N° 2819). En el volumen encuadrado que contiene todos los números que se conserva en la biblioteca biomédica, se lee en manuscrito "Este Boletín fue editado sin costo alguno para el Servicio de Sanidad. Los avisos los obtuvo el coronel dos Santos. Conste. Los textos le pertenecen", y lo rubricó (figura 5).



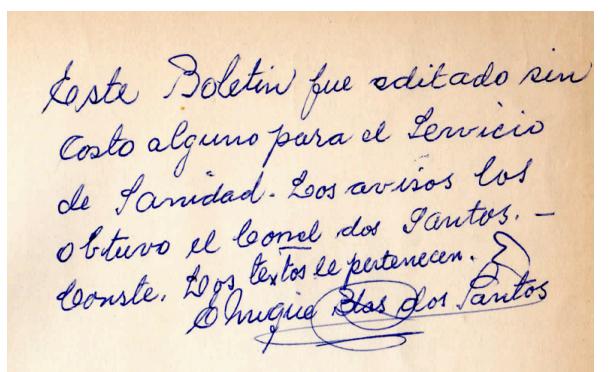
**Figura 5.** Boletín Informativo del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Encuadernación artesanal.



**Figura 6.** Primer número del Boletín Informativo del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas, diciembre de 1974.

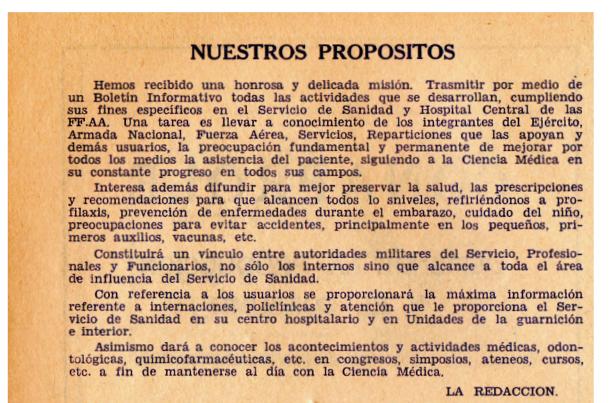
El Boletín Informativo lleva el Nº 1, diciembre de 1974 al Nº 7, diciembre de 1977 y llegó a las 23 páginas ilustradas (figura 6).

En el primer número quedó asentado el propósito de su aparición con texto del coronel dos Santos: "Hemos recibido una honrosa y delicada misión. Trasmitir por medio de un Boletín Informativo todas las actividades que se desarrollan, cumpliendo con sus fines específicos, en el Servicio de Sanidad y Hospital Central de las FF.AA" (figura 7).



**Figura 7.** Constancia manuscrita del coronel Enrique Blas dos Santos en el primer número del Boletín.

Cumpliendo con este objetivo, ingresaron al boletín las más diversas informaciones que incluyeron noticias varias, inauguración de servicios, poemas, datos históricos, gastos anuales de la institución, homenajes a funcionarios, reminiscencias, instrucciones para usuarios, estado del plan de ampliaciones, integración de los Departamentos, convenios de asistencia e inclusive temas médicos escritos por profesionales (figura 8).



**Figura 8.** Fines y alcances del Boletín Informativo del Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas.



En 1976, el 24 de agosto, se instaló precariamente en el subsuelo de la sala 3 del Hospital Militar la **Biblioteca Biomédica**. Allí se acondicionó un local con el mobiliario de la biblioteca personal, los libros y revistas del médico Héctor Homero Muñoz (1888-1971). A su muerte, su viuda Orfilia Peirano hizo la donación al Hospital Militar de la biblioteca de su esposo, ex médico de la institución que incluyó 715 volúmenes y el mobiliario completo. Se agregó una donación de libros por la representación diplomática norteamericana, otra del Servicio de Sanidad de la División I de Ejército, de varios laboratorios farmacéuticos de plaza y también de otros médicos. Esa instalación fue seguida por el nombramiento de la primera Comisión de Biblioteca, que por entonces pertenecía al Hospital Militar Central, presidida por el coronel Enrique Blas Dos Santos (Orden de la Dirección del S.S.FF.AA. N° 3258, Montevideo, 21 de julio de 1976). Al instalarse se promulgó en un anexo de la mencionada Orden de Servicio el primer Reglamento de la biblioteca. El coronel dos Santos se refirió a la apertura en el Boletín Informativo N° 6 (diciembre de 1976, p. 14): “*En el subsuelo del Pabellón N° 3 con una superficie de 110 m<sup>2</sup>, totalmente refaccionado, se instala esta Biblioteca Biomédica teniendo como base la biblioteca generosamente donada que perteneció al señor mayor (SM-M) Héctor H. Muñoz, que integró los cuadros médicos del hospital. La concreción de esta biblioteca es la culminación de una antigua inquietud, aspiración e imperiosa necesidad que por fin cristaliza gracias a la comprensión de las autoridades del Servicio. El cuerpo médico así como los demás profesionales podrán contar con textos modernos y profusión de revistas que se reciben por canje por la editada en este servicio de Sanidad*” (figura 9).

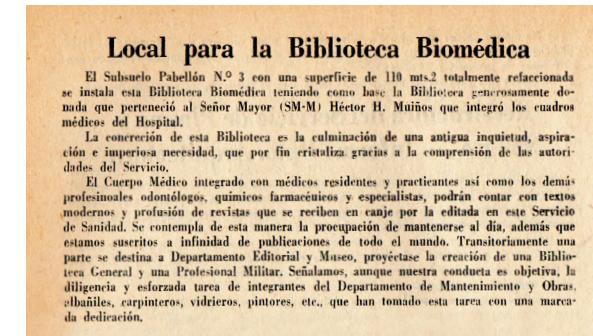


Figura 9. Noticia de la instalación de la Biblioteca Biomédica en el subsuelo de sala 3 del Hospital Militar (Boletín Informativo).

Santos recorría las obras para rescatar piezas que de otro modo se hubieran perdido. Sin mayor orden, todo aquello en medio del polvo de las obras, yacía en la habitación a la espera de mejor destino. Recordamos de todo aquello, los varios volúmenes de las actas de la Comisión Administradora del Hospital Militar y la ornamentación -cruz incluída de la desaparecida capilla del hospital. Allí seguramente estaba la placa de bronce con el nombre que oficialmente se le dio al laboratorio de anatomía patológica, “Profesor José Verocay (1876-1927)” y que nunca se logró recuperar. Luego del retiro definitivo del coronel dos Santos, no hubo contacto con aquellos materiales, y su preservador no pudo concretar el ansiado museo del hospital.

Pocos años antes de su definitivo retiro, todavía seguía impulsando proyectos de notorio beneficio para el personal del Servicio de Sanidad y su familia. La Orden de Servicio N° 4029 del 18 de setiembre de 1979 estableció la *Biblioteca de Extensión Cultural y Banco de Textos*, creación del coronel dos Santos, designándolo su encargado. En agosto de 1980, de autoría del coronel dos Santos, se editó la reglamentación (Anexo a la Orden de Servicio N° 4228) (figura 10).

La primera ubicación de esta biblioteca fue también en el subsuelo de la sala 3 del hospital, compartiendo espacio con la Biblioteca Biomédica. Cargado de años de trabajo, impulsor de tanta obra en beneficio de todos los funcionarios del Servicio de Sanidad y preservador de la memoria histórica del hospital, le llegó el retiro definitivo. El 27 de junio de 1989, a su solicitud, se le dio el cese

del Servicio de Sanidad Militar por Resolución N° 67981 del Ministerio de Defensa Nacional.

Es gratificante recordar a ese distinguido funcionario militar que tras su retiro dedicó sus últimos años a prestigiar a la institución.

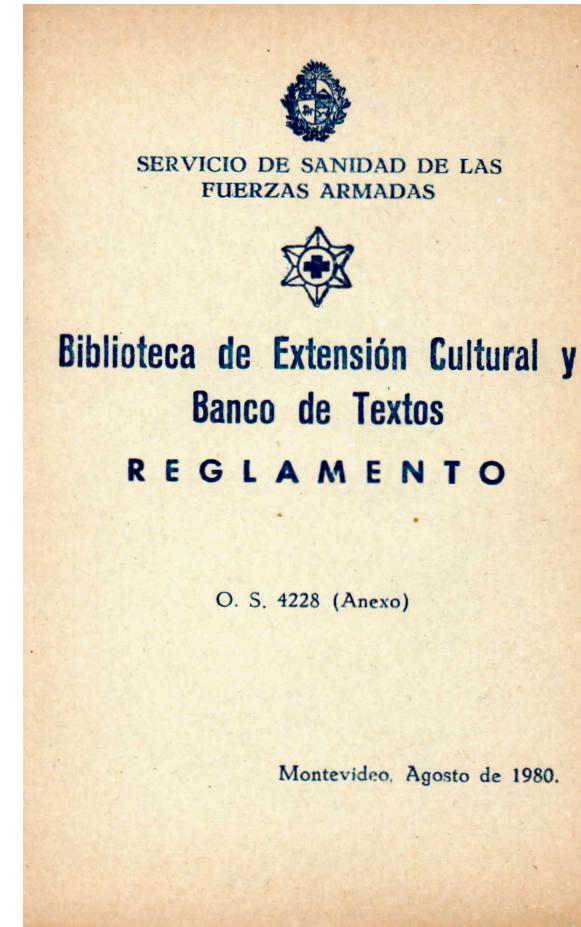


Figura 10. Reglamento de la Biblioteca de Extensión Cultural y Banco de Textos, autoría del coronel Enrique Blas dos Santos.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El autor no reporta ningún conflicto de interés.

El estudio se realizó con recursos propios del autor y/o la institución a la que representa.

#### CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción, diseño, adquisición de datos, análisis de resultados, redacción y aprobación de la versión final.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**



## Prevalencia de Síndrome de Burnout en trabajadores de la salud en el primer nivel de atención

**Prevalence of Burnout Syndrome in health care workers at the first level of care.**

**Prevalência da Síndrome de Burnout em trabalhadores do setor de saúde no primeiro nível de atendimento.**

 <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.2.e301>

Andrés Bálsamo <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-8289-1921>

France Edita Perez Ramos Verdala <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7766-9939>

Juan Pablo Frutos Cleffi <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-6547-2485>

(a) Doctor en Medicina, especialidad Epidemiología. Profesor Adjunto de Medicina Preventiva y Social. Universidad de la República. Dirección General de Atención Periférica. Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas.

(b) Licenciada en Psicología. Facultad de Psicología. Universidad de la República. División Medicina Aeronáutica, Fuerza Aérea Uruguaya.

(c) Licenciado en Psicología. Facultad de Psicología. Universidad de la República. Dirección General de Atención Periférica. Centro de Atención Periférica N° 6. Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas.

### RESUMEN

**Introducción:** el Síndrome de Burnout también conocido como síndrome de desgaste profesional, cuando se manifiesta tiene la capacidad de afectar la calidad de vida, la salud mental e incluso poner en riesgo la vida de la persona que lo presenta. El objetivo de esta investigación es explorar la prevalencia y factores asociados al Síndrome de Burnout en trabajadores de la salud en el primer nivel de atención.

**Material y métodos:** se realizó un estudio observacional de corte transversal. Participaron 213 trabajadores de la salud que se desempeñaron en los Centros de primer nivel de atención de Sanidad Militar. El instrumento de recolección de datos se envió por WhatsApp, autoadministrado, una parte orientada a los aspectos sociodemográficos y el Inventory de Burnout de Maslach enfocado a recabar sobre las tres dimensiones del Burnout. Los datos se analizaron en Excel y Epi-info7.0.

**Resultados:** al evaluar los factores de Escala de Maslach se observó que un 38% presentó Cansancio Emocional Alto, un 22% Realización Personal Bajo y un 18% de Despersonalización Alto. Trece participantes presentan las tres dimensiones de riesgo, lo que corresponde a una prevalencia de Síndrome de Burnout de 6% en esta población.

**Conclusiones:** resultó menester instalar un diálogo con relación al impacto generado y su grado de afectación en los sujetos. Es necesario reflexionar sobre herramientas que promuevan aspectos positivos en temas de salud laboral y una adecuada higiene ocupacional. Asimismo, fortalecer programas preventivos imprimiendo así, un seguimiento en los trabajadores a los efectos de mejorar la salud laboral.

**PALABRAS CLAVE:** Agotamiento Psicológico; Agotamiento Profesional; Burnout; COVID-19; Personal de Salud; SARS-CoV-2.

Recibido para evaluación: enero 2023

Aceptado para publicación: marzo 2023

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P. 11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int. 1690.

E-mail de contacto: [abalsamo@higiene.edu.uy](mailto:abalsamo@higiene.edu.uy)

### ABSTRACT

**Introduction:** Burnout Syndrome, also known as professional Burnout Syndrome, when it manifests itself has the capacity to affect the quality of life, mental health and even put the life of the person who presents it at risk. The objective of this research was to explore the prevalence and factors associated with Burnout Syndrome in health care workers at the first level of care.

**Material and methods:** A cross-sectional observational study was carried out. A total of 213 health workers who worked at the first level of care centers of the Military Health Service participated in the study. The data collection instrument was sent by WhatsApp, self-administered, a part oriented to sociodemographic aspects and the Maslach Burnout Inventory focused on the three dimensions of Burnout. The data were analyzed in Excel and Epi-info7.0.

**Results:** When evaluating the Maslach Scale factors, it was observed that 38% presented High Emotional Fatigue, 22% Low Personal Accomplishment and 18% High Depersonalization. Thirteen participants presented the three risk dimensions, which corresponds to a prevalence of Burnout Syndrome of 6% in this population.

**Conclusions:** It was necessary to install a dialogue in relation to the impact generated and its degree of affectation in the subjects. It is necessary to reflect on tools that promote positive aspects of occupational health and adequate occupational hygiene. Likewise, it is necessary to strengthen preventive programs, thus providing workers with a follow-up in order to improve occupational health.

**KEYWORDS:** Burnout Psychological; Burnout, Professional; COVID-19; Health Personnel; SARS-CoV-2.

### RESUMO

**Introdução:** a síndrome de Burnout, também conhecida como síndrome de burnout profissional, quando ela se manifesta tem a capacidade de afetar a qualidade de vida, a saúde mental e até mesmo colocar em risco a vida da pessoa que a apresenta. O objetivo desta pesquisa é explorar a prevalência e os fatores associados à Síndrome de Burnout nos profissionais de saúde no primeiro nível de atendimento.

**Material e métodos:** foi realizado um estudo observacional de corte transversal. Um total de 213 profissionais de saúde que trabalharam no primeiro nível de centros de atendimento do Serviço de Saúde Militar participaram do estudo. O instrumento de coleta de dados foi enviado pela WhatsApp, auto-administrado, uma parte orientada aos aspectos sociodemográficos e o Maslach Burnout Inventory focalizou as três dimensões do Burnout. Os dados foram analisados em Excel e Epi-info7.0.

**Resultados:** ao avaliar os fatores da Escala Maslach, 38% apresentaram Fadiga Emocional Alta, 22% Baixa de Cumprimento Pessoal e 18% Alta de Despersonalização. Treze participantes apresentaram as três dimensões de risco, o que corresponde a uma prevalência da Síndrome de Burnout de 6% nesta população.

**Conclusões:** foi necessário estabelecer um diálogo em relação ao impacto gerado e seu grau de afetação sobre os sujeitos. É necessário refletir sobre ferramentas que promovam aspectos positivos de saúde ocupacional e higiene ocupacional adequada. Também é necessário reforçar os programas de prevenção, proporcionando assim aos trabalhadores um acompanhamento a fim de melhorar a saúde ocupacional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esgotamento Psicológico; Esgotamento Profissional; COVID-19; Pessoal de Saúde; SARS-CoV-2.



## INTRODUCCIÓN

En la presentación clínica del síndrome de Burnout se identifican tres componentes, el agotamiento emocional, la despersonalización y el abandono de la realización personal, actualmente es posible cuantificar el peso relativo de cada componente a través de un cuestionario auto-administrado denominado "Maslach Burnout Inventory" (MBI) creado en 1982. El Síndrome de Burnout tiene la capacidad de afectar la calidad de vida, la salud mental e incluso poner en riesgo la vida de la persona que lo presenta, es también conocido como, síndrome de desgaste profesional, síndrome de sobrecarga emocional, síndrome del quemado o síndrome de fatiga (1).

Durante la pandemia por COVID-19 declarada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del 2020, se generó una alta demanda de la población en atención y recuperación de salud producto de la pandemia, que afecta la carga emocional, aumentando el estrés en el personal sanitario (2).

Es de total importancia medir las consecuencias sobre los trabajadores de la salud, identificar los factores sociodemográficos condicionantes y cuantificar las áreas con mayor sobrecarga en los ambientes laborales, a modo de planificar acciones pertinentes. Identificar este evento puede evitar consecuencias nocivas para la organización, como por ejemplo la deshumanización hacia los usuarios.

Durante la pandemia por COVID-19 en el 2020-2021 en Uruguay, se observó una sobrecarga laboral en algunas áreas, en consecuencia, se observa además un gran agotamiento físico y mental de los trabajadores de la salud, afectando la calidad de atención, y al sistema de salud en general. Por tal motivo, resulta importante vincular la idea de Situación Traumática como un evento

desarrollado desde el exterior, como la pandemia, generando un impacto significativo en el mundo interno de cada sujeto afectado. Se estima que la situación de alarma sanitaria que recientemente transitó el país, reconocida como las olas de contagios e ingresos hospitalarios, con un aumento exponencial de hospitalizaciones y fallecimientos, habría agravado las situaciones estresantes a las que están sometidos los trabajadores de la salud. Explorar el nivel de estrés en estos trabajadores de la salud, aportará insumos necesarios para el desarrollo de estrategias de intervención tendientes a preservar la salud de este colectivo. El objetivo de esta investigación es explorar la prevalencia y factores asociados al Síndrome de Burnout en trabajadores de la salud en el primer nivel de atención.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte transversal durante el año 2022.

El universo estuvo compuesto por todos los trabajadores que se desempeñaron en los Centros de Atención Periférica (CAP) de la Dirección General de Atención Periférica (D.G.A.P.) y en el Servicio Sanitario de la Fuerza Aérea en 2020-2022. Los criterios de exclusión son haber estado ausente en las actividades asistenciales en un periodo mayor a 6 meses por diversas causas en el período 2020-2021.

La invitación, el consentimiento informado y el instrumento de recolección de datos se enviaron por WhatsApp a todos los trabajadores de la salud. El mismo presentó dos secciones; la primera enfocada a los aspectos sociodemográficos y laborales. La segunda sección del cuestionario corresponde a las preguntas del Maslach Burnout Inventory Human Services Survey (MBI-HSS). El MBI-HSS se considera válido para la valoración del desgaste profesional en múltiples entornos culturales y ocupacionales (3).

Se trata de un instrumento de medida compuesto por 22 ítems que describen actitudes y emociones del profesional respecto a su trabajo y las personas con las que realiza su actividad laboral. Presenta opción de respuesta cerrada con 7 opciones de respuesta (0-6) en función de la frecuencia de aparición de cada uno de los síntomas evaluados. Análisis estadístico: las variables cualitativas se presentan en frecuencia absoluta y porcentaje, las variables cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión y se comparó la prevalencia de Burnout según profesión y área de desempeño, así como grupo de edad y género. Para ello se utilizó el programa Epi-Info 7.0. El protocolo se presentó al Comité de Ética y

Científico en Investigación en Seres Humanos de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas y tuvo además el aval de la Dirección General de Atención Periférica (D.G.A.P.).

## RESULTADOS

De los resultados obtenidos de la encuesta realizada a través del instrumento diseñado para el presente estudio, podemos observar que se alcanzaron 213 registros, con participación de las diferentes disciplinas que trabajan en el primer nivel de atención de Sanidad Militar.

Al caracterizar a la población nos encontramos con un grupo predominante del sexo femenino (87%).

Edad (RIQ)	Mediana	41 (35-47)	
		FA (N=213)	FR%
<b>Sexo</b>	Femenino Masculino	185 28	87 13
<b>Estado Civil</b>	Casado Soltero U Libre Divorciado Otros	98 65 31 18 1	46 31 15 8 0
<b>Personas a cargo</b>	No Si	146 67	69 31
<b>Tipo de personas a cargo</b>	Hijos menores Adultos mayores Personas con discapacidad	139 12 6	65 6 3

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.

Las edades oscilaron entre 23 y 60 años, el 50% de la población al momento de la encuesta tenía una edad inferior o igual a 41 años. Con respecto al estado civil, tanto para la categoría casado representó el 46% de muestra, seguido de estado civil soltero con un 31%.

Cargo que ocupa	FA	FR%
Medicina General	36	16,9
Administrativo	26	12,2
Auxiliar de Enfermería	26	12,2
Lic. Enfermería	21	9,9
Odontología Adultos	17	8,0
Pediatría	15	7,0
Asistencia Dental	11	5,2
Auxiliar de Farmacia	11	5,2
Ginecología	9	4,2
Odontología Niños	9	4,2
Odontología Adultos/Niños	7	3,3
Asistente Dental/Higienista	5	2,3
Higienista Dental	3	1,4
Psicología	3	1,4
Medicinina Gral./Diabetología	2	0,9
Cardiología	1	0,5
Diabetología	1	0,5
Fonoaudiología	1	0,5
Psiquiatría Adultos	1	0,5
Otros	8	3,8
Cargo de Jefatura	34	16

Tabla 2. Distribución de frecuencia del cargo que desempeña en Sanidad Militar.

Tal como se observa en la tabla 1, un 31% de los participantes presentan personas a cargo, de estos, la categoría hijos menores a cargo representa el mayor porcentaje (65%), seguido por adultos mayores a cargo (6%). El 61% de la población de estudio tiene uno o dos hijos,

un 31% reporta no tener hijos menores. En relación al cargo que ocupa en el primer nivel de atención, podemos observar que casi el 17% está representado por medicina general, un 12% por personal administrativo y auxiliares de enferme-

ría respectivamente. El tiempo libre diario que les queda a los trabajadores se observa en la figura 2, siendo importante destacar que 21% (n=45) reporta no tener tiempo libre, de estos, un tercio es representado por el personal de enfermería.

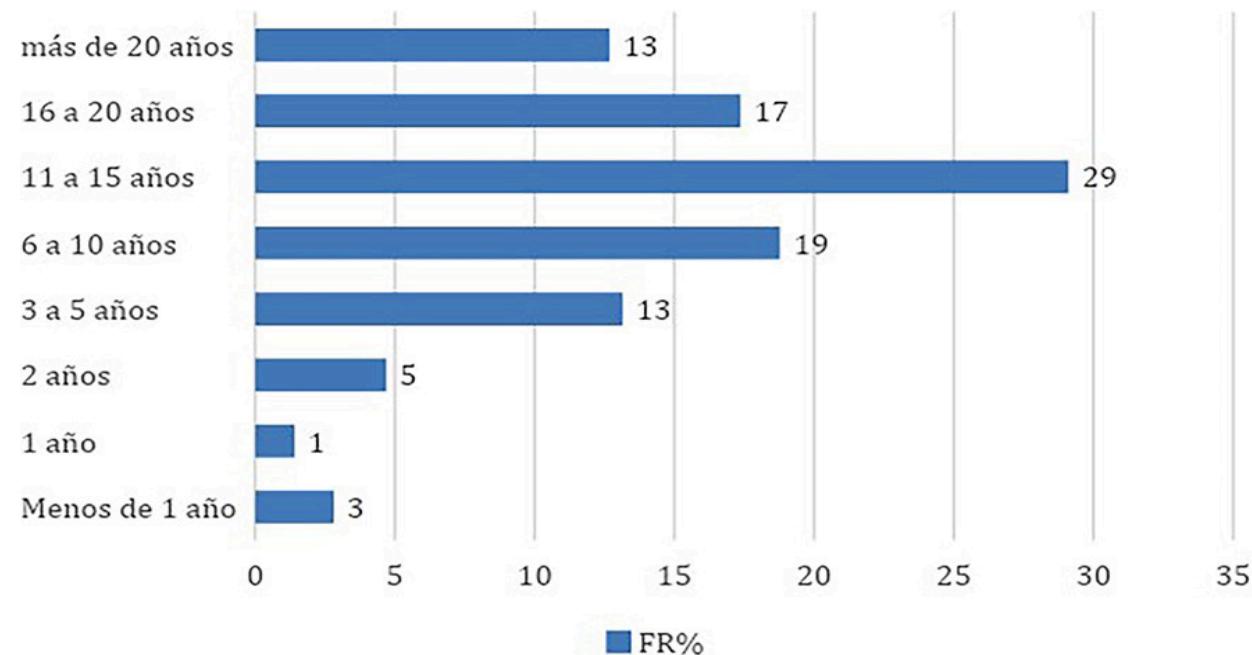


Figura 1. Distribución de frecuencia porcentual de los años de antigüedad en el servicio.

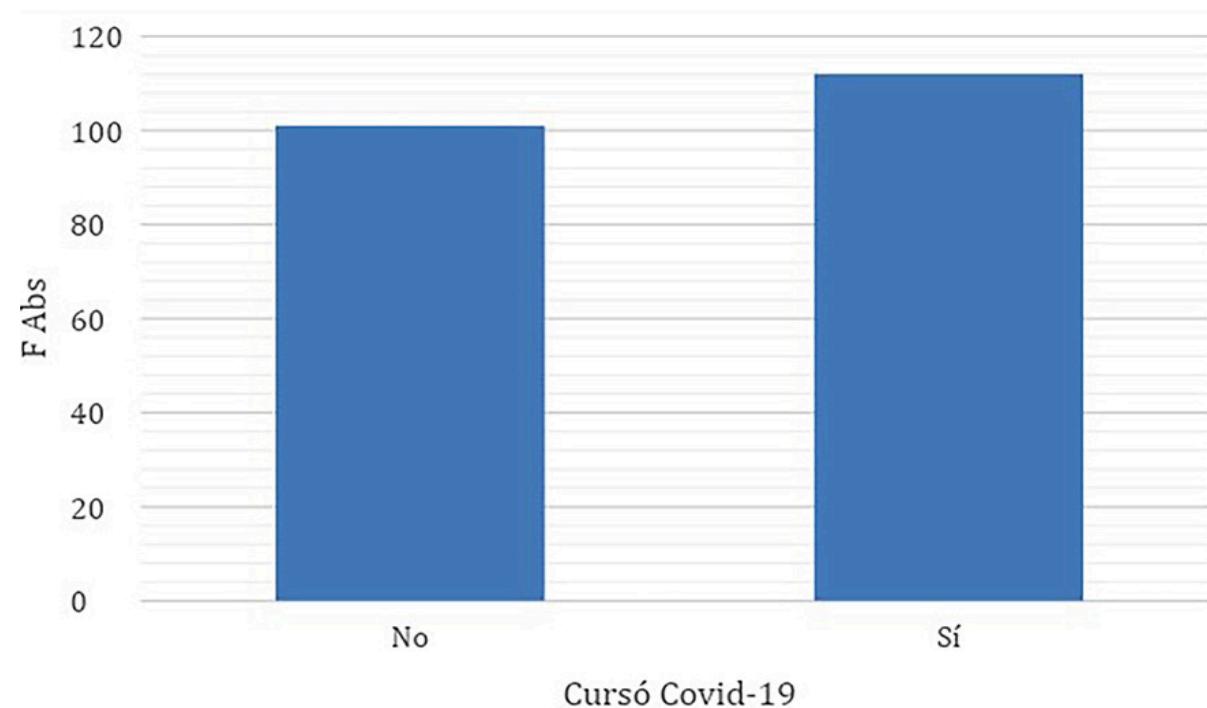


Figura 2. Distribución de frecuencia del antecedente de COVID-19 en 2020-2021.

En la figura 1 se observa que un 59% de los participantes tienen más de 10 años de actividad en sus respectivos centros de atención a la salud dentro de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas (D.N.S.F.F.A.A.). Un total de 112 trabajadores que participaron en la investigación cursaron la enfermedad COVID-19,

esto corresponde al 53% de la muestra, 3 de ellos requirieron hospitalización, los 109 restantes se recuperaron en forma ambulatoria. De los que cursaron COVID-19, el 23% manifiestan permanecer con alguna secuela posterior al curso de la enfermedad, siendo el cansancio físico el más frecuente, seguidos por síntomas respiratorios.

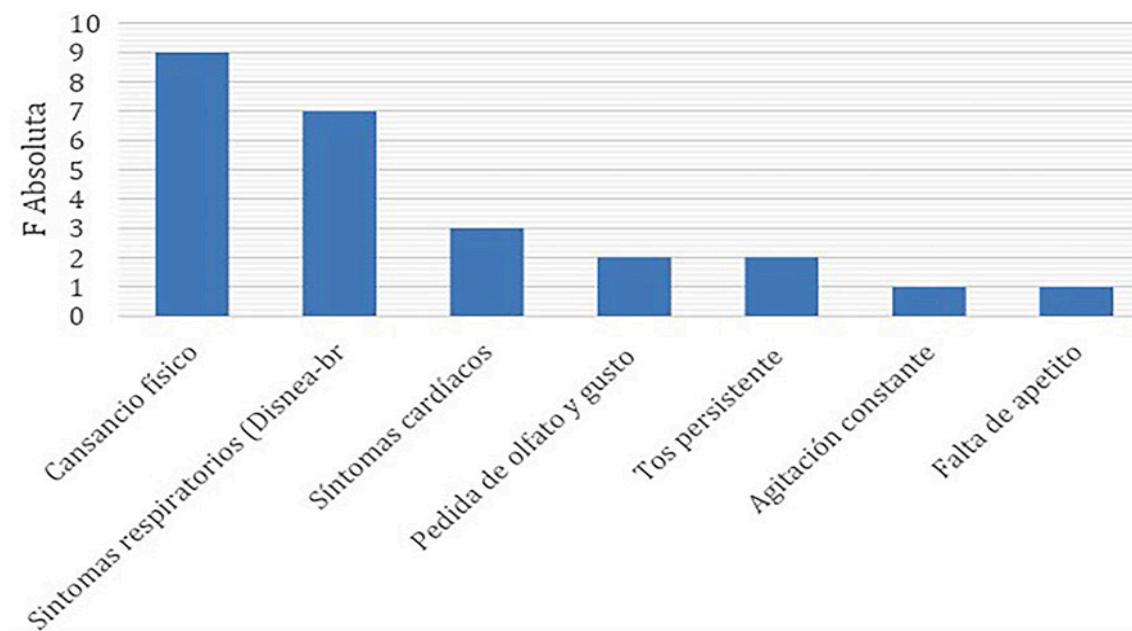


Figura 3. Distribución de frecuencia de las secuelas percibidas luego de cursar COVID-19.

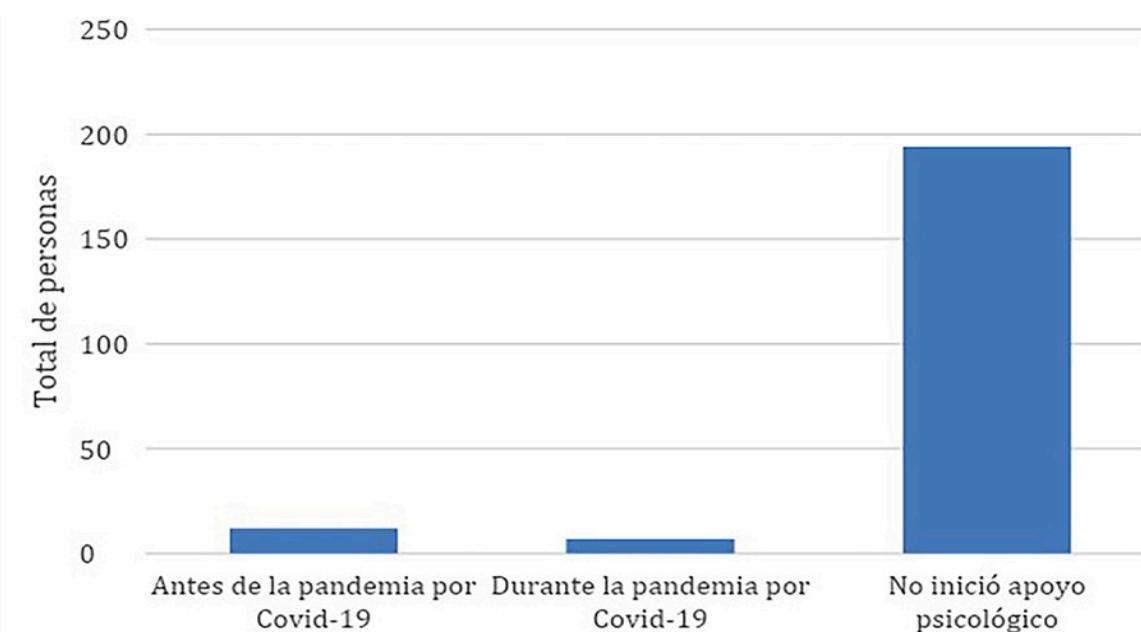


Figura 4. Distribución de frecuencia de las secuelas percibidas luego de cursar COVID-19.

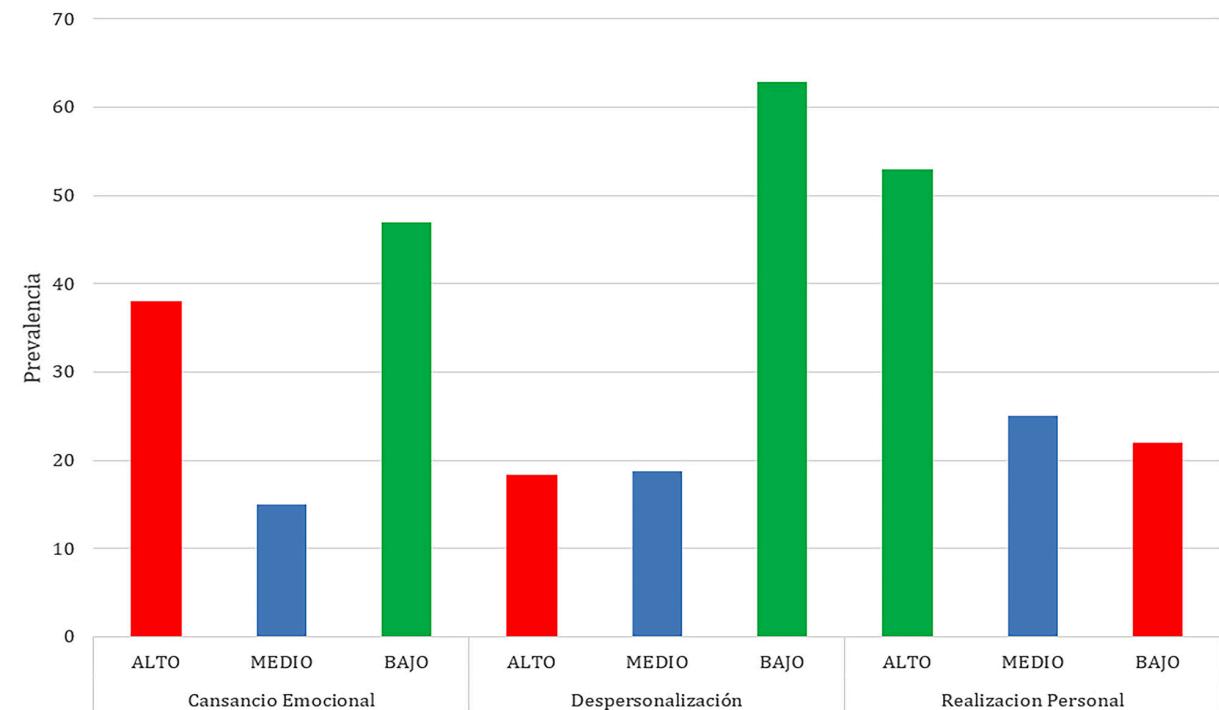


Figura 5. Distribución de frecuencia de las categorías de las dimensiones de Síndrome de Burnout.

Un 9% ( $n=19$ ) de los trabajadores que recibieron apoyo psicológico, de estos, 12 personas ya estaban en seguimiento antes del inicio de la pandemia COVID-19, 7 comenzaron durante la pandemia, mientras que el 91% no inició apoyo. Al evaluar los factores de Escala de Maslach encontramos que el 38% presentó Cansancio Emocional Alto, seguido de un 22% de Realización Personal Bajo y un 18% de Despersonalización Alto. Trece participantes presentan las tres dimensiones de riesgo, lo que corresponde a una prevalencia de Síndrome de Burnout de 6% en esta población, de ellos 8 son médicos. En relación a las nuevas actividades de preventión y control realizadas desde el primer nivel de atención, se destaca que el 57% realizó atención telefónica, un 39% seguimiento de casos de COVID-19, un 30% se desempeñó en los vacunatorios y un 14% en los centros de hisopados.

## DISCUSIÓN

Una de las lecciones aprendidas de esta pandemia es que las enfermedades transmisibles continúan siendo una amenaza para la salud pública,

y el sector salud debe estar preparado permanentemente para epidemias como la del COVID-19. Por otro lado, el primer nivel de atención fue el primer contacto en la cadena de atención y tal como describen los informes epidemiológicos del Ministerio de Salud la gran mayoría de los casos se resolvieron en forma ambulatoria, y menos de un 3% requirió ingreso hospitalario (4).

Los profesionales de la salud, además de tener un mayor riesgo de infección debido a la exposición continua, enfrentaron una alta y variada demanda psicosocial que los posiciona en una alta vulnerabilidad al estrés y alteraciones mentales en general, deteriorando su calidad de vida, su entorno y su capacidad funcional. Esto conforma claramente un círculo vicioso entre riesgos biológicos y psicosociales, con impacto en su persona, su trabajo y la sociedad en general (5).

El hecho de que el personal sanitario sea responsable del cuidado de pacientes con COVID-19, sin contar con el tratamiento específico ni apoyo adecuado y asimismo, se encuentre expuesto a situaciones médicas críticas y la muerte, hace que



sea especialmente vulnerable al trastorno de estrés postraumático. Esta multicausalidad se refleja en diferentes estudios con cifras de prevalencia de Burnout en personal médico, oscilando ellas entre 6,67% y 7,2% (6-8).

Estudios previos realizados en Latinoamérica, reportan cifras de personal médico con agotamiento de 4,9% hasta 16,8% entre médicos y enfermeras respectivamente. En el 2003 en Cuba, reportaron una prevalencia del 35% y el 23,7% para personal médico y el personal de enfermería. En Barranquilla Colombia, en el 2006 muestran que un 1,9% del personal de enfermería presenta síndrome de desgaste, mientras que Cogollo y colaboradores reportan un 26,6% de desgaste en el personal de enfermería (9-11).

Por tal motivo, resulta importante vincular la idea de Situación Traumática como un evento desarrollado desde el exterior, en este caso, la pandemia, generando un impacto significativo en el mundo interno de cada sujeto afectado. Asimismo, queda en la superficie destacar que las herramientas con las cuales cuente cada persona, será un elemento clave para poder navegar en las características sintomáticas descritas, así como también, en su elaboración. Es por ello necesario trabajar las medidas preventivas recomendadas por Juárez y García en 2020 y lograr que las mismas estén alineadas, agregando la necesidad de instalar un monitoreo continuo de los equipos de salud (5).

Asimismo, el escenario sintomático propio de una Neurosis Traumática (12), permite visibilizar la imposibilidad para elaborar un evento externo, producto del incremento en la energía psíquica, situándonos aquí, desde la coyuntura establecida por la situación epidemiológica descrita.

A su vez, la posibilidad de pensar la situación y posicionarnos una vez más, en la necesidad de encontrar respuestas inmediatas y efectivas ante el suceso potencialmente traumático, lleva a pensar en lo desarrollado por Benyacar (13) con relación al

campo de lo traumático, se sostiene la idea que el diálogo entre lo interno y lo externo, supone el campo fértil para el desarrollo o no, de "lo traumático". Por lo expuesto, se estima que la situación de alarma sanitaria que recientemente transitó el país, con olas de contagios, aumento de hospitalizaciones y fallecimientos, habría agravado las situaciones estresantes a las que están sometidos los profesionales de la salud. Esto demandó altas cargas de trabajo, con escasos recursos materiales y falta de organización, ya que el sistema sanitario no estaba preparado para afrontar una pandemia. El desgaste generado y la falta de motivación en los trabajadores de la salud pudieron haber incidido en la aparición del Síndrome de Burnout. Es considerado un problema de salud pública y social, ya que acarrea costes personales a quien lo padece, lo cual se extiende en una atención profesional de menor calidad, que acarrearía costos a nivel general (14).

Estudios previos han encontrado resultados que indican una elevada prevalencia en alguna o todas las dimensiones incluidas en el síndrome de Burnout.

Durante la pandemia por COVID-19 se ha reconocido que los profesionales sanitarios pueden estar más propensos a la aparición de signos compatibles con el síndrome de Burnout (sobrecarga laboral, ambigüedad de rol, agotamiento, falta de estabilidad en los contratos). Asimismo, la situación de alarma sanitaria en la que nos encontramos en la actualidad, reconocida como la segunda ola de contagios e ingresos hospitalarios en nuestro país, con un aumento exponencial de hospitalizaciones y fallecimientos, ha agravado la situación. Otro elemento a tener presente fue que, al comienzo de la pandemia, los médicos se vieron enfrentados a una enfermedad desconocida, debiendo brindar asistencia a estos pacientes, más allá de todos los recaudos y medidas sanitarias; atravesados por el miedo frente a lo desconocido, no solo por la seguridad personal, sino por el hecho de exponer al contagio a la propia familia.

Asimismo, lo dicho anteriormente, interpeló fuertemente el saber médico, escenario sobre el cual, se tuvieron que construir nuevamente certezas. A su vez, Uruguay según el informe epidemiológico del 18 de enero de 2021, se describe que desde noviembre de 2020 se observa un aumento en el número de casos confirmados identificándose un aumento exponencial (4), este aumento podría afectar la capacidad de respuesta del sistema sanitario.

Se destacó un fuerte compromiso por parte del personal con la situación sanitaria, no sólo en los aspectos asistenciales, sino también en la contención emocional y afectiva de los enfermos de COVID-19 y sus familiares. Sin embargo, estas angustias y frustraciones también se trasladaban al equipo, teniendo que "contener" la soledad que vivía el paciente con esta enfermedad, teniendo médicos y enfermeros que ingresaban a verlo con el equipo de protección personal, y que por más que intentasen un acompañamiento más cercano y humano, dichas medidas ponían una barrera que hacía imposible un contacto cálido. Es por ello que en ese intento de re-humanizar y mitigar estos daños, en algunos lugares se implementó la video llamada a los familiares. Existió predominio femenino reflejado en un 87%, porcentaje significativamente mayor con relación a los datos reflejados desde la participación masculina, la cual resultó enmarcada en un 28%. Lo dicho anteriormente, enlaza con determinados constructos sociales respecto de lo que se espera en función de lo femenino y lo masculino (15).

Este rol de cuidado en lo que refiere al desempeño de tareas de bienestar, atención, y necesidades básicas, tiende a ser realizado por mujeres mayoritariamente, como bien lo demuestran los resultados. Continuando con el análisis de los datos, un gran número de sujetos presenta situación de hijos a cargo, con lo cual, se puede pensar el entrecruzamiento entre las variables del síndrome y aspectos presentes en la dinámica vincular familiar existente en cada sujeto.

Por otro lado, teniendo en cuenta que el 59% de los participantes tienen más de 10 años en los centros de salud de la D.N.S.F.F.A.A., si bien lo expuesto se podría identificar rápidamente como una fortaleza, resulta posible de análisis que, existen factores coadyuvantes con la posibilidad para desarrollar Burnout. A la luz de lo antedicho, aspectos tales como la idoneidad dentro del sistema de salud, tiempo dedicado al desarrollo de la tarea, así como también, el relacionamiento interpersonal, podrían convertirse en factores favorecedores para el desarrollo del síndrome.

Tomando en consideración los datos generados, la teleconsulta ha resultado uno de los escenarios más significativos y pasibles de análisis, ya que una gran cantidad de personas, podrían haberse visto "entrampados" ante dicho encuadre laboral. Adjetivar desde la trampa, implica poder reflexionar sobre la debilidad que podría esconderse allí, vinculándolo con los datos generados desde la realización personal baja, despersonalización alta y cansancio emocional.

En cuanto a las consultas telefónicas y lo que implicó el escenario virtual, podría pensarse cómo no suficiente, advirtiendo desde el sujeto, una perspectiva de ineeficacia. El régimen híbrido, implicó la necesidad de atender dos campos a la vez, quizás pudo ubicarse como una dificultad a enfrentar, no solo desde lo novedoso en la experiencia, que para muchos lo fue, sino también asociado a los desafíos que a partir de ello se originaron. Asimismo, lo referente a la realización personal baja, permitiría visibilizar una herida narcisista en los sujetos, atravesados por la imposibilidad para satisfacer las demandas impuestas por el sistema, por los usuarios, así como también, por los propios sujetos. Dicho escenario, pudo pensarse cómo predisponente o acompañante al menos, de lo concerniente al proceso de despersonalización. A modo meramente ilustrativo pero sólido en sus argumentos, la presente investigación escenificó que, la presencia de indicadores de vulnerabilidad para desarrollar Burnout, se encuentra enmarcada en mujeres, en un rango menor a los 40 años

de edad, con más de 10 años de trabajo, atravesados por una dinámica híbrida y en su mayoría en ausencia de apoyo psicológico.

A la luz de los resultados, se logra visibilizar que, las nuevas modalidades para instrumentar la consulta, pareció haber impactado en trabajadores de la salud, ya que un alto número se encontraba por primera vez, siendo partícipes de la telemedicina como una herramienta de atención. Asimismo, los desafíos que a partir de ello se desplegaron, podrían estar enlazados también, al sentimiento de ineeficiencia detallado anteriormente.

Desde la población mencionada, podemos encontrar que los resultados en los indicadores de cansancio emocional, así como también, en lo que respecta a realización personal baja, podrían pensarse como anudados a lo impactante que, en un principio, resultó la pandemia por COVID-19 para las autoridades médicas.

Por otra parte, los datos reflejan una fuerte presencia del personal médico, personal administrativo y enfermería. Asociar la despersonalización al hecho de la cercanía con el paciente, considerando las funciones mencionadas anteriormente, hablaría sobre el atravesamiento que dicha situación genera. Se entiende que, lo mencionado supone un elemento de alerta, considerando la afectación que podría haberse generado con relación al cuidado y atención de pacientes y usuarios.

Sobre la presencia de apoyo psicológico, un alto número refirió no haberlo recibido, a su vez, un rango sustancialmente menor había comenzado un acompañamiento emocional previo a la pandemia de COVID-19 y otro porcentaje inferior aún, lo hizo luego del 11 de marzo de 2020. La carencia de contar con un espacio terapéutico puede pensarse como un indicador de peso al momento de transitar una situación de esta magnitud. Acompañando lo descrito anteriormente, otra variable que imprime relevancia y análisis supone lo concerniente al tiempo libre.

Por tal motivo, los resultados nos invitan a reflexionar sobre las posibilidades reales para una "desco-

nexión", para lo cual, considerando la propuesta, surge la necesidad de profundizar al respecto, sobre si resulta ser tiempo libre o podría ubicarse en un registro de no participar del dispositivo laboral. Esta investigación evidencia que 13 personas presentaban las 3 dimensiones de riesgo para el desarrollo de Burnout al momento de la realización del cuestionario, esto representa una prevalencia del 6%. El cansancio emocional primó, escenario sintomático que permite visibilizar variables de atención y de cuidado.

Dentro del análisis crítico de esta investigación es importante destacar la representatividad de la población de estudio, alcanzando una cifra de 99% del universo. Por otro lado, podemos mencionar que la modalidad de autoinforme no necesariamente refleja las vivencias de los procesos. En relación con las futuras líneas de investigación y abordaje se recomienda la intervención desde las autoridades a reflexionar sobre aspectos que promuevan institucionalmente aspectos positivos en temas de salud laboral y adecuada higiene ocupacional en el primer nivel de atención, y más a largo plazo implementar programas preventivos que impliquen seguimiento de estos trabajadores a los efectos para fortalecer la salud laboral de los profesionales de salud.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Burnout forma parte del entramado del estrés crónico laboral, y como posible respuesta inicial de alguna alteración a la salud mental, su monitoreo y control se enmarca en las estrategias de prevención. Todas las medidas deben estar alineadas y deben incluir el monitoreo continuo de los equipos de salud. Dentro de las medidas preventivas se describen: la educación sobre profesión y Burnout, el fomento de la empatía, las habilidades de manejo del estrés, la formación habilidades psicosociales, el manejo eficaz del tiempo, potenciar hábitos saludables, taller de autocuidado, y protocolos de vigilancia de la salud individual (6).

El Síndrome de Burnout resulta sensible a la exposición ante determinadas condiciones de trabajo, no ubicando vínculo alguno con una eventual deficiencia implícita en los sujetos. No obstante, dependerá del caudal emocional, las herramientas y el mundo interno de cada sujeto, el que, una vez inmerso en las condiciones predisponentes, condicionará o no, el poder desarrollar el cuadro.

**Agradecimientos:** Al licenciado Guillermo Silva Asistente del Departamento de Nutrición Población por su colaboración en el diseño del cuestionario electrónico y placa de difusión.

### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

### REFERENCIAS

- (1) Morales A, Hidalgo L. Síndrome de Burnout. Medicina Legal de Costa Rica 2015; 32(1):119-124. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v32n1/art14v32n1.pdf> [Consulta 26/02/2022].
- (2) Lozano-Vargas A. El síndrome de burnout en los profesionales de salud en la pandemia por la COVID-19. Revista de Neuro-Psiquiatría [Internet]. 8 abr 2021 [citado 26 feb 2022]; 84(1):1-2. Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/3930>
- (3) Maslach A, Jackson S. The measurement of experienced burnout. J Occup Behaviour 1981; 2(2):99-113. <https://doi.org/10.1002/job.4030020205>
- (4) Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Informe epidemiológico nacional COVID-19. Actualización al 18 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Informe%20epidemiol%C3%B3gico.%2018-01-2021.pdf> [Consulta 26/02/2022].
- (5) Juárez-García A. Síndrome de burnout en personal de salud durante la pandemia COVID-19: un semáforo naranja en la salud mental. Salud UIS 2020; 53(4):432-439. <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n4-2020010>
- (6) Coria-Muñoz H, De Jesús García-Martínez F, Gómez-Alonso C, Chacón-Valladares P. Síndrome de Burnout en residentes de medicina familiar. Arch Med Fam 2018; 20(3):103-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2018/amf183b.pdf> [Consulta 26/02/2022].
- (7) Garciandia J, Mendoza C, Pérez J. Identificación del Síndrome de Burnout y su prevalencia en los residentes de postgrado de Medicina Familiar de Colombia durante el año 2016. Pontificia Universidad Javeriana (Colombia), 2017. Red de repositorios latinoamericanos.
- (8) Hernández-Vargas CI, Juárez-García A, Hernández-Mendoza E, Ramírez-Páez JA. Burnout y síntomas somáticos cardiovasculares en enfermeras de una institución de salud en el Distrito Federal. Rev Enferm IMSS 2005; 13(3):125-31. Disponible en: <file:///C:/Users/usuario/Desktop/Downloads/625-2660-1-SM.pdf> [Consulta 26/02/2022].
- (9) Monterrosa-Castro A, Dávila-Ruiz R, Mejía-Mantilla A, Contreras-Saldarriaga J, Mercado-Lara M, Flores- Monterrosa C. Estrés laboral, ansiedad y miedo al COVID-19 en médicos generales colombianos. MedUNAB 2020; 23(2):195-213. doi: 10.29375/01237047.3890.
- (10) Tuesca-Molina R, Igúarán M, Suárez M, Vargas G, Vergara D. Síndrome de desgaste profesional en enfermeras/os del área Metropolitana de Barranquilla. Salud Uninorte 2006; 22(2):84-91. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81722204> [Consulta 26/02/2022].

(11) Cogollo-Milanés Z, Batista E, Cantillo C, Jaramillo A, Rodelo D, Meriño G. Desgaste profesional y factores asociados en personal de enfermería de servicios de urgencias de Cartagena, Colombia. Aquichan 2010; 10(1):43-51. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/aqui/v10n1/v10n1a05.pdf> [Consulta 26/02/2022].

(12) Resnizky S. Análisis de una neurosis traumática. Psicoanálisis APdeBA [Internet]. 2001 [citado 2022 May 11]; 23(1):135-54. Disponible en: <http://www.psicoanalisisapdeba.org/wp-content/uploads/2019/03/Resnizky.pdf>

(13) Benyakar M. Salud mental y desastres. Nuevos desafíos. Rev Neurol Neurocir Psiquiatr [Internet]. 2002 [citado 2022 May 11]; 35(1):3-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-2002/nnp021b.pdf>

(14) Tárraga M, Serrano J. State Anxiety and Burnout in healthcare workers in Albacete. J Neg Posit Res 2016; 1(3):100-106. <https://doi.org/10.19230/jonpr.2016.1.3.1016>

(15) Presno MC, Castañeda IE. Enfoque de género en salud. Su importancia y aplicación en APS. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2003 Jun [citado 2022 Abr 26]; 19(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252003000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000300002&lng=es)

**CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:**

- (a) Concepción, diseño, adquisición de datos, análisis de datos, interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica, aprobación de la versión final.
- (b) Interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica.
- (c) Concepción, diseño, interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**

**<sup>99m</sup>Tc-HYNIC/Cy7-Fab(Bevacizumab): su empleo como agente de imagen en mieloma múltiple**

**<sup>99m</sup>Tc-HYNIC/Cy7-Fab(Bevacizumab): its use as an imaging agent in Multiple Myeloma.**

**<sup>99m</sup>Tc-HYNIC/Cy7-Fab (Bevacizumab): seu uso como agente de imagem em mieloma múltiplo.**

<https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.4.e302>

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

Carolina Perroni <sup>b</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6790-4851>

Mirel Cabrera <sup>c</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5225-1106>

Marcos Tassano <sup>d</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6685-4656>

Camila María Longo Machado <sup>e</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6122-1147>

Camila de Godoi Carneiro <sup>f</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6547-398X>

Mara de Souza Junqueira <sup>g</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2404-6543>

Daniele Faria de Paula <sup>h</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1766-2786>

María García <sup>i</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2918-5761>

Marcelo Luis Fernández Lomonaco <sup>j</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5036-1459>

Carlos Buchpiguel <sup>k</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0956-2790>

Hugo Cerecetto <sup>l</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1256-3786>

Roger Chammas <sup>m</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0342-8726>

Eloisa Riva <sup>n</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4750-034X>

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

Pablo Cabral <sup>p</sup> <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) Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

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

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

(e) Nuclear Medicine Medical Investigation Laboratory LIM43-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo, Brazil.

(f) Nuclear Medicine Medical Investigation Laboratory LIM43-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo, Brazil.

(g) Laboratório de Oncologia Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo Nº 455 - Cerqueira César - CEP: 01246903, São Paulo, Brazil.

Recibido para evaluación: enero 2023

Aceptado para publicación: marzo 2023

Correspondencia: Ximena Camacho. Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Mataojo 2055, C.P. 11400, Montevideo, Uruguay. Tel: (+598) 294921199. E-mail de contacto: xcdamata@gmail.com



Salud Mil 2023; 42(1):29-47. <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.4.e302>

- (h) Nuclear Medicine Medical Investigation Laboratory LIM43-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo, Brazil.
- (i) Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- (j) Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- (k) Nuclear Medicine Medical Investigation Laboratory LIM43-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo, Brazil.
- (l) Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- (m) Laboratório de Oncologia Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo Nº 455-Cerqueira César - CEP: 01246903, São Paulo, Brazil
- (n) Clínica Hematológica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- (o) Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- (p) Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

## RESUMEN

**Introducción:** el mieloma múltiple es un trastorno hematológico maligno y el segundo cáncer de la sangre más frecuente. El proceso de la angiogénesis tumoral es fundamental para el crecimiento y metástasis de muchos tipos de tumores, incluido en mieloma múltiple. Se sabe que la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular se encuentra asociado a un mal pronóstico en esta patología, representando un blanco clave para la terapia anti-angiogénica en mieloma múltiple. El anticuerpo monoclonal Bevacizumab es capaz de unirse con gran afinidad al factor de crecimiento endotelial vascular bloqueando su acción.

**Objetivo:** evaluar el Fab(Bevacizumab) marcado con <sup>99m</sup>Tc o Cy7 como potenciales agentes de imagen moleculares de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular en mieloma múltiple.

**Material y métodos:** la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular fue analizada mediante citometría de flujo en la línea celular huaman de mieloma múltiple, la MM1S. Fab(Bevacizumab) fue producido mediante digestión de Bevacizumab con papaína, conjugado a NHS-HYNIC-Tfa y radiomarcado con <sup>99m</sup>Tc. Se realizaron estudios de biodistribución y de tomografía computarizada por emisión del fotón simple. A su vez, Fab(Bevacizumab) fue marcado con Cy7 para obtener imágenes de fluorescencia *in vivo* hasta 96 horas.

**Resultados:** el análisis por citometría de flujo en la línea celular MM1S reveló que la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular es predominantemente intracelular. Los estudios de biodistribución y SPECT/CT del complejo <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) mostraron una rápida eliminación sanguínea y una significativa captación a nivel renal y tumoral. Las imágenes por fluorescencia empleando Cy7-Fab(Bevacizumab) permitieron la visualización tumoral hasta 96 h p.i.

**Conclusiones:** logramos visualizar la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular *in vivo* en mieloma múltiple mediante el empleo del fragmento Fab del anticuerpo anti-VEGF (Bevacizumab) marcado con <sup>99m</sup>Tc y Cy7. Estos nuevos agentes de imagen molecular podrían ser empleados potencialmente en el ámbito clínico para la estadificación y el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple, mediante la visualización radioactiva *in vivo* de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular en todo el cuerpo. La imagen óptica de estos trazadores mejoraría el muestreo tumoral y podría guiar la extirpación quirúrgica.

**PALABRAS CLAVE:** Fab(Bevacizumab); Factor de Crecimiento Endotelial Vascular; Imagenología Molecular; Mieloma Múltiple; <sup>99m</sup>Tecnetio.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple myeloma is a hematologic malignancy and the second most common blood cancer. The process of tumor angiogenesis is central to the growth and metastasis of many types of tumors, including multiple myeloma. Overexpression of vascular endothelial growth factor is known to be associated with poor prognosis in this pathology, representing a key target for anti-angiogenic therapy in multiple myeloma. The monoclonal antibody Bevacizumab is able to bind with high affinity to vascular endothelial growth factor blocking its action.

**Objective:** To evaluate <sup>99m</sup>Tc- or Cy7-labeled Fab(Bevacizumab) as potential molecular imaging agents of vascular endothelial growth factor expression in multiple myeloma.

**Material and Methods:** Vascular endothelial growth factor expression was analyzed by flow cytometry in the multiple myeloma huaman cell line, MM1S. Fab(Bevacizumab) was produced by digestion of Bevacizumab with papain, conjugated to NHS-HYNIC-Tfa and radiolabeled with <sup>99m</sup>Tc. Biodistribution and single photon emission computed tomography studies were performed. In turn, Fab(Bevacizumab) was labeled with Cy7 to obtain *in vivo* fluorescence images up to 96 hours.

**Results:** Flow cytometry analysis in the MM1S cell line revealed that vascular endothelial growth factor expression is predominantly intracellular. Biodistribution and SPECT/CT studies of the <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab) complex showed rapid blood clearance and significant renal and tumor uptake.

Fluorescence imaging using Cy7-Fab(Bevacizumab) allowed tumor visualization up to 96 h p.i.

**Conclusions:** We were able to visualize vascular endothelial growth factor expression *in vivo* in multiple myeloma using the Fab fragment of the anti-VEGF antibody (Bevacizumab) labeled with <sup>99m</sup>Tc and Cy7. These new molecular imaging agents could potentially be employed in the clinical setting for staging and monitoring of patients with multiple myeloma by *in vivo* radioactive visualization of vascular endothelial growth factor expression throughout the body. Optical imaging of these tracers would improve tumor sampling and could guide surgical excision.

**KEYWORDS:** Fab(Bevacizumab); Vascular Endothelial Growth Factor; Molecular Imaging; Multiple Myeloma; <sup>99m</sup>Tecnetium.

## RESUMO

**Introdução:** o mieloma múltiplo é uma malignidade hematológica e o segundo câncer de sangue mais comum. O processo de angiogênese tumoral é fundamental para o crescimento e a metástase de muitos tipos de tumores, incluindo o mieloma múltiplo. Sabe-se que a superexpressão do fator de crescimento endotelial vascular está associada a um prognóstico ruim no mieloma múltiplo, representando um alvo importante para a terapia antiangiogênica no mieloma múltiplo. O anticorpo monoclonal Bevacizumab é capaz de se ligar com alta afinidade ao fator de crescimento endotelial vascular e bloquear sua ação.

**Objetivo:** avaliar o Fab(Bevacizumab) marcado com <sup>99m</sup>Tc ou Cy7 como possíveis agentes de imagem molecular da expressão do fator de crescimento endotelial vascular no mieloma múltiplo.

**Material e métodos:** a expressão do fator de crescimento endotelial vascular foi analisada por citometria de fluxo na linha celular de mieloma múltiplo MM1S. O Fab(Bevacizumab) foi produzido pela digestão do Bevacizumab com papaína, conjugado com NHS-HYNIC-Tfa e radiomarcado com <sup>99m</sup>Tc. Foram realizados estudos de biodistribuição e tomografia computadorizada por emissão de fóton único. Por sua vez, o Fab (Bevacizumab) foi marcado com Cy7 para geração de imagens de fluorescência *in vivo* por até 96 horas.

**Resultados:** a análise de citometria de fluxo na linha celular MM1S revelou que a expressão do fator de crescimento endotelial vascular é predominantemente intracelular. Os estudos de biodistribuição e SPECT/CT do complexo <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) mostraram uma rápida depuração sanguínea e uma captação renal e tumoral significativa. A imagem de fluorescência usando Cy7-Fab(Bevacizumab) permitiu a visualização do tumor até 96 horas p.i.

**Conclusões:** conseguimos visualizar a expressão do fator de crescimento endotelial vascular *in vivo* no mieloma múltiplo usando o fragmento Fab do anticorpo anti-VEGF (Bevacizumab) marcado com <sup>99m</sup>Tc e Cy7. Esses novos agentes de imagem molecular poderiam ser usados no cenário clínico para o estadiamento e o monitoramento de pacientes com mieloma múltiplo, visualizando radioativamente a expressão do fator de crescimento endotelial vascular *in vivo* em todo o corpo. A geração de imagens ópticas desses traçadores melhoraria a amostragem do tumor e poderia orientar a excisão cirúrgica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fab(Bevacizumab); Fator de Crescimento do Endotélio Vascular; Imagens Moleculares; Mieloma Múltiplo; <sup>99m</sup>Tecnetium.

## 1. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es un trastorno hematológico maligno caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas (CPs) en la médula ósea (MO), producción de paraproteínas monoclonales en sangre y/o suero y la sobreproducción de inmunoglobulinas monoclonales (1-5).

Se sabe que el MM es una enfermedad de las CPs caracterizada por una estrecha relación entre las células tumorales y el microambiente de la MO, promoviendo el crecimiento y el desarrollo de células mielomatosas (6). En los últimos años, se ha demostrado que en enfermedades hematológicas existe un incremento del proceso angiogénico en el microambiente de la MO, incluyendo en MM, demostrando un rol patofisiológico potencial en esta enfermedad. En MM, como en tumores sólidos, la progresión de la enfermedad se caractériza por una etapa pre-angiogénica de progresión tumoral lenta seguido por el “cambio angiogénico” y un posterior estado angiogénico asociado con el crecimiento tumoral progresivo (7).

Se ha demostrado que el proceso angiogénico ocurre en la etapa de transición de gammopathía monoclonal de significado incierto (MGUS,

por sus siglas en inglés) tanto a MM quiescente o asintomático como a MM activo o sintomático (8,9).

La angiogénesis incrementada en la MO en MM se encuentra sostenida por un desequilibrio entre la producción de factores pro- y anti-angiogénicos por parte de las células mielomatosas y células del microambiente. Las células mielomatosas interaccionan con distintas células del microambiente de la MO (células estromales de la MO (BMSC), fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, linfocitos T, monocitos/macrófagos y mastocitos), provocando la producción de factores de crecimiento que favorecen su supervivencia; desencadenando la proliferación de las células endoteliales y el proceso angiogénico. Uno de los factores producidos por las células mielomatosas y por el microambiente, y que poseen un rol esencial para inducir la angiogénesis en MM, es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se ha demostrado que las células mielomatosas son capaces de producir VEGF directamente (10), siendo capaz de estimular la secreción de VEGF por las células estromales de la MO, las cuales sucesivamente inducen la producción de VEGF por las células mielomatosas de forma paracrína (11-13).

Donde la sobreexpresión de VEGF en MM está asociada a un mal pronóstico (7,14-17).

Actualmente la inhibición del proceso angiogénico es empleado para el tratamiento de MM, por ejemplo, mediante el empleo de Talidomida. Se ha visto que durante el tratamiento con esta droga los niveles del VEGF en la MO y en plasma disminuyen (18,19).

Por lo cual el bloqueo del VEGF sería una estrategia adecuada para contrarrestar esta enfermedad. Dicho bloqueo se puede lograr mediante el empleo del anticuerpo Bevacizumab (rhuMAb-VEGF, Avastin®, Genentech, USA). El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado capaz de unirse a todas las isoformas del VEGF humano con gran afinidad (20,21).

El uso de este anticuerpo actualmente se encuentra bien establecido en tumores sólidos, como cánceres de colon y carcinomas de células renales, y actualmente se encuentra en fase de pruebas en tumores onco-hematológicos como leucemia mieloide aguda y MM (9).

Muchas moléculas anti-angiogénicas han sido radiomarcadas para producir un agente diagnóstico y/o terapéutico (22-31), con potencial para detectar tumores emergentes, monitorizar las respuestas a tratamientos y predecir sus resultados; así como también poder determinar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una terapia anti-angiogénica. A su vez, estas moléculas podrían ser marcadas con un fluoróforo para obtener imágenes con alta resolución y a tiempo real de la expresión a nivel tumoral de VEGF (29-31), lo que permitiría guiar las intervenciones quirúrgicas. Los fluoróforos NIR se han utilizado cada vez más en este ámbito debido a que presentan razonable penetración con baja autofluorescencia tisular (32,33).

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este trabajo fue desarrollar potenciales agentes de

imagen radiactivos y fluorescentes para visualizar la expresión de VEGF en MM. Para llevarlo a cabo, marcamos Fab(Bevacizumab) con Cy7 y con <sup>99m</sup>Tc mediante NHS-HYNIC-Tfa como agente quelante bifuncional (AQB).

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Modelo celular de MM Humano

La línea celular humana de MM (MM1S) fue adquirida de American Type Culture Collection (ATCC). El medio base utilizado fue RPMI-1640 (Capricorn), suplementadas con Suero Fetal Bovino (SFB) a una concentración final de 10%, 2 mM de L-glutamina, 100 U/mL penicilina y 100 µg/mL streptomicina. El cultivo fue incubado a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> y una atmósfera del 95% de humedad.

### 2.2 Bevacizumab Fab fragments production

Bevacizumab (AvastinTM, 25 mg/mL) producido por Genetech, Inc., fue adquirido de Laboratorios Roche, Uruguay.

Los fragmentos Fab fueron generados mediante la digestión de Bevacizumab utilizando papaína (Sigma-Aldrich, EE.UU.) según a lo descrito previamente por nuestro grupo (34,35).

Brevemente, Bevacizumab (25 mg/mL) se hizo reaccionar empleando una cantidad 1/10 (g/g) de papaína (1 mg/mL) disuelto en un buffer de reacción (20 mM de fosfato sódico monobásico, 10 mM de EDTA y 80 mM de clorhidrato de L-cisteína) durante 6 h a 37 °C, bajo agitación constante (225 rpm). Tras la digestión, la mezcla de reacción fue centrifugada a 200 g por 5 min hasta un volumen final de 100 µL y el sobrenadante fue eliminado; empleando un dispositivo de ultracentrifugación Centricom-30 (Sigma Aldrich).

Por último, los Fabs fueron purificados por cromatografía de afinidad empleando una columna de proteína A (Pierce). La concentración de proteína se midió a 280 nm y se ajustó a una concentración final de 1,0 mg/mL (36).

## 2.3 Análisis por citometría de flujo

### 2.3.1 Tinción de la superficie

Tras disgregar el cultivo, las células fueron lavadas 3 veces en buffer fosfato salino (PBS, 5 min a 600 g). Luego las células son fijadas en Paraformaldehyde (PFA) al 2% frío disuelto en PBS e incubadas a 4 °C durante 15 min. Tras la fijación, las células son bloqueadas durante 1 h a 4 °C con PBS-3% de seroalbúmina bovina (BSA) y, a continuación, incubadas con 2 µg de Fab(Bevacizumab)-Isotiocianato de fluoresceína (FITC) (2 mg/mL) en PBS-1% de BSA. Tras 2 h de incubación en oscuridad a 37 °C, las células fueron lavadas 3 veces con PBS (5 min, 600 xg). Los datos fueron adquiridos en el citómetro de flujo FACSCALIBUR® (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) y los datos fueron analizados utilizando el software FlowJo (Becton Dickinson & Company, Franklin Lakes, NJ, USA) (37).

### 2.3.2 Tinción intracelular

Tras disgregar el cultivo en PBS, fijarlo en PFA al 2% y lavarlo, las células fueron permeabilizadas emplenoado 200 µl de Tween-20 al 0,2% (v/v) disuelto PSA durante 30 min a 4 °C. Luego, las células fueron lavadas 3 veces con PBS-1% BSA (5 min, 600 xg) para eliminar el 0,2% (v/v) de Tween-20 del medio, bloqueadas durante 1 h a 4 °C con PBS-BSA 3% e incubadas con 2 µg de Fab(Bevacizumab)-FITC durante 2 h a 37 °C en oscuridad.

Por último, las células fueron lavadas 3 veces con PBS (5 min, 600 xg). Los datos fueron adquiridos y analizados como fue descrito previamente en la sección 2.2.1.

Los controles para la tinción de superficie e intracelular fueron células solas y control de isotipo-FITC (2 µg por cada ensayo) para determinar los niveles de autofluorescencia, y/o reacciones inespecíficas (37).

## 2.4 Unión del HYNIC al Fab(Bevacizumab), radiomarcado con 99m-Tecnecio y controles de calidad.

El agente quelante bifunciona NHS-HYNIC-Tfa fue sintetizado y conjugado al Fab(Bevacizumab) como fue descrito previamente por nuestro grupo (35-38).

Brevemente, fueron mezclados 0,213 µmol de Fab(Bevacizumab) a temperatura ambiente (TA) durante 30 min con 0,33 µmol de NHS-HYNIC-Tfa disuelto en 7,1 µL de Dimetylсуфido (DMSO). El conjugado fue purificado mediante cromatografía de exclusión molecular (SEC) Sephadex G-25 y Matrix-assisted laser desorption/ionization/time-of-flight (MALDI TOF/TOF) lineal fue empleado para determinar el nivel de conjugación. La marcación de Fab(Bevacizumab)-HYNIC con 99m-Tecnecio y los controles de calidad fueron realizados como fue descrito previamente por nuestro grupo (35-38).

Para ello, se mezclaron 44.6 mol de Tricina, 44.3 mol de SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O y 6.7 nmol de Fab (Bevacizumab)-HYNIC y se les adicionaron una solución de Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> recién eluido. La mezcla fue incubada a TA por 30 min y la pureza radioquímica fue evaluada por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los análisis por HPLC fueron realizados empleando una columna TSKgel G2000SW XL 7.8 mm x 30 cm (Tosoh Bioscience, LLC, Japan) eluida con buffer fosfato 0.05 M (pH 7.0), modo isocrático (flujo 1 mL/min); empleando el equipo Agilent 1200, equipado con detectores de absorbancia UV y NaI(Tl) (25-28, 34,35, 37,38).

La integridad de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) fue analizada por medio de la incubación en suero y en distintas concentraciones de L-Cisteína a 37 °C.

Las mezclas de reacción fueron analizadas por HPLC hasta 4 h.

## 2.5 Animales e inducción tumoral

La línea celular MM1S a una concentración de 0,5 x 10<sup>7</sup> (con al menos un 95% de células viables) fueron inyectadas por vía intravenosa en ratones hembras BALB/c Nude, a nivel del dorso del animal en la zona interescapular (sitio denominado cruz del animal).

Los animales fueron controlados diariamente durante al menos 1 mes evaluando el crecimiento tumoral. Todos los animales se mantuvieron en jaulas ventiladas en estanterías ventiladas (Alesco, Campinas, SP, Brasil) con alimento y agua esterilizados a voluntad, en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con los principios éticos adoptados por el Colegio Brasileño de Experimentación Animal y aprobados por el Comité Ético de Investigación Animal de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (número de aprobación del procedimiento 279/12). Ratones BALB/c sanos, de 8-10 semanas de edad (20-24 g), se obtuvieron del bioterio animal de la Universidad de la República, Uruguay. Todos los animales se mantuvieron con comida y agua ad libitum durante todo el experimento, en un ambiente de temperatura y humedad controladas. Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con los principios éticos adoptados por el Comité de Ética de Experimentación Animal de Uruguay (número de aprobación del procedimiento 240011-002308-14).

## 2.6 Estudios de biodistribución *in vivo*

La evaluación biológica *in vivo* del <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) fue realizada por estudios de biodistribución en ratones Balb/C normales y Balb/C nude previamente inoculados con células MM1S. Animales (n=5 por grupo

y por tiempo) fueron inyectados por la vena de la cola con aproximadamente 1.8 MBq del Fab(Tocilizumab) radiomarcado purificados y eutanizados por drogas anestésicas (xilazina-100mg/Kg and ketamina-300 mg/Kg) luego de 2 y 6 h. Los tejidos seleccionados (tumor, corazón, hígado, pulmones, tiroides, riñones, estómago, bazo, tracto gastrointestinal y vejiga) fueron extirpados, enjuagados de la sangre residual, pesados y sus radiactividades medidas en un detector de NaI(Tl). La sangre y orina fueron también colectados y medidos en el contador gamma. La actividad en los órganos o tejidos del tumor fue expresada como porcentaje de actividad (% Act) y como porcentaje de actividad por gramo de tejido (% Act/g).

## 2.7 Conjugación de Fab(Bevacizumab) con Cianina 7-NHS ester.7

Una solución de 2 mg/mL de Fab(Bevacizumab) fue disuelta en 0.5 mL de NaCl 0.15 M y centrifugados a 14000 g por 10 min at 4 °C empleando un cartucho de centrifugación Amicon Ultra 0.5 mL 10K MWCO (Sigma-Aldrich). Posteriormente, el buffer fue sustituido por NaHCO<sub>3</sub> 0.1 M (pH 8.3) y esta solución conteniendo Fab(Bevacizumab) fue mezclada con una solución de Cy7NHS-éster disuelto en DMSO. La reacción fue incubada durante 2 h en oscuridad. Para remover el Cy7-NHS libre, las mezclas fueron centrifugadas a 14000g por 10 min a 4 °C. Luego, el buffer de los conjugados fue reemplazado por PBS 1X pH 7.4.

La concentración de proteínas en mg/mL fue calculada según la siguiente:

$$\text{mg/mL Proteína} = (\text{Abs280} - 0.04 \times \text{Abs747}) / 1.4$$

La relación de Cy7:Fab(Bevacizumab) en el conjugado final fue calculado según la siguiente fórmula:

**Relación de Cy7/ Fab(Bevacizumab) = (Abs747 x MWFab(Bevacizumab) / mg/mL Proteína x  $\epsilon_{cy7}$**

$$(\epsilon_{cy7} = 210000 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$$

## 2.8 Imanogenología molecular

### 2.8.1 Imágenes SPECT/CT

Las imágenes SPECT/CT (Single-photon emission computed tomography/computed tomography) fueron llevadas a cabo empleando un equipamiento microPET/SPECT/CT (Triumph, Trifoil Imaging Inc). Luego de 21 días de la inoculación subcutánea de las líneas celulares de MM (MM1S) en ratones hembras Balb/C nude (BALB/c nu/nu), una mezcla de isofluorano: oxígeno de 2:2.5% fue usado para la anestesia seguido de la inyección intravenosa de 99mTc-HYNIC-Fab(Bevacizumab)(74-185 MBq/ratón). Todas las imágenes SPECT/CT fueron adquiridas empleando un colimador five pinhole (0.8 mm de resolución espacial, 55 x 55 mm campo trans-axial de visión, 64 proyecciones, FOV=46mm) y reconstruidas con un filtro OSEM de corrección (5 interacciones con 8 subconjuntos) con un 20% de ventana-<sup>99</sup>mTc seguido de la generación DICOM por el software Amira 4.1 (FEI Visualization Sciences Group, Bordeaux, Zuse Institute, Berlin, Germany) y la co-registración fue analizada con el software Amide (39).

### 2.8.2 Imágenes PET

Las imágenes PET fueron llevadas a cabo empleando un equipamiento micro PET/SPECT/CT (Triumph, Trifoil Imaging Inc). Luego de 21 días de la inoculación subcutánea de la línea celular de MM (MM1S) en ratones hembras Balb/C nude (BALB/c nu/nu), una mezcla de isofluorano: oxígeno de 2:2.5% fue usado para la anestesia seguido de la inyección

intravenosa en la vena de la cola de 18F-FDG, (74-111 MBq/mice). Luego de 1 h, las imágenes PET fueron adquiridas (tres adquisiciones por lotes con 5 minutos cada lote) y reconstruidas con el software Triumph PET seguido de la generación DICOM por el software Amira 4.1 (FEI Visualization Sciences Group, Bordeaux, Zuse Institute, Berlin, Germany) y la co-registración fue analizada con el software Amide (39).

### 2.8.3 Imágenes por fluorescencia

Las imágenes por fluorescencia *in vivo* fueron realizadas en ratones portadores de tumores MM1S con Cy7-Fab(Bevacizumab) (100 µg) hasta 96 h p.i. Se utilizó como control un ratón Balb/c nude no inyectado con Cy7-Fab (Bevacizumab). Las imágenes fueron adquiridas empleando filtros de excitación de 745 nm y de emisión de 800 nm en una cámara con dispositivo de acoplamiento de carga iVis Spectrum (Perkin-Elmer). Las imágenes de fluorescencia fueron cuantificadas mediante cuantificación de la eficiencia radiante total ([fotones/s] / [µW/cm<sup>2</sup>]) utilizando el software Living Image 4.3.1. Para realizar los estudios de imagen por fluorescencia todos los animales fueron anestesiados con una mezcla de isofluorano-oxígeno 1-2%.

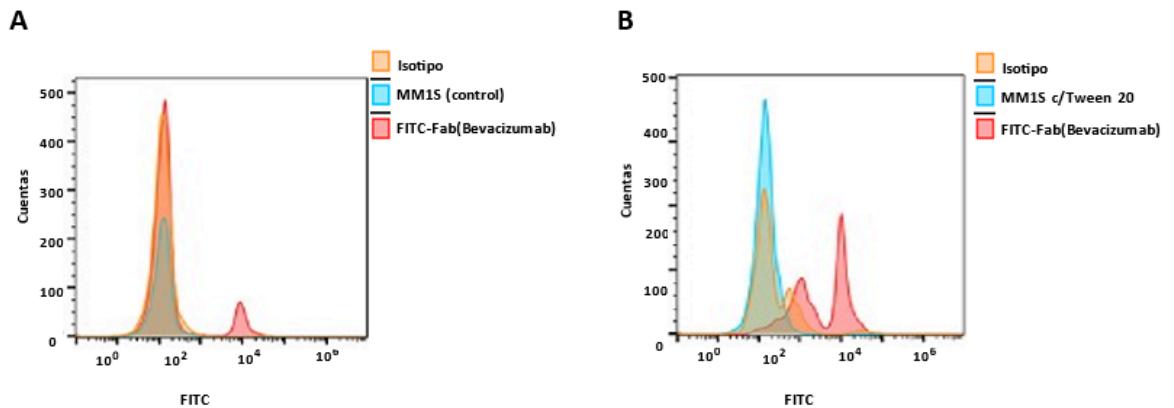
### 2.9 Análisis estadísticos

Todos los datos fueron analizados mediante ANOVA unidireccional seguido de pruebas post hoc de Bonferroni con el programa GraphPad Prism 4.0. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando  $p < 0.5$ .

## 3. RESULTADOS

### 3.1 Análisis por citometría de flujo

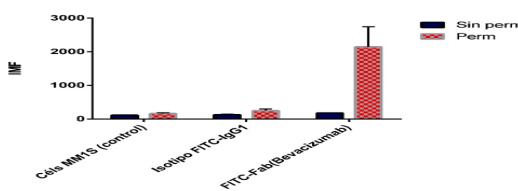
En la figura 1 se observan los histogramas respectivos de los análisis por citometría de flujo realizados en la línea celular MM1S sin permea-



**Figura 1.** Análisis por citometría de flujo en la línea celular MM1S A) sin permeabilizar y B) permeabilizadas con Tween empleando: control sólo células; control de isotipo y FITC-Fab(Bevacizumab).

bilizar como permeabilizadas con Tween 20%, empleando FITC-Fab(Bevacizumab). Se observó un incremento de la capacidad de unión del FITC-Fab(Bevacizumab) al VEGF al ser permeabilizadas las células. Por lo tanto, el VEGF es detectado principalmente por tinción intracelular, confirmando su expresión a dicho nivel.

Al realizar un análisis comparativo de las intensidades medias de fluorescencias (IMF) Fab (Bevacizumab) conjugado a FITC en la línea celular de MM humano MM1S, se observó que el fragmento no presenta un significativo incremento de la IMF cuando las células MM1S no son permeabilizadas. Sin embargo, al ser permeabilizadas dichas células y de esta forma lograr acceder a los antígenos intracelulares de dichas células, el fragmento incrementa su IMF debido al reconocimiento al VEGF (comparado al reconocimiento del control de isotipo FITC-IgG1); esto demuestra la especificidad de la unión del Fab (Bevacizumab) en dicha línea celular (figura 2).



**Figura 2.** Intensidad media de fluorescencia (IMF) en la línea celular MM1S sin permeabilizar y permeabilizadas con Tween empleando: control sólo células; control de isotipo FITC-IgG1 y FITC-Fab(Bevacizumab).

Mediante este estudio fue que nos alentó a inocular esta línea celular para la inducción de tumores de MM y realizar de esta forma los estudios *in vivo* de biodistribución e imanogenología.

### 3.2 Estudios *in vivo* de biodistribución

Los estudios de biodistribución *in vivo* en ratones Balb/c normales y Balb/C nude portadores de tumores de MM inducidos por la inoculación de células MM1S se encuentran resumidos en la Tabla 1 y en las figuras 3 a 5. Los niveles de radioactividad en sangre en ratones normales fueron  $0.69 \pm 0.09\% \text{ DI/g}$  y  $0.74 \pm 0.20\% \text{ DI/g}$  a las 2 y 6 h p.i. respectivamente; mientras que la radiactividad sanguínea para ratones BALB/c nude con tumores MM1S inducidos fue de  $3.13 \pm 0.35\% \text{ DI/g}$  y  $2.79 \pm 0.50\% \text{ DI/g}$  a 2 y 6 h p.i., respectivamente. Esto demuestra una menor eliminación sanguínea del fragmento Fab radiomarcado en ratones normales comparado a los portadores de tumores inducidos, cuya diferencia podría deberse al efecto de las células tumorales a nivel humorar. Se observó una absorción renal ( $40.48 \pm 0.80\% \text{ DI/g}$  y  $39.92 \pm 0.63\% \text{ DI/g}$  a 2 y 6 p.i. respectivamente) relacionada con la eliminación del fragmento Fab radiomarcado en ratones Balb/c normales. A 2 y 6 h p.i.,  $48.78 \pm 0.63$  y  $37.27 \pm 0.48\% \text{ DI}$  de <sup>99</sup>mTc-HYNIC-Fab (Bevacizumab) fue excretado por la orina.

Valores similares de absorción renal y eliminación por la orina fueron observados en los ratones Balb/C nude portadores de tumores MM1S inducidos.

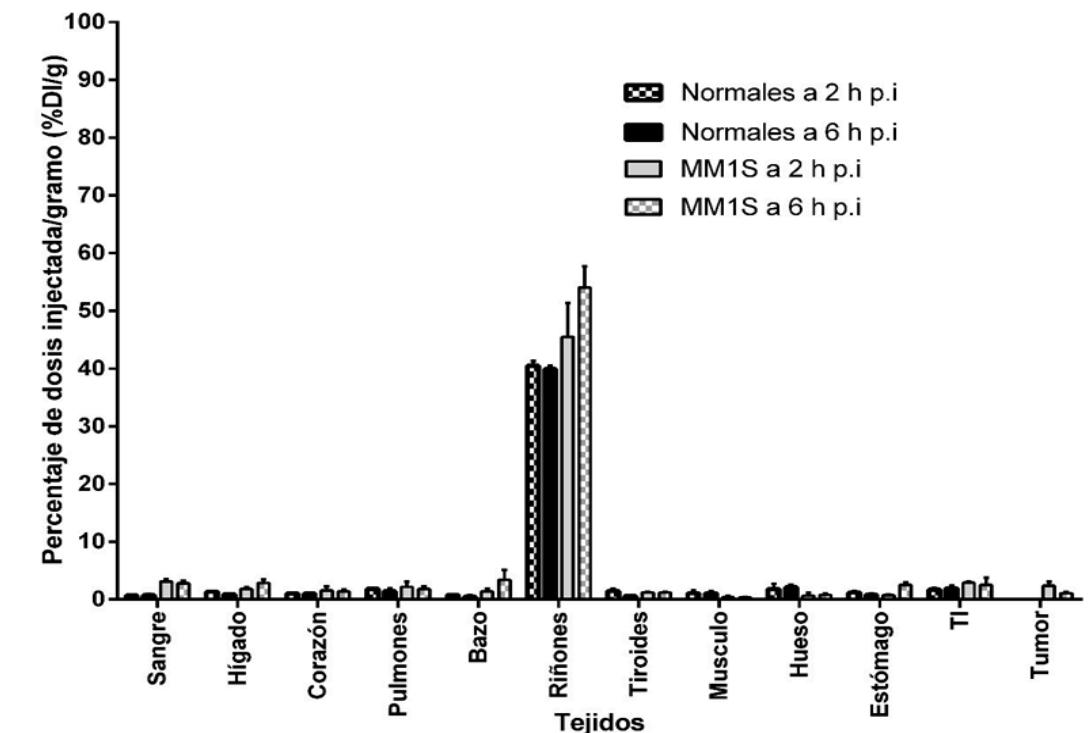
Los datos de la biodistribución de la absorción a nivel tumoral de los ratones Balb/C nude portadores de tumores MM1S inducidos, revelaron una buena captación y retención de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab).

La captación tumoral para los ratones Balb/C nude portadores de tumores MM1S fue de  $2.38 \pm 0.72\% \text{ DI/g}$  y  $1.06 \pm 0.18\% \text{ DI/g}$  a 2 y 6 h p.i., respectivamente.

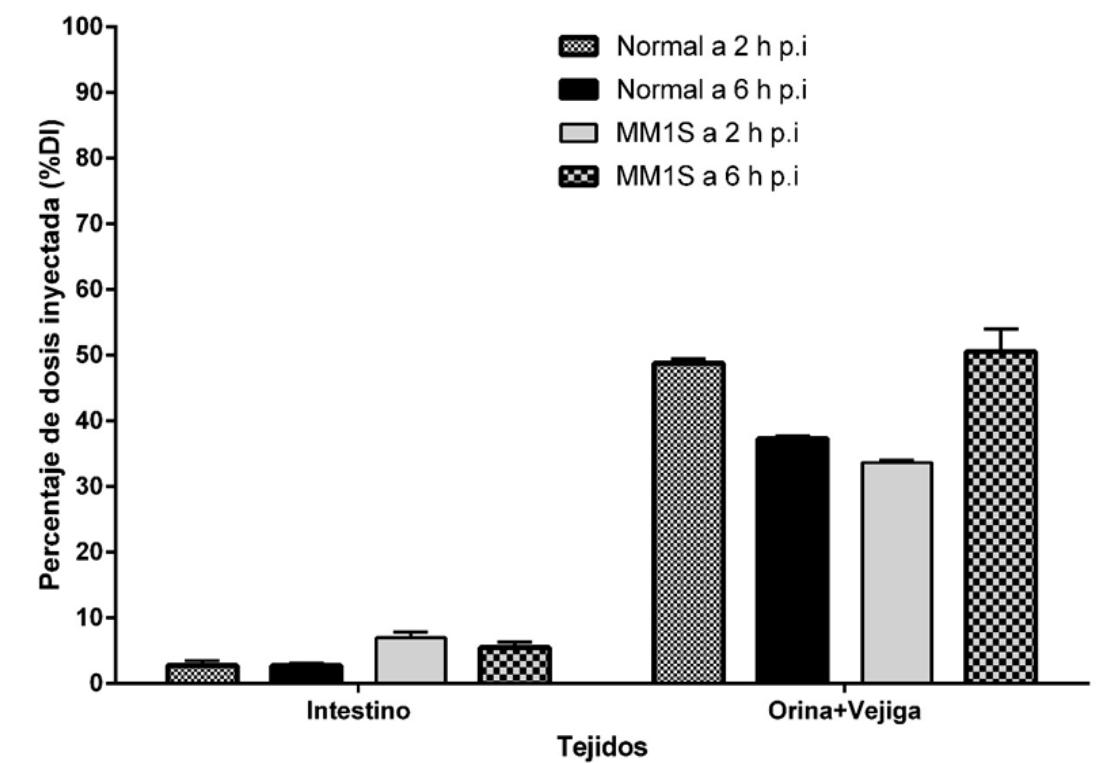
Las relaciones tumor-versus-músculo de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en los ratones Balb/C nude portadores de tumores MM1S fueron 5.68 y 2.94 a 2 y 6 h, respectivamente.

	Ratones Balb/c normales		Ratones Balb/c nude portadores de MM inducido (MM1S)	
Tejido	2 h	6 h	2 h	6 h
<b>Porcentaje de dosis inyectada/gramo (%DI/g)*</b>				
Sangre	0.69±0.09	0.74±0.20	3.13±0.35	2.79±0.50
Hígado	1.35±0.03	0.91±0.14	1.79±0.31	2.85±0.61
Corazón	1.04±0.10	1.01±0.14	1.56±0.72	1.39±0.31
Pulmones	1.84±0.06	1.41±0.52	2.18±0.93	1.81±0.41
Bazo	0.75±0.13	0.47±0.25	1.40±0.49	3.39±1.71
Riñones	40.48±0.80	39.92±0.63	45.47±5.88	54.03±3.68
Tiroídes	1.47±0.43	0.56±0.12	1.21±0.07	1.23±0.07
Músculo	1.06±0.52	1.10±0.31	0.42±0.16	0.36±0.05
Hueso	1.79±0.96	2.11±0.44	0.67±0.43	0.80±0.26
Estómago	1.19±0.26	0.84±0.18	0.75±0.05	2.54±0.41
TI	1.72±0.27	1.91±0.51	2.89±0.20	2.52±1.25
Tumor	-	-	2.38±0.72	1.06±0.18
<b>Porcentaje de dosis inyectada (%DI)†</b>				
Intestino	2.76±0.72	2.72±0.40	6.99±0.87	5.49±1.41
Orina+Vejiga	48.78±0.63	37.27±0.48	33.63±0.41	50.52±6.05
<b>Relación de absorción tumor/tejido normal*</b>				
Tumor/Sangre	-	-	0.76	0.38
Tumor/Músculo	-	-	5.68	2.94

**Tabla 1.** Estudios de biodistribución de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en ratones Balb/C normales y portadores de tumores MM1S inducidos. Datos presentados como % DI/g (o % Act) ± desviación estándar (DS) (n=5). TI=Tracto intestinal.



**Figura 3.** Biodistribución de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en ratones Balb/C normales y portadores de tumores MM1S inducido (n=5% DI/g ± DS).



**Figura 4.** Biodistribución de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en ratones Balb/C normales y portadores de tumores MM1S inducido (n=5% DI ± DS).

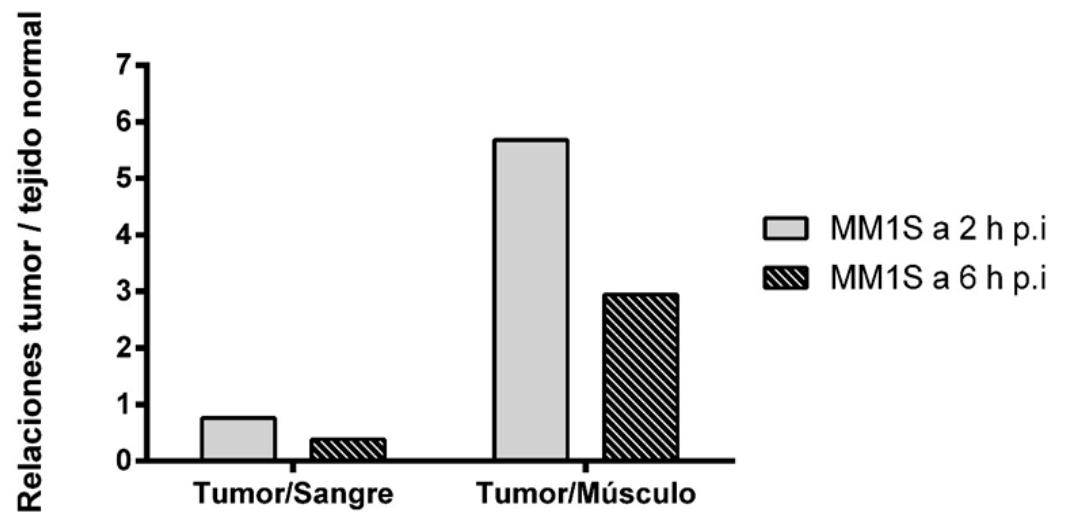


Figura 5. Relación Tumor/Músculo y Tumor/Sangre obtenidas de las biodistribuciones de  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-Fab(Bevacizumab) en ratones Balb/c nude portadores de tumores MM1S inducidos ( $n = 5$ ).

### 3.3 Conjugación Cy7-Fab(Bevacizumab)

La concentración de Cy7-Fab(Bevacizumab) obtenida fue 1.25 mg/mL y la relación de molles Cy7/moles Fab(Bevacizumab) fue 2.25.

## 3.4 Imagenología molecular

### 3.4.1 Imágenes SPECT/CT y PET

Las imágenes SPECT-CT de  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-Fab (Bevacizumab) en ratones BALB/c normales mostraron una elevada captación a nivel renal a 2 h, la cual concuerda con los estudios de biodistribución (figura 6.A). Luego de 24 h posterior a la realización de la imagen PET se realizaron las imágenes SPECT-CT de  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-Fab (Bevacizumab) a 0.5, 2 h y 6 al Ratón 1 (figura 6.B). Las imágenes de 18F-FDG en tres ratones Balb/C nude portadores de tumores MM1S inducido revelaron un aumento de la captación a nivel de los linfonodos axilares (figura 7). Las imágenes de SPECT-CT hasta 6 h en el ratón 1 portador de tumores MM1S inducido, revelaron una apreciable captación a nivel de los linfonodos axilares, verificando de esta forma la captación que fuera observada en las imágenes de 18F-FDG.

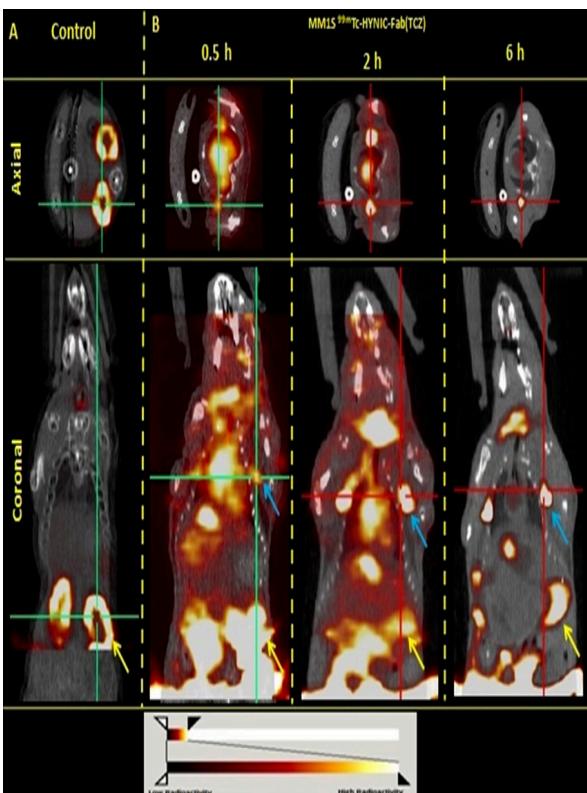


Figura 6. A) Imagen SPECT/CT de  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-Fab (Bevacizumab) en ratón Balb/C normal (control) a 2 h post-inyección. B) Imagen SPECT/CT de  $^{99}\text{mTc}$ -HYNIC-Fab(Bevacizumab) en ratón BALB/c Nude portador de tumor MM1S inducido a 0.5, 2 y 6 h post-inyección. Se observó una remarcable captación a nivel renal (flechas amarillas) que concuerda con los estudios de biodistribución; como también una apreciable captación del Fab(Bevacizumab) radiomarcado a nivel de los linfonodos axilares (flechas celestes).

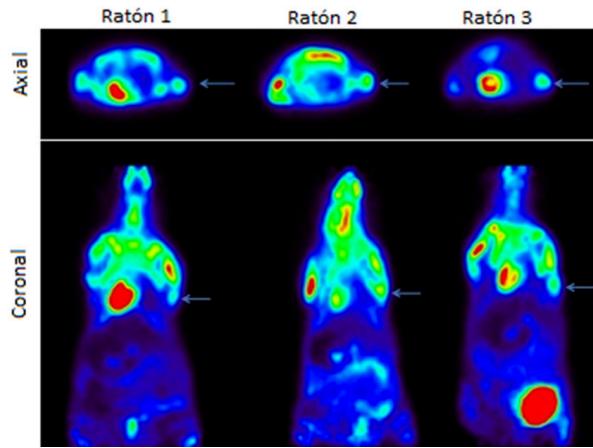


Figura 7. Imágenes PET axiales y coronales a 1 h post-inyección de 18F-FDG en 3 ratones BALB/c Nude portadores de tumores MM1S inducidos. Se observa un área de captación de 18F-FDG a nivel de los linfonodos axilares (flechas azules).

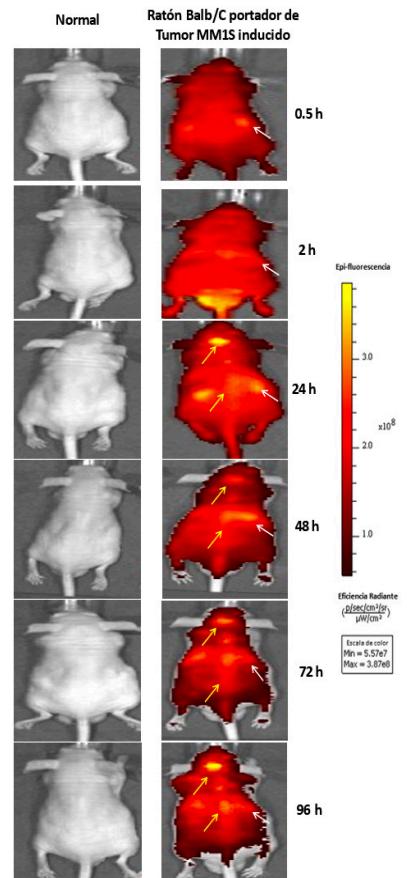


Figura 8. Imágenes iVis hasta 96 h (IVIS Spectrum In Vivo Imaging System, Perkin Elmer) en ratón normal Balb/C nude (usado como control) y en ratón Balb/C nude portadores de tumor de MM inducido, inyectado con 100  $\mu\text{g}$  de Cy7-Fab(Bevacizumab). Se observa una apreciable captación a nivel renal (flechas blancas) y a nivel tanto de la zona intes-capular (sitio de inoculación de las células MM1S) como a nivel de la médula espinal (flechas amarillas).

### 3.4.2 Imágenes por Fluorescencia

Los datos de las imágenes por fluorescencia de Cy7-Fab(Tocilizumab) se muestran en la Figura 8. Las imágenes fueron realizadas hasta 96 h p.i. de 100 ug/100 uL de Cy7-Fab (Bevacizumab), revelando una clara fluorescencia en el dorso del animal, en la zona intescapular (sitio denominado cruz del animal), hasta 96 h p.i. y que aumenta con el tiempo.

## 4. DISCUSIÓN

Actualmente se sabe que el proceso angiogénico posee un rol fundamental para el desarrollo del MM mediante su estrecha relación entre las células tumorales y su microambiente. Se ha demostrado que, en MM, las células tumorales son capaces de interaccionar con células del microambiente provocando la producción de factores de crecimiento que favorecen su supervivencia, en especial el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Nuestro objetivo fue sintetizar y caracterizar potenciales agentes de imagen moleculares anti-VEGF basados en la marcación del fragmento de unión al antígeno (Fab), empleando tanto un emisor gamma (como el  $^{99}\text{mTc}$ ) como un emisor de fluorescencia (como el Cy7) debido a nuestra experiencia en el marcado de anticuerpos y Fab con ambos emisores (25-28,34,35,37,38), los cuales se podrían emplear como métodos diagnósticos para la evaluación de los niveles de expresión de VEGF en MM. Se ha descrito que la línea celular de mieloma múltiple MM1S expresa VEGF (40-42), por lo que esta línea celular fue empleada para la caracterización *in vitro* de Fab(Bevacizumab) marcado con FITC a fin de confirmar su afinidad y especificidad de unión al VEGF. Los análisis de citometría de flujo realizados con FITC-Fab(Bevacizumab) revelaron diferencias en el nivel de expresión entre el VEGF unido a membrana y el intracelular, demostrando claramente que en esta línea celular analizada este factor se expresa

principalmente de forma intracelular. Mediante estos estudios fue por lo que nos decidimos emplear la línea celular MM1S para ser inyectada en ratones BALB/c Nude y de esta forma que sea empleado como modelo para los ensayos biológicos *in vivo*. La estabilidad *in vivo* fue verificada a través de estudios de biodistribución e imagenológicos en ratones BALB/c normales y BALB/C Nude portadores de tumores inducidos mediante la inoculación de células de MM, MM1S. Los estudios de biodistribución que llevamos a cabo empleando <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en ratones BALB/C Nude portadores de tumores MM1S, se observó una rápida depuración sanguínea, con eliminación renal principalmente, y ausencia de captación apreciable en otros órganos. La eliminación renal, se puede explicar en base a que los productos de metabolización de los Fab (con un peso molecular aproximado de 50 kDa) pueden ser filtrados por el glomérulo renal unido al radionucleido. Se observó que aproximadamente el 50% de la radioactividad inyectada fue eliminada en la orina y vejiga a 2 h p.i. Los estudios de biodistribución y las imágenes SPECT/CT realizadas en ratones BALB/c Nude portadores de tumores MM1S inducidos, nos permitieron apreciar una significativa captación tumoral. Estos resultados nos hacen considerar que a 2 h post-inyección sería el mejor momento para la realización de imágenes SPECT/CT en ratones portadores de tumores MM1S inducidos, debido a que se obtienen las mayores relaciones tumor-vs-músculo (relación 5.68 a 2 h p.i) del complejo del fragmento radiomarcado. Al realizar la comparación entre las imágenes 18F-FDG y SPECT/CT en ratones MM1S, se observó la misma área de captación a nivel de los linfonodos empleando ambas técnicas, pero las imágenes SPECT/CT empleando <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab) revelaron una mejor resolución. La conjugación del fragmento Fab con Cy7, se realizó de forma rápida y sencilla, obteniendo

un adecuado rendimiento de conjugación que se encuentra dentro del rango esperado para dichos compuestos y proteínas. Las imágenes en el iVIS obtenidas en ratones con MM inducidos verificaron, al igual a lo observado en los estudios de biodistribución e imágenes SPECT/CT empleando un emisor gamma, los mismos perfiles de eliminación de los compuestos marcados como también la efectiva retención a nivel tumoral como de su diseminación hacia los linfonodos axilares. Dichas retenciones fueron verificadas hasta 96 h posteriores a la inyección del fragmento marcado con Cy7, respectivamente, tanto a nivel del sitio de inoculación de las células como a nivel de los linfonodos axilares. Dichas captaciones a nivel de los linfonodos axilares se podría deber a que son lugares de muy alta probabilidad de migración de células tumorales para su posterior diseminación hacia otros sitios. Estas nuevas sondas fluorescentes podrían ser emplear para guiar la extirpación quirúrgica de tumores que sobreexpresen VEGF.

El VEGF, molécula blanco del anticuerpo monoclonal Bevacizumab, no sólo es el regulador central de la angiogénesis tumoral sino también juega un rol importante en la fisiología de la vasculatura normal. Su expresión se ha observado en el parénquima de varios órganos de animales sanos, los que incluyen riñones, hígado, pulmones y bazo (43); y, por lo tanto, es esperado que agentes cuyo blanco sea el VEGF se unan también a tales tejidos no tumorales de forma inespecífica. Estos resultados nos permitirían creer que el fragmento de unión al antígeno (Fab) del Bevacizumab podría ser utilizado como un nuevo agente de imagen molecular. Siendo útiles a la hora de proporcionar información relevante del nivel de expresión del VEGF antes y después de realizada una quimioterapia, lo que podría mejorar las terapias antitumorales actuales. El empleo de la imagenología molecular nos permite monitorear a tiempo real la respuesta tumoral a la terapia de una forma no invasiva, benefi-

ciando nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen el crecimiento del tumor, su microambiente y su respuesta a la quimioterapia. Por todo lo anterior, es claro que el fragmento Fab del Bevacizumab configura una potencial herramienta como estrategias de imagen molecular de la expresión del VEGF en tumores oncohematológicos de una forma no invasiva. Creemos que estos fragmentos Fab de anticuerpos monoclonales fluorescentes y radio-marcados tienen un gran potencial diagnóstico y terapéutico que todavía no se ha explorado.

## 5. CONCLUSIONES

El MM es una enfermedad frecuente y mortal, y la imagenología molecular es empleada para monitorear su progresión.

Nuevos agentes de imágenes para MM nos podrían ayudar a comprender mejor el rol del microambiente en esta enfermedad. Teniendo en cuenta este hecho, hemos desarrollado con éxito agentes de imagen basados en el empleo del fragmento de unión al antígeno (Fab) del Bevacizumab marcado con <sup>99m</sup>Tc y Cy7 para su uso como blancos de la expresión de VEGF *in vivo* en MM. Esperamos que estos nuevos agentes de imagen moleculares abran el camino hacia nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas de MM; pudiendo contribuir a la decisión de seguir o no con los tratamientos quimioterápicos o radioterápicos dados el alto costo que el uso de éstos conlleva.

Estos nuevos trazadores desarrollados podrían ser vistos como herramientas clínicas para la realización de estudios de screening del VEGF en tumores que podrían responder a la quimioterapia asociada al uso de Bevacizumab. A su vez, la imagenología óptica de estos trazadores podría mejorar tanto el muestreo tumoral como también guiar la extirpación quirúrgica.

## Aprobación ética y consentimiento de participación

Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Animal de la Facultade de Medicina da Universidade de São Paulo (número de aprobación del procedimiento 279/12), Brasil, y por el Comité Uruguayo de Ética en Experimentación Animal (número de aprobación del procedimiento 240011-002308-14), Uruguay.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo de la Agencia Nacional de Innovación e Investigación (Uruguay) [POS\_NAC\_2015\_1\_109490] y la Comisión Sectorial de Investigación Científica-Universidad de la República (Uruguay) [240600-000148-18].

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Pro.In.Bio (Uruguay), PEDECIBA Química (Uruguay), Agencia Nacional de Innovación e Investigación (Uruguay) y Comisión Sectorial de Investigación Científica - Universidad de la República (Uruguay).

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

## REFERENCIAS

- (1) Hideshma T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nat Rev Cancer 2007 Aug; 7(8):585-98. doi: 10.1038/nrc2189.

- (2) Katzel JA, Hari P, Vesole DH. Multiple myeloma: charging toward a bright future. CA Cancer J Clin 2007 Sep-Oct; 57(5):301-18. doi: 10.3322/CA.57.5.301.
- (3) Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. Mol Pathol 2002 Oct; 55(5):273-83. doi: 10.1136/mp.55.5.273.
- (4) Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. Lancet 2009 Jul 25; 374(9686):324-39. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60221-X.
- (5) Malpas JS, Carroll JJ. Myeloma: clinical presentation and diagnosis. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds.; Myeloma: Biology and Management: New York, NY: Oxford University Press; 1995, pp. 169-190.
- (6) Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. Annu Rev Pathol 2011; 6:249-74. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130249.
- (7) Kumar S, Witzig TE, Timm M, Haug J, Wellik L, Fonseca R, et al. Expression of VEGF and its receptors by myeloma cells. Leukemia 2003 Oct; 17(10):2025-31. doi: 10.1038/sj.leu.2403084.
- (8) Asosingh K, De Raeve H, Menu E, Van Riet I, Van Marck E, Van Camp B, et al. Angiogenic switch during 5T2MM murine myeloma tumorigenesis: role of CD45 heterogeneity. Blood 2004 Apr 15; 103(8):3131-7. doi: 10.1182/blood-2003-08-2946.
- (9) Vacca A, Ribatti D, Roncali L, Ranieri G, Serio G, Silvestris F, et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. Br J Haematol 1994 Jul; 87(3):503-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb08304.x.
- (10) Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N, Hua Khoo W, Terry RL, Down J, et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. Nat Commun 2015 Dec 3; 6:8983. doi: 10.1038/ncomms9983.
- (11) Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, Mansouri T, Gidel C, Keating M, et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia. Blood 1999 Dec 1; 94(11):3717-21.
- (12) Gupta D, Treon SP, Shima Y, Hideshima T, Podar K, Tai YT, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. Leukemia 2001 Dec; 15(12):1950-61. doi: 10.1038/sj.leu.2402295.
- (13) Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF. Oncogene 1999 Sep 20; 18(38):5356-62. doi: 10.1038/sj.onc.1203035.
- (14) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011 Mar 4; 144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- (15) Ria R, Melaccio A, Racanelli V, Vacca A. Anti-VEGF Drugs in the Treatment of Multiple Myeloma Patients. J Clin Med 2020 Jun 6; 9(6):1765. doi: 10.3390/jcm9061765.
- (16) Palta A, Kaur M, Tahlan A, Dimri K. Evaluation of Angiogenesis in Multiple Myeloma by VEGF Immunoexpression and Microvessel Density. J Lab Physicians 2020 Mar; 12(1):38-43. doi: 10.1055/s-0040-1714933.
- (17) Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T, et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. Blood 2001 Jul 15; 98(2):428-35. doi: 10.1182/blood.v98.2.428.
- (18) Dmoszyńska A, Bojarska-Junak A, Domański D, Roliński J, Hus M, Soroka-Wojtaszko M. Production of proangiogenic cytokines during thalidomide treatment of multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2002 Feb; 43(2):401-6. doi: 10.1080/10428190290006224.
- (19) Kumar S, Witzig TE, Dispenzieri A, Lacy MQ, Wellik LE, Fonseca R, et al. Effect of thalidomide therapy on bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. Leukemia 2004 Mar; 18(3):624-7. doi: 10.1038/sj.leu.2403285.
- (20) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997 Oct 15; 57(20):4593-9. PMID: 9377574.
- (21) 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 Jun 3; 350(23):2335-42. doi: 10.1056/NEJMoa032691. PMID: 15175435.
- (22) Desar IM, Stillebroer AB, Oosterwijk E, Leenders WP, van Herpen CM, van der Graaf WT, et al. <sup>111</sup>In-bevacizumab imaging of renal cell cancer and evaluation of neoadjuvant treatment with the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sorafenib. J Nucl Med 2010 Nov; 51(11):1707-15. doi: 10.2967/jnumed.110.078030. Epub 2010 Oct 18. PMID: 20956472.
- (23) Chang AJ, Sohn R, Lu ZH, Arbeit JM, Lapi SE. Detection of rapalog-mediated therapeutic response in renal cancer xenografts using <sup>64</sup>Cu-bevacizumab immunoPET. PLoS One 2013; 8(3):e58949. doi: 10.1371/journal.pone.0058949.
- (24) Nagengast WB, de Vries EG, Hospers GA, Mulder NH, de Jong JR, Hollema H, et al. In vivo VEGF imaging with radiolabeled bevacizumab in a human ovarian tumor xenograft. J Nucl Med 2007 Aug; 48(8):1313-9. doi: 10.2967/jnumed.107.041301.
- (25) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Porcal W, Alonso O, et al. Synthesis and evaluation of (<sup>99m</sup>Tc chelate-conjugated bevacizumab. Curr Radiopharm 2013 Mar; 6(1):12-9. doi: 10.2174/1874471011306010003.
- (26) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Chabalgoity JA, Moreno M, et al. [(<sup>99m</sup>Tc(CO)(3))]-radiolabeled bevacizumab: in vitro and *in vivo* evaluation in a melanoma model. Oncology 2013; 84(4):200-9. doi: 10.1159/000338961.
- (27) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Alonso O, J Gambini JP, et al. <sup>99m</sup>Tc-Labeled Bevacizumab via HYNIC for Imaging of Melanoma. J Analytical Oncol 2014; 3(1):53-64. doi: 10.6000/1927-7229.2014.03.01.9.
- (28) Camacho X, Perroni C, Carneiro CG, Junqueira MS, Machado CL, Faria D, et al. Molecular Imaging of VEGF Expression in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin Lymphoma. J Mol Biol & Mol Imaging 2022; 7(1):1033.
- (29) Cohen R, Stammes MA, de Roos IH, Stigter-van Walsum M, Visser GW, van Dongen GA. Inert coupling of IRDye800CW to monoclonal antibodies for clinical optical imaging of tumor targets. EJNMMI Res 2011 Dec 1; 1(1):31. doi: 10.1186/2191-219X-1-31.
- (30) Cohen R, Vugts DJ, Stigter-van Walsum M, Visser GW, van Dongen GA. Inert coupling of IRDye800CW and zirconium-89 to monoclonal antibodies for single- or dual-mode fluorescence and PET imaging. Nat Protoc 2013 May; 8(5):1010-8. doi: 10.1038/nprot.2013.054.

- (31) Zhang Y, Hong H, Engle JW, Yang Y, Barnhart TE, Cai W. Positron Emission Tomography and Near-Infrared Fluorescence Imaging of Vascular Endothelial Growth Factor with Dual-Labeled Bevacizumab. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2012 Jan 1; 2(1):1-13. PMID: 22229128; PMCID: PMC3249831.
- (32) Te Velde EA, Veerman T, Subramaniam V, Ruers T. The use of fluorescent dyes and probes in surgical oncology. *Eur J Surg Oncol* 2010 Jan; 36(1):6-15. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.014.
- (33) Frangioni JV. *In vivo* near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol* 2003 Oct; 7(5):626-34. doi: 10.1016/j.cbpa.2003.08.007.
- (34) Perroni C, Camacho X, García MF, Fernández M, Cerecetto H, Gambini JP, et al. 99mTc-HYNIC-Fab(Bevacizumab): potencial agente de imagen para diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. *Salud Militar* 2017 Dic; 36(2):14-24. <https://doi.org/10.35954/SM2017.36.2.2>
- (35) Camacho X, Perroni C, Machado CL, de Godoi Carneiro C, de Souza Junqueira M, Faria D, et al. 99mTechnetium- or Cy7-Labeled Fab(Tocilizumab) as Potential Multiple Myeloma Imaging Agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2021; 21(14):1883-1893. doi: 10.2174/1871520621999210104181238.
- (36) Gill SC, von Hippel PH. Calculation of protein extinction coefficients from amino acid sequence data. *Anal Biochem* 1989 Nov 1; 182(2):319-26. doi: 10.1016/0003-2697(89)90602-7. Erratum in: *Anal Biochem* 1990 Sep; 189(2):283. PMID: 2610349.
- (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; 92(4):229-242. doi: 10.1159/000452419.
- (38) Camacho X, Machado CL, García MF, Fernández M, Oddone N, Benech J, et al. Tocilizumab Labeling with 99mTechnetium via HYNIC as a Molecular Diagnostic Agent for Multiple Myeloma. *Anticancer Agents Med Chem* 2017; 17(9):1267-1277. doi: 10.2174/1871520617666170213144917.
- (39) Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging* 2003 Jul; 2(3):131-7. doi: 10.1162/15353500200303133.
- (40) Kumar S, Witzig TE, Timm M, Haug J, Wellik L, Fonseca R, et al. Expression of VEGF and its receptors by myeloma cells. *Leukemia* 2003 Oct; 17(10):2025-31. doi: 10.1038/sj.leu.2403084. PMID: 14513053.
- (41) Gupta D, Treon SP, Shima Y, Hidemitsu T, Podar K, Tai YT, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications. *Leukemia* 2001 Dec; 15(12):1950-61. doi: 10.1038/sj.leu.2402295.
- (42) Wang J, Chen J, Qiu D, Zeng Z. Regulatory role of DEPTOR mediated cellular autophagy and mitochondrial reactive oxygen species in angiogenesis in multiple myeloma. *Int J Mol Med* 2021 Feb; 47(2):643-658. doi: 10.3892/ijmm.2020.4831.
- (43) Monacci WT, Merrill MJ, Oldfield EH. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol* 1993 Apr; 264(4 Pt 1):C995-1002. doi: 10.1152/ajpcell.1993.264.4.C995.

**CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:**

- (a) Concepción, diseño, adquisición de datos, análisis de datos, interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica, y aprobación de la versión final.
- (b) Diseño, adquisición de datos.
- (c) Diseño, adquisición de datos.
- (d) Diseño, adquisición de datos, análisis de datos.
- (e) Diseño, adquisición de datos.
- (f) Diseño, adquisición de datos.
- (g) Diseño, adquisición de datos.
- (h) Diseño, adquisición de datos, análisis de datos, interpretación y discusión de resultados.
- (i) Diseño, adquisición de datos.
- (j) Diseño, adquisición de datos.
- (k) Diseño, adquisición de datos.
- (l) Diseño, interpretación y discusión de resultados.
- (m) Diseño, análisis de datos, interpretación y discusión de resultados.
- (n) Diseño, análisis de datos; interpretación y discusión de resultados.
- (o) Diseño, análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica.
- (p) Concepción, diseño, análisis de datos, interpretación y discusión de resultados, redacción y revisión crítica.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**



## Resistencia antimicrobiana, una pandemia silenciosa

**Antimicrobial resistance, a silent pandemic.**

**Resistência antimicrobiana, uma pandemia silenciosa.**

 <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.5.e401>

Silvia Simon<sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-2048-3268>

Martín Labandera<sup>b</sup>

(a,b) Doctor en Ciencias Veterinarias. Ejército Nacional. Hospital Quirúrgico Veterinario. Servicio de Veterinaria y Remonta del Ejército. Canelones, Uruguay.

### RESUMEN

**Introducción:** la resistencia a los antimicrobianos ha sido una problemática creciente a nivel global, la problemática afecta no solo la salud de personas, animales y el ambiente en general, sino que ha generado impactos de índole productivo y comercial. Una de las estrategias para abordar esta problemática es el enfoque de una salud. Este enfoque destaca la participación multidisciplinaria para combatir la resistencia antimicrobiana; y es así que cada profesión o actividad laboral genera unas responsabilidades innatas para la profesión veterinaria. Los veterinarios tienen un rol fundamental para este propósito, ya que son ellos quienes integran la aplicabilidad de estrategias de promoción y prevención a nivel agropecuario, y de consolidación e interlocución entre los diferentes componentes del enfoque (animal, humano, ambiente) desde el ámbito de la salud pública veterinaria.

**Materiales y Método:** se realizó una búsqueda de la literatura en diferentes bases de datos, con el objetivo de realizar una revisión actualizada sobre la resistencia antimicrobiana.

**Resultados:** dentro de las principales estrategias se debería fomentar un uso adecuado y bajo prescripción de antimicrobianos en la producción animal. Promover buenas prácticas de higiene, bioseguridad y vacunación, facilitando un correcto diagnóstico de enfermedades infecciosas en animales.

**Discusión:** la adopción de normas internacionales para el uso responsable de los antibióticos y las directrices establecidas por la Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, a través del Codex Alimentarius y la Organización Mundial de Sanidad Animal, son fundamentales para hacer frente al desafío que representa el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

**PALABRAS CLAVE:** Farmacorresistencia Bacteriana; Farmacorresistencia Bacteriana Múltiple; Resistencia Bacteriana a Múltiples Medicamentos; Farmacorresistencia Microbiana.

### ABSTRACT

**Introduction:** Antimicrobial resistance has been a growing problem at a global level, affecting not only the health of people, animals and the environment in general, but it has also generated impacts of a productive and commercial nature. One of the strategies to address this problem is the one-health approach.

Recibido para evaluación: setiembre 2022.

Aceptado para publicación: febrero 2023.

Correspondencia: Hospital Quirúrgico Veterinario. Servicio de Veterinaria y Remonta. Camino Carrasco Km.18. Canelones, Uruguay. Tel: (+598) 26014705/26011393.

E-mail de contacto: svr@ejercito.mil.uy, vetsilviasimon@gmail.com

This approach emphasizes multidisciplinary participation to combat antimicrobial resistance; and thus, each profession or work activity generates innate responsibilities for the veterinary profession. Veterinarians have a fundamental role for this purpose, since they are the ones who integrate the applicability of promotion and prevention strategies at the agricultural level, and of consolidation and interlocution between the different components of the approach (animal, human, environment) from the field of veterinary public health.

**Materials and Method:** A literature search was carried out in different databases, with the aim of carrying out an updated review on antimicrobial resistance.

**Results:** One of the main strategies should be to promote an adequate use and under prescription of antimicrobials in animal production. Promote good hygiene, biosecurity and vaccination practices, facilitating a correct diagnosis of infectious diseases in animals.

**Discussion:** The adoption of international standards for the responsible use of antibiotics and the guidelines established by the World Health Organization and the Food and Agriculture Organization of the United Nations, through Codex Alimentarius and the World Organization for Animal Health, are fundamental to face the challenge posed by the problem of antimicrobial resistance.

**KEYWORDS:** Drug Resistance, Bacterial; Drug Resistance, Multiple, Bacterial; Drug Resistance, Microbial.

### RESUMO

**Introdução:** a resistência antimicrobiana tem sido um problema crescente em todo o mundo, afetando não apenas a saúde dos seres humanos, dos animais e do meio ambiente em geral, mas também causando impactos na produção e no comércio. Uma das estratégias para lidar com esse problema é a abordagem One Health. Essa abordagem enfatiza o envolvimento multidisciplinar no combate à resistência antimicrobiana, com cada profissão ou atividade de trabalho gerando responsabilidades inatas à profissão veterinária. Os veterinários têm um papel fundamental nesse sentido, pois são eles que integram a aplicabilidade das

estratégias de promoção e prevenção em nível agropecuário e de consolidação e interlocução entre os diferentes componentes da abordagem (animal, humano, ambiental) do campo da saúde pública veterinária.

**Materiais e Métodos:** foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados, com o objetivo de realizar uma revisão atualizada sobre a resistência antimicrobiana.

**Resultados:** uma das principais estratégias deve ser a promoção do uso adequado e com baixa prescrição de antimicrobianos na produção animal. Promover boas práticas de higiene, biossegurança e vacinação, facilitando o diagnóstico correto de doenças infecciosas em animais.

**Discussão:** a adoção de padrões internacionais para o uso responsável de antibióticos e as diretrizes estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde e pela Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação, por meio do Codex Alimentarius e da Organização Mundial de Saúde Animal, são essenciais para enfrentar o desafio representado pelo problema da resistência antimicrobiana.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacorresistência Bacteriana; Farmacorresistência Bacteriana Múltipla; Resistência Microbiana a Medicamentos.

### INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana (RAM) se define como la habilidad de los microbios (bacterias, virus, protozoos y hongos) de persistir en el cuerpo o el ambiente luego de la exposición

a un agente antimicrobiano. Naturalmente es el resultado de una mutación genética a nivel microbiano, debido a la exposición inadecuada a la droga, generalmente por un mal uso (subdosificación). Esta acción aumenta el riesgo de que las terapias posteriores sean ineficientes (1-3).

En los últimos tiempos se ha visto que bacterias resistentes a antibióticos han sido la principal causa de infecciones como neumonía, tuberculosis, bacteriemias y gonorrea; siendo las mismas difíciles de tratar e incluso en algunos casos imposibles. El tratamiento a base de antibiótico se vuelve ineffectivo (4).

Según La Organización Mundial de la Salud (OMS): "Los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos tienen mayor riesgo de peores resultados clínicos y muerte, y consumen más recursos de atención médica que los pacientes infectados con cepas no resistentes de la misma bacteria". La resistencia a los antimicrobianos ocurre naturalmente con el tiempo, generalmente a través de cambios genéticos.

Sin embargo, el mal uso y el uso excesivo de antimicrobianos en la producción agropecuaria están acelerando este proceso.

En muchos lugares, los antibióticos se usan en exceso y mal en animales de producción, y a menudo se administran sin supervisión profesional. Los microbios resistentes a los antimicrobianos pueden aparecer y propagarse en personas, animales, alimentos y el medio ambiente (en el agua, el suelo y el aire). Se pueden propagar entre personas y animales, incluso a partir de alimentos de origen animal, y de persona a persona (1,5).

La resistencia a los antimicrobianos supone una amenaza a la esencia misma de la medicina moderna y a la sostenibilidad de una respuesta de salud pública mundial eficaz ante la amenaza persistente de las enfermedades infecciosas (4).

La resistencia a los antimicrobianos ha sido definida como una pandemia silenciosa. No solo provocará millones de muertes en exceso, mayor sufrimiento y un aumento de los costos de atención de salud, sino también la pérdida de vidas de animales, que tendrá graves efectos en los medios de subsistencia y la seguridad alimentaria.

El Banco Mundial ha estimado que si no se hace frente al problema de la RAM, es posible que para 2050 la economía mundial haya perdido casi el 4% del producto interno bruto (PIB) anual, y que las pérdidas serán aún mayores en los países de ingresos bajos y medianos. Para 2050 esta situación podría orillar a 28 millones de personas a la pobreza, la mayoría de ellas en los países en desarrollo, principalmente debido a los efectos de la RAM en la productividad económica, la producción ganadera y los costos de la atención médica (6).

El Plan de Acción Mundial de la OMS contra la RAM reconoce la necesidad de tratar el reto que representa la resistencia a los antimicrobianos a través de un enfoque de "Una salud", el cual enfatiza la interrelación entre la salud de los seres humanos, los animales y los ecosistemas (4,7,8).

"Una salud" es un enfoque multidisciplinario para lograr una salud óptima para animales, humanos y medio ambiente. Actualmente nos enfrentamos a una crisis mundial de salud pública a medida que la resistencia antimicrobiana se generaliza, es por esto que para abordar esta crisis se requiere un enfoque multidisciplinario (7-9).

Las pruebas científicas demuestran claramente que el uso excesivo de los antibióticos en los animales puede contribuir a la aparición de resistencia a estos fármacos.

El control del uso de los antibióticos en los animales destinados a la producción de alimentos es un importante factor en la lucha mundial contra la resistencia a los antimicrobianos, dado que:

1. los antibióticos utilizados ampliamente en esos animales son idénticos a los utilizados para tratar las infecciones bacterianas humanas, o tienen un mecanismo de acción similar;
2. el uso de los antibióticos en los animales, en particular para estimular su crecimiento, está aumentando en todo el mundo debido a la demanda creciente de proteínas animales, y

3. las enfermedades transmitidas por los alimentos, entre ellas las infecciones bacterianas, son una importante causa de enfermedad y muerte en los humanos, y en particular en los niños. Además, el uso de los antibióticos en la producción de alimentos, sobre todo para estimular el crecimiento, también se asocia a la aparición de patógenos multirresistentes debido al uso prolongado de múltiples fármacos a dosis subterapéuticas (dosis bajas que permiten que la resistencia se desarrolle más rápidamente)(9).

La RAM supone una amenaza para los avances en materia de salud materna y neonatal, tuberculosis, paludismo, cirugía segura, prevención y control de la infección por el VIH/SIDA y manejo de las enfermedades no transmisibles (10).

Alerta ante esta crisis, la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2015 adoptó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos en el que se establecen objetivos.

Este plan de acción destaca la necesidad de un enfoque eficaz basado en el concepto de «una salud que requiere la coordinación de numerosos sectores y agentes internacionales, en particular la medicina y la veterinaria, la agricultura, las finanzas y el medio ambiente, además de consumidores bien informados (4).

El enfoque destaca la participación multidisciplinaria para combatir la RAM; y es así que cada profesión o actividad laboral genera unas responsabilidades innatas para la profesión veterinaria, entre otras (4,11).

Los veterinarios tienen un rol fundamental para este propósito, ya que son ellos quienes integran la aplicabilidad de estrategias de promoción y prevención a nivel agropecuario, y de consolidación e interlocución entre los diferentes componentes del enfoque (animal, humano, ambiente) desde el ámbito de la salud pública veterinaria (1,12).

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multisectorial porque los patógenos multirresistentes o genes de resistencia se transmiten entre los animales destinados a la producción de alimentos y los seres humanos por exposición directa o a través de la cadena alimentaria y el medio ambiente. Por tanto, la interrelación de este fenómeno entre la salud humana, veterinaria, los sistemas de producción de alimentos y piensos y los entornos agroecológicos respalda la necesidad de aplicar el enfoque de "Una Salud" (1,4,5,7).

La adopción de normas internacionales para el uso responsable de los antibióticos y las directrices establecidas por la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) a través del Codex Alimentarius y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), son fundamentales para hacer frente al desafío que representa el problema de la resistencia a los antimicrobianos (11).

En la estrategia resaltan los objetivos y tácticas que el Centro Panamericano de Fiebre Aftosa y Salud Pública Veterinaria (PANAFTOSA/SPV) utiliza para apoyar a los Países Miembros de la (OPS) Organización Panamericana de la Salud en su lucha contra la Resistencia a los Agentes Antimicrobianos y fomentar un trabajo en conjunto (12).

Los antimicrobianos eficaces son imprescindibles para las medidas preventivas y curativas, para proteger a los pacientes frente a enfermedades potencialmente mortales y para garantizar que se puedan llevar a cabo procedimientos complejos, como la cirugía y la quimioterapia, con escasos riesgos (4,5).

Sin embargo, el mal uso y el abuso sistemático de estos fármacos en la medicina y la producción de alimentos han puesto en riesgo a todas las naciones. Hay pocos productos de recambio en fase de investigación y desarrollo (4).

Sin medidas armonizadas e inmediatas a escala mundial avanzamos hacia una era post antibiótica, en la que infecciones comunes podrían volver a ser mortales (4,5).

## OBJETIVO

Actualizar acerca de la resistencia microbiana, exponer las recomendaciones que proponen las diferentes organizaciones nacionales e internacionales, jerarquizando el enfoque de “Una Salud”.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en diferentes bases de datos como MedLine/PubMed, biblioteca virtual SciELO, Google Académico, sitios web de la OPS, OMS, OIE, Ministerio de Salud Pública; utilizando descriptores en ciencias de la salud, en idioma español e inglés, trabajos publicados en los últimos 10 años.

## RESULTADOS

Si bien la búsqueda fue enriquecedora encontrando mucha información actualizada, la misma era muy reiterativa. Las bases que regulan la resistencia antimicrobiana están fundadas en dos instituciones madres, como lo son la OMS y la OIE, luego los diferentes artículos suelen ser de similar contenido basándose en estos dos pilares.

La OMS categoriza la totalidad de los antimicrobianos utilizados en el ser humano en tres grupos en función de su importancia para la medicina humana. Por el momento se limita a los fármacos antibacterianos, muchos de los cuales también se utilizan en la medicina veterinaria. El objetivo de la lista es contribuir a gestionar la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que todos los antimicrobianos, sobre todo los de importancia crítica, se utilicen de forma prudente en la medicina tanto humana como veterinaria (13).

**Antimicrobianos Importantes:** Aminocíclitos, Polipéptidos cíclicos, Nitrofurantoínas, Nitroimidazoles, Pleuromutilinas.

**Antimicrobianos muy Importantes:** Amidopenicilinas, Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamicinas, Lincosamidas, Penicilinas (amidopenicilinas), Penicilinas (antiestafilocócicas), Penicilinas (de espectro reducido), Ácidos pseudomónicos, Riminofenazinas, Antibacterianos esteroideos, Estreptograminas, Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones, Sulfonas, Tetraciclinas. Lipopéptidos, Monobactámicos, Oxazolidinonas, Penicilinas (aminopenicilinas con inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa), Derivados del ácido fosfónico, Fármacos para tratar únicamente la tuberculosis/enfermedades micobacterianas, Penicilinas (antipseudomonales), Penicilinas (aminopenicilinas).

**Antimicrobianos de importancia crítica:** Gran Prioridad: Aminoglucósidos, Ansamicinas, Carbapenémicos y otros penémicos, Glicilciclinas, Lipopéptidos, Monobactámicos, Oxazolidinonas, Penicilinas (aminopenicilinas con inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa), Derivados del ácido fosfónico, Fármacos para tratar únicamente la tuberculosis/enfermedades micobacterianas, Penicilinas (antipseudomonales), Penicilinas (aminopenicilinas).

**Máxima prioridad:** Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación), Glicopéptidos, Macrólidos y cetólidos, Polimixinas, Quinolonas (13).

Las recomendaciones abordan el uso de los antibióticos en los animales con diferentes fines, como la estimulación del crecimiento, la profilaxis en ausencia de enfermedad o el tratamiento y el control de enfermedades ya diagnosticadas. Para su elaboración se utilizó la lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana, que agrupa los antibióticos utiliza-

dos actualmente en humanos y animales en tres categorías (“importantes”, “muy importantes” y de “importancia crítica”), en función de su importancia para la medicina humana (4,9,10,13).

El uso responsable y prudente se determina teniendo en cuenta las especificaciones detalladas en la licencia de comercialización y su implementación cuando se administran agentes antimicrobianos a los animales; y forma parte de las buenas prácticas veterinarias y agrícolas (4,9,11).

Una coordinación de dichas actividades a nivel nacional o regional, podrá respaldar la implementación de acciones previstas por las partes interesadas involucradas y favorecer comunicaciones claras y transparentes (5).

## RECOMENDACIONES

### La OMS recomienda (9):

1. una reducción general del uso de todas las clases de antimicrobianos de importancia médica en los animales destinados a la producción de alimentos.
2. una restricción completa del uso de todas las clases de antimicrobianos de importancia médica para estimular el crecimiento de los animales destinados a la producción de alimentos.
3. una restricción completa del uso de todas las clases de antimicrobianos de importancia médica con el fin de prevenir enfermedades infecciosas que todavía no han sido diagnosticadas clínicamente en los animales destinados a la producción de alimentos.
4. propone que los antimicrobianos considerados de importancia crítica para la medicina humana no se utilicen para controlar la propagación de enfermedades infecciosas diagnosticadas clínicamente en grupos de animales destinados a la producción de alimentos, y que los antimicrobianos considerados de importancia crítica y de máxima prioridad para la medicina humana no se utilicen en el tratamiento de ex animales destinados a la producción de alimentos con enfermedades infecciosas diagnosticadas clínicamente.
5. Proteger la salud del consumidor garantizando la inocuidad de los alimentos de origen animal en relación con los residuos de agentes antimicrobianos (11).

## CONCLUSIONES

La RAM representa una grave amenaza a nivel mundial, siendo que es una pandemia silenciosa que acecha cada vez más. El médico veterinario



juega un rol clave a la hora de minimizar el uso indiscriminado de antibióticos en producción animal, logrando así disminuir el impacto de la resistencia antimicrobiana en salud pública (4,9,10).

Cada vez se reconocen más las relaciones entre los sectores de la salud humana, la sanidad animal, la producción vegetal, la seguridad alimentaria y el medio ambiente tanto en la evolución del problema de la RAM como en sus soluciones. Por consiguiente, para abordar adecuadamente la RAM es necesario adoptar el enfoque de «Una sola salud», incluidas medidas integradas en todos los sectores (10).

Desde el lanzamiento del plan de acción mundial sobre la RAM en 2015, los países han intensificado considerablemente su respuesta a la resistencia a los antimicrobianos (5,7,10).

En 2020, 160 países notificaron el uso de antimicrobianos en animales mediante la base de datos mundial de la OIE sobre antimicrobianos destinados a uso animal. El número de países que proporcionan información ha aumentado con el tiempo, pasando de 130 miembros de la OIE en el primer informe de 2016 a 160 en el quinto informe de 2020 (14).

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

#### REFERENCIAS

- (1) Organización Panamericana de la Salud. ¿Qué es la resistencia a los antimicrobianos? [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobiano> [Consulta 20/07/2022].
- (2) Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 114 p. [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> [Consulted 08/08/2022].
- (3) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). About Antimicrobial Resistance. [Internet] [1 pantalla]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> [Consulted 20/07/2022].
- (4) World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015. 28 p. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241509763> [Consulted 15/07/2022].
- (5) Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Plan Nacional de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana. Abordaje desde la Salud Pública, Octubre 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/MSP%20PLAN%20NACIONAL%20ACCION%20CONTRA%20RESISTENCIA%20ANTIMICROBIANA> [Consulta 09/07/2022].
- (6) Wold Bank Group. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. [Internet]. Washington, DC., 2017. Available from: <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future> [Consulted 04/08/2022].
- (7) Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. 2016. 45 p. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/9789241509763> [Consulta 04/07/2022].
- (8) Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2017 Dic [citado 2022 Sep 10]; 69(3):1-17. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602017000300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009&lng=es) [Consulta 13/08/2022].
- (9) Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos: reseña de política. Organización Mundial de la Salud, 2017. 8 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259384> [Consulta 03/07/2022].
- (10) Organización Mundial de la Salud, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y Organización Mundial de Sanidad Animal. La resistencia a los antimicrobianos y el Marco de Cooperación de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible: orientaciones para los equipos de las Naciones Unidas en los países. [Internet] OMS, 2021. 24 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346796> [Consulta 06/08/2022].
- (11) Organización Mundial de Sanidad Animal. Código Sanitario para los animales terrestres. Capítulo 6.10. 10 p. Uso Responsable y prudente de agentes antimicrobianos en medicina veterinaria. Disponible en: [https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health\\_standards/tahc/current/chapitre\\_antibio\\_use.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahc/current/chapitre_antibio_use.pdf) [Consulta 15/08/2022].
- (12) Organización Panamericana de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Una amenaza global a la salud pública. [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/panaftosa/resistencia-antimicrobiana-produccion-animal> [Consulta 15/08/2022].
- (13) World Health Organization. Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana. [Internet]. 2 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325037/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-spa.pdf?ua=1> [Consulta 02/09/2022].
- (14) World Organisation for Animal Health. Fifth OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals. [Internet]. 136 p. WOAH : París, 2021. Disponible en: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/05/a-fifth-annual-report-amr.pdf> [Consulta 10/09/2022].

#### CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción, diseño, adquisición de datos, redacción y aprobación de la versión final.
- (b) Revisión crítica y redacción.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**



## Osteonecrosis maxilar inferior asociado a bifosfonatos

**Lower jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates.**

**Osteonecrose do maxilar inferior associada a bisfosfonatos.**

 <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.7.e402>

María Noel Bertola Izquierdo <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0009-0002-3962-2280>

Verónica Reynolds <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0009-0008-1130-142X>

Luis Ignacio Rodríguez Palacio <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0009-0008-1776-1187>

(a) Doctor en Medicina. Médico Internista y reumatóloga. Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Dirección General de Atención Periférica. Centro de Atención Periférico Nº 12. San José, Uruguay.

(b) Doctor en odontología. Grupo «Las Piedras» de artillería 105 mm Nº 3. Paso de los Toros, Tacuarembó, Uruguay.

(c) Licenciado en enfermería. Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Dirección General de Atención Periférica. Centro de Atención Periférico Nº 13. Durazno, Uruguay.

### RESUMEN

**Introducción:** dada la alta prescripción de bifosfonatos, presentamos sus efectos adversos en la esfera odontológica, siendo una complicación poco frecuente, pero de difícil tratamiento.

Sin necesidad de suspender el tratamiento, dado el importante beneficio en cuanto a la prevención de fractura por fragilidad. Estas fracturas causan una alta morbimortalidad en contraposición al bajo riesgo que conlleva la Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos.

**Objetivo:** orientar al personal de salud que maneja estos fármacos y quien asiste dichas complicaciones a poseer conocimientos para la prevención de osteonecrosis. Identificar y diferenciar los pacientes con mayor riesgo, de acuerdo con la dosis de bifosfonatos, la duración y frecuencia del tratamiento.

**Materiales y Método:** se realizó una revisión bibliográfica en las siguientes fuentes: Scielo, Google académico, Medline/Pubmed, Biblioteca Virtual en Salud (Brasil), desde el año 2005 a la fecha, idiomas español, portugués e inglés. Los descriptores utilizados son bifosfonatos, mandíbula, maxilar, odontología, osteonecrosis, osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.

**Resultados:** las últimas pautas de tratamiento fueron modificadas en 2014, por consenso de la Asociación Americana de cirugía Oral y Maxilofacial. La patogénesis de la osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos no está completamente definida, aunque las publicaciones tratan de explicarla. El riesgo de desarrollarla por terapia oral es menor que por su administración vía intravenosa.

**Discusión:** el médico que prescribe el antirresortivo debe conocer el estado de salud dental de su paciente y, en lo posible, remitirlo a examen con el odontólogo antes de iniciar la terapia con bifosfonatos.

**PALABRAS CLAVE:** Bifosfonatos; Mandíbula; Maxilar; Odontología; Osteonecrosis; Osteonecrosis de los Maxilares Asociada a bifosfonatos.

Recibido para evaluación: setiembre 2022

Aceptado para publicación: febrero 2023.

Correspondencia: Grupo «Las Piedras» de artillería 105 mm Nº 3. Gral. Manuel Oribe 502. Paso de los Toros, Tacuarembó, Uruguay. Tel: (+598) 4664 2235 – Fax: 4664 2374.

E-Mail: gpoa3@ejercito.mil.uy

### ABSTRACT

**Introduction:** Given the high prescription of bisphosphonates, we present their adverse effects in the dental sphere, being an infrequent complication, but difficult to treat. There is no need to suspend treatment, given the important benefit in terms of prevention of fragility fractures. These fractures cause high morbimortality as opposed to the low risk associated with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw.

**Objective:** To orient the health personnel who handle these drugs and who assist these complications to have knowledge for the prevention of osteonecrosis. To identify and differentiate patients at higher risk, according to the dose of bisphosphonates, the duration and frequency of treatment.

**Materials and Method:** A literature review was performed in the following sources: Scielo, Google academic, Medline/Pubmed, Virtual Health Library (Brazil), from 2005 to date, Spanish, Portuguese and English languages. The descriptors used were bisphosphonates, mandible, maxilla, dentistry, osteonecrosis, osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates.

**Results:** The latest treatment guidelines were modified in 2014, by consensus of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgery. The pathogenesis of bisphosphonate-associated maxillary osteonecrosis is not completely defined, although publications try to explain it. The risk of developing it by oral therapy is lower than by intravenous administration.

**Discussion:** The physician who prescribes the antiresorptive drug should know the dental health status of his patient and, if possible, refer him for examination by a dentist before initiating bisphosphonate therapy.

**KEYWORDS:** Diphosphonates; Mandible; Maxilla; Dentistry; Osteonecrosis; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw.

### RESUMO

**Introdução:** dada a alta prescrição de bisfosfonatos, apresentamos seus efeitos adversos na esfera odontológica, uma complicação rara, mas de difícil tratamento. Sem a necessidade de suspender o tratamento, dado o importante benefício em termos de prevenção de fraturas por fragilidade. Essas fraturas causam alta morbidade e mortalidade, em contraste com o baixo risco associado à osteonecrose da mandíbula associada aos bisfosfonatos.

**Objetivo:** orientar a equipe de saúde que manipula esses medicamentos e que atende a essas complicações para que tenham conhecimento para a prevenção da osteonecrose. Identificar e diferenciar os pacientes com maior risco, de acordo com a dose de bisfosfonatos, a duração e frequência do tratamento.

**Materiais e métodos:** foi realizada uma revisão da literatura nas seguintes fontes: Scielo, Google acadêmico, Medline/Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (Brasil), de 2005 até a presente data, idiomas espanhol, português e inglês. Os descritores utilizados foram: bisfosfonatos, mandíbula, maxila, odontologia, osteonecrose, osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos.

**Resultados:** as diretrizes de tratamento mais recentes foram modificadas em 2014, por consenso da Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial. A patogênese da osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos não está totalmente definida, embora a literatura tente explicá-la. O risco de desenvolvê-la com a terapia oral é menor do que com a administração intravenosa.

**Discussão:** o médico que prescreve o medicamento deve estar ciente do estado de saúde bucal do paciente e, se possível, encaminhar o paciente para ser examinado por um dentista antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Difosfonatos; Mandíbula; Maxila; Odontologia; Osteonecrose; Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del hueso, lo que conlleva a un aumento de la fragilidad ósea y, por lo tanto, a un aumento de susceptibilidad a las fracturas. En Europa y Estados Unidos, 30% de las mujeres postmenopáusicas tiene osteoporosis. Las fracturas osteoporóticas afectan a 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres después de los 50 años. Causan la muerte en pacientes con fractura de cadera, en el 20-30% de los casos dentro del primer año de ocurrida la fractura, con una discapacidad que varía entre 30-80%. En el paciente con osteoporosis, la prevención de fracturas vertebrales con bifosfonatos varía del 40 al 70% y de cadera del 20 al 40%. Los bifosfonatos (Bfs) son fármacos antirresortivos, aumentan la densidad mineral ósea, disminuye la resorción ósea. Son análogos de los pirofosfatos, se unen a los cristales de hidroxiapatita del hueso de tal forma que, al ser fagocitados por el osteoclasto, inhibe una enzima, causando apoptosis del osteoclasto. Son moléculas pequeñas que se ingresan a la matriz ósea, durante períodos prolongados se encuentran en el hueso, a diferencia de otros antirresortivos como el denosumab que tiene acción reversible (1).

Los bifosfonatos se clasifican en:

- a) nitrogenados o aminados: Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Pamidronato, Ácido Zoledrónico.
- b) no nitrogenados o no aminados ya en desuso.

Los pacientes que consumen Bfs con mayor frecuencia en odontología son mujeres con osteoporosis post menopáusica. Un porcentaje de hombres también pueden presentarla. El modo de administración puede ser intravenoso y vía oral, siendo de acción lenta y permanente (2).

Se estima que más de 2,8 millones de pacientes con cáncer en el mundo han sido tratados con Bfs intravenosos desde que se introdujeron. Pero es mayor el número de pacientes que recibe Bfs vía oral, como alendronato y risedronato para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y osteoporosis inducida por glucocorticoides (3).

Así como son usados en la osteoporosis también son utilizados en los tratamientos oncológicos como el mieloma múltiple, tumores sólidos con predilección ósea ( próstata y mama), en la hipercalcemia maligna. Aumentando la tasa de supervivencia, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Son también utilizados en la enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta (4).

En el año 2003, Marx fue el primero que comunicó 36 casos de pacientes con exposición ósea dolorosa de la mandíbula, maxilar o en ambos que no respondieron a tratamiento médico-quirúrgico habitual. Todos ellos recibían Pamidronato (90 mg intravenoso mensual) o Zoledrónico (4 mg intravenoso mensual). Las patologías eran Mieloma múltiple (18 casos), cáncer de mama (17 casos) y Osteoporosis (1 caso) (5).

La American Society for Bone and Mineral Research (1), definió la osteonecrosis asociada a drogas antirresortivas como "área ósea expuesta al medio bucal con más de ocho semanas de permanencia y sin antecedentes de radioterapia en cabeza o cuello". En el 2014 la Asociación Americana de cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) propuso una actualización que comprende los siguientes criterios diagnósticos: tratamiento actual o previo con terapias antirresortivas y /o agentes antiangiogénicos. Hueso expuesto en la región maxilofacial que ha persistido más de 8 semanas o la presencia intraoral o extraoral de fistulas en la región maxilofacial durante ese mismo lapso. Sin antecedentes de radioterapia en la mandíbula o enfermedad metastásica en los huesos maxilares.

También la divide en 4 estadios: estadio 0: lesión osteonecrótica sin evidencia de signo patognomónico de osteonecrosis; estadio 1: lesión osteonecrótica con signos clínicos y ausencia de sintomatología clínico; estadio 2: lesión osteonecrótica con signos sintomatología evidente; estadio 3: lesión osteonecrótica con signología evidente que compromete estructuras nobles (6).

No hay explicación científica de porqué la duración de la exposición de hueso debe ser más de ocho semanas, sin embargo, se supone que ocho semanas es un período de cicatrización suficiente para que lesiones de los maxilares de tipo infeccio-

sas inflamatorias cicatricen normalmente aún con infección pos-operatoria o enfermedad sistémica presente.

El hueso alveolar de los maxilares todos los días se remodela con una alta tasa de recambio óseo, y la presencia de los dientes y encía proporciona una entrada fácil para la infección bacteriana. Las estructuras orales son sometidas a una amplia variedad de tensiones, que pueden ser fisiológicas, iatrogénicas, o inflamatorias. El estrés constante conduce a un trauma en la mucosa con exposición de hueso. El uso prolongado de Bfs puede suprimir el recambio óseo produciendo la acumulación de microfisuras que produzcan una disminución en la resistencia biomecánica de los maxilares. Los Bfs causan una reducción excesiva del recambio óseo que resulta en un mayor riesgo de necrosis ósea en la reparación ósea. Sin embargo, esta teoría no explica por qué las lesiones necróticas expuestas se ven raramente en otros huesos diferentes a los maxilares. Infecciones y extracciones dentales podrían resultar en la liberación de Bfs en los tejidos locales. Siempre que la concentración local del medicamento sea suficientemente alta, la proliferación de las células epiteliales adyacentes sea inhibida y por lo tanto reducirá la velocidad de la curación de la barrera mucosa afectada. Los fármacos antirresortivos también actúan sobre la inmunidad lo que resulta en el deterioro de la función de las células mieloides, las células dendríticas y la regulación positiva de las células T (3).

La infección y la inflamación, así como la inhibición de la angiogénesis, también son factores importantes que predisponen al desarrollo de la osteonecrosis maxilar (ONM) (7).

Con el objetivo de actualizar el tema la bibliografía referenciada es la más reciente.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en sociedades científicas, consensos, revisiones sistemáticas y estudios científicos, en fuentes como Scielo, Google académico, Medline/PubMed,

Biblioteca Virtual en Salud (Brasil); desde el año 2005 a la fecha, idiomas español, portugués e inglés. Los descriptores utilizados son bifosfonatos, mandíbula, maxilar, odontología, osteonecrosis, Osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos.

## RESULTADOS

Desde la primera información bibliográfica sobre la ONM publicada por Marx en 2003 (5), existen publicaciones con diferente información sobre patogenia, prevención, tratamiento y etiología. Las recomendaciones se fundamentan en consensos de expertos, limitando su nivel de evidencia. Las últimas pautas de tratamiento fueron modificadas en 2014, por consenso de la AAOMS. La patogénesis de la ONM asociada a Bfs no está completamente definida, aunque de las publicaciones tratan de explicarla. El riesgo de desarrollarla por terapia oral es menor que su administración vía intravenosa. El ácido zoledrónico (intravenoso) es el fármaco más frecuentemente asociado con ONM asociada a Bfs, seguido del alendronato (oral). En la mayoría de las publicaciones la mandíbula se afecta más que el maxilar. Los antirresortivos como los bifosfonatos en su mayoría por vía oral son fármacos que se prescriben con frecuencia por los médicos, siendo en nuestro medio los más accesibles y económicos para el tratamiento principalmente de osteoporosis (6,8).

Se deben conocer sus indicaciones, sus beneficios y las posibles complicaciones de tratamiento. Ante un paciente que iniciamos tratamiento, es recomendado la consulta odontológica previa, con controles posteriores. Entre el personal médico y odontológico debe existir una comunicación fluida con el fin de lograr los mejores resultados en cuanto a adherencia del tratamiento y prevención de complicaciones. Es importante conocer la ONM con su difícil tratamiento, teniendo en cuenta que es poco frecuente, sobre todo en algunos grupos de pacientes, superando los beneficios sobre los riesgos. Educar al paciente, brindar la información ade-

cuada por parte del odontólogo, que no sea una consecuencia de suspensión del tratamiento.

### Características clínicas

El aspecto clínico de la osteonecrosis maxilar presenta las mismas características clínico/radiológicas que se evidencia en la osteomielitis u osteorradiacionecrosis: supuración secreción hemorrágica, cambios mucosos, parestesias, aumento de volumen, adenomegalias, febrícula. Puede acompañarse de dolor cuando se encuentra cerca de alguna estructura neuronal. En un primer momento el proceso es aséptico, pero al quedar expuesto el tejido óseo al medio bucal séptico mediante alguna maniobra odontológica que implique manipulación ósea, habría una infección secundaria debido a la patogenicidad del microbiota. Debe realizarse una historia clínica adecuada indagando en los antecedentes de ingestas de Bfs (3).

El diagnóstico clínico lo realiza el odontólogo, se apoya con imágenes radiológicas, tomografía axial computarizada con el fin de establecer principalmente el estadio de la lesión. Las imágenes son críticas tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la progresión de la enfermedad. La modalidad más utilizada es la radiografía panorámica (ortopantomografía), que permite identificar cambios precoces en los maxilares, como engrosamiento de la lámina dura, ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal, aumento de la densidad trabecular del hueso alveolar o incluso secuestro. En etapas posteriores, los hallazgos varían, desde alta densidad ósea, hueso tejido denso, engrosamiento del periostio, opacidades, radiolucidez y osteólisis, hasta osteoesclerosis difusa junto con osteólisis extendida del tejido óseo circundante e incluso fractura patológica de la mandíbula en el estadio 3 de ONM (9).

Nuevas técnicas de imagen como la fluorescencia han podido avanzar en el diagnóstico y tratamiento de la ONM (3).

## TRATAMIENTO

### Estadio 1

Se recomienda enjuagues con solución de Clorhexidina al 0.12% o al 0.2%, tres veces por día, o topicaciones con gel de clorhexidina a las que podemos ayudar con placas de protección, combinado o no con terapia antibiótica.

### Estadio 2

Además de los cuidados locales con clorhexidina gel o solución, se agrega el uso de antiinflamatorios no esteroideos y antibioticoterapia para evitar la infección, que es una de las causas de progresión de la lesión. Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, durante 15 días. En casos de alergia, clindamicina 300 mg cada 6 horas. Levofloxacino 500 mg, cada 24 horas.

Metronidazol 500 mg, cada 8 horas. Doxiciclina 100 mg o azitromicina 500 mg, cada 24 horas. Estas pautas son variables y según la evolución de la lesión, se describen las combinaciones de antibióticos. Si se sospecha de la posibilidad de una micosis, se dispone de nistatina, miconazol o fluconazol (2).

### Estadio 3

Se recomienda utilizar antibioticoterapia de forma intravenosa. El tipo de tratamiento quirúrgico y el momento de realizarlo es quizás la cuestión donde más dudas se plantean. La mayoría de los autores son partidarios de un tratamiento conservador, evitando desbridamientos agresivos debido a las recidivas y a las secuelas posteriores, corriendo el riesgo de aumentar el tamaño de la lesión. Si el hueso expuesto exhibe movilidad o evidencia radiográfica de secuestro, entonces debe ser eliminado (2).

## DISCUSIÓN

### Factores de Riesgo para desarrollar ONM

Medicamentos: el ácido zoledrónico comparado con el pamidronato tiene mayor riesgo. Ciertas

características como la capacidad de fijación al mineral y permanencia en el hueso o la potencia antirresortiva juegan un papel importante en el desarrollo de esta complicación. La vía de administración, cuando se administra por vía parenteral existe mayor riesgo. En cuanto al tiempo acumulado de exposición, independiente de la vía de administración, el riesgo antes de los 4 años de tratamiento es bajo (0.1%), salvo que presente otros factores de riesgo. Luego de este tiempo el riesgo aumenta 0.21%. En el caso de pacientes oncológicos, el riesgo es mayor. En cuanto a los procedimientos odontológicos, el que más se asocia es la exodoncia, extracción dental (1).

### Comorbilidades

Enfermedad periodontal: entre el 80 al 85% de los pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar presentan inflamación e infección local. Múltiples estudios demuestran que las técnicas de higiene dental eficientes reducen el riesgo de desarrollar la complicación. La diabetes mellitus, la anemia, el cáncer, el tabaquismo y la artritis reumatoidea son patologías que incrementan el riesgo de desarrollar osteonecrosis de los maxilares (1-8).

### Vía de administración, dosis, duración del tratamiento

En pacientes oncológicos se utilizan antirresortivos potentes con dosis más frecuentes y do-

sis acumuladas más altas, con lo cual la prevalencia en ellos de osteonecrosis es mayor que en pacientes tratados por osteoporosis (1-8).

La incidencia de ONM en pacientes con bifosfonatos intravenosos con osteoporosis varía de 0 a 90 por 100.000 pacientes/año. Para el establecimiento de riesgo, ha sido tradicionalmente considerado la vía de administración. Sin embargo, actualmente se considera más importante la dosis que las vías de administración. En los últimos estudios los Bfs administrados por cualquier vía, se clasifican en dosis altas o bajas (tabla 1) (8).

Las dosis bajas son utilizadas para el tratamiento de osteoporosis, mientras que las dosis altas son administradas para el tratamiento de pacientes oncológicos. En cuanto a la duración de tratamiento o tiempo de exposición, el riesgo fue muy bajo en los que recibieron 1-2 años con dosis bajas, para algunos autores el riesgo aumentó drásticamente después de los 2 años de tratamiento. Diferentes sociedades han realizado sus recomendaciones respecto a la conducta intervencionista, la más actual fue realizada en el 2014 por la AAOMS, siendo el límite de 4 años para indicar, realizar o retrasar cirugías en pacientes bajo Bfs. El tiempo de exposición de la droga asociado a terapia con corticoides más otros factores de riesgo citados anteriormente, podría acortar el tiempo para estimar el riesgo de ONM. En las últimas

Drogas Utilizadas en Patología Metabólica Ósea			
Droga	Dosis	Vía de Administración	Indicación
<b>BAJAS</b>			
Aledronato	70 mg semanal	oral	Osteoporosis
Risedronato	35 mg diario	oral	Osteoporosis
	150 mg mensual	oral	Osteoporosis
Pamidronato	60 mg trimestral	intravenosa	Osteoporosis
Ibandronato	150mg mensual	oral	Osteoporosis
Ácido Ibandrónico	3 mg Trimestral	intravenosa	Osteoporosis
Ácido Zoledrónico	5 mg anual	intravenosa	Osteoporosis- Enfermedad de Paget
Denosumab	60 mg semestral	subcutánea	Osteoporosis
<b>ALTAS</b>			
Pamidronato	90 mg mensual	intravenosa	eventos relacionados con el cáncer Mieloma Múltiple
Ácido zoledrónico	mg cada 3 o 4 semana	intravenosa	eventos relacionados con el cáncer
Denosumab	120 mg mensual	subcutánea	eventos relacionados con el cáncer tumor de células gigantes

Tabla 1. Dosis habituales de las drogas utilizadas en la patología metabólica ósea, extraído de Guelman *et al*, 2020 (8).





publicaciones en base a los datos ya analizados no se propone posponer la cirugía dentoalveolar si el tiempo de consumo de Bfs fuera menor de 3 años en ausencia de otros factores de riesgo. Se planea en aquellos pacientes con más de 3 años de tratamiento suspender 3 meses previos el tratamiento, siendo controversial ya que la acumulación de estos fármacos en el hueso y a su efecto prolongado no existiría beneficio clínico en la suspensión (6-10).

El riesgo de ONM es mucho mayor en pacientes con neoplasias malignas en comparación con enfermedades óseas benignas debido a las dosis más altas y la administración más frecuente de agentes antirresortivos, con la administración conjunta de otros medicamentos que predisponen a ONM. El riesgo es considerablemente más bajo que los beneficios en todas las categorías de pacientes (8,9).

#### Procedimientos dentales

La cirugía oral es uno de los mayores factores de riesgo para ONM, siendo la exodoncia la de mayor riesgo. Es más frecuente en la mandíbula, ocurre en el 73% de los casos, mientras que en el maxilar superior 22,5% y en 4.5% están comprometidos ambos huesos. Otro factor local es el trauma ocasional de las prótesis totales o parciales removibles, al lesionar la mucosa expuesta el hueso necrótico, que estando expuesto y contaminado no puede ser cubierto nuevamente por la mucosa. Los implantes dentales están contraindicados en pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos con cáncer (1,10,11).

#### Abordaje respecto a salud oral

Se propone un abordaje multidisciplinario, comunicación entre el médico tratante y el odontólogo, antes del inicio de tratamiento con bifosfonatos, como también durante el tratamiento,

con necesidad de un tratamiento invasivo. Finalmente, en pacientes que ya presentan la complicación, es clave la realización de un diagnóstico oportuno y tratamiento que controle la infección, limite el daño y la inflamación (6,12).

#### Recomendaciones para el manejo en el consultorio médico

Es importante para el médico el seguimiento y poder objetivar la eficacia del tratamiento. Manejar los signos de alarma que ameriten la consulta con el odontólogo como son: dolor en el maxilar, alteración de la sensibilidad del labio inferior o mentón, aparición de fistulas, secreción purulenta, exposiciones óseas. No es necesario el retraso del inicio de tratamiento, lo importante es que el paciente entienda la importancia de los controles y una correcta higiene bucal. Es necesario educar a la población en medidas de prevención de osteoporosis, con una ingesta adecuada de calcio, vitamina D, ejercicio de impacto desde las primeras décadas de la vida. Siendo ideal usar estos fármacos lo más tarde posible (1,7).

Se ha recomendado "vacaciones" de tratamiento de Bfs según el riesgo de cada paciente, luego de años de tratamiento para fractura por fragilidad. Algunos datos de un estudio muy reciente de Khosla y colaboradores sugieren que una suspensión de tratamiento por 5 meses no es útil para prevenir la ONM en pacientes que reciben Bfs intravenosos (13).

Salgueiro y colaboradores destacan la falta de evidencia que sostenga la eficacia de suspender Bfs orales por cortos períodos de tiempo. En pacientes tratados con Bfs, los procedimientos odontológicos que no requieran manipulación ósea (remoción de caries, operatoria dental, endodoncia, rehabilitación protética fija o removible) pueden realizarse sin riesgo (14).

En pacientes con menos de 3 años de Bfs a dosis bajas o durante menos de 1 año a dosis altas, se pueden realizar tratamientos quirúrgicos que impliquen exodoncia y toda aquella que implique manipulación franca del tejido óseo. En caso contrario en cuanto al tiempo de exposición y dosis se recomienda evitar dichos procedimientos (15).

Lo antedicho para el caso de evitar los procedimientos siempre y cuando no sea un foco séptico de gravedad que pueda tener una evolución de gravedad (6).

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

#### REFERENCIAS

- (1) Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (ACOMM). I Consenso Colombiano de osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos, 2020; 25 p. Disponible en: <https://asociacioncolombianadeosteoporosis.com/wp-content/uploads/2020/10/Consenso-colombiano-osteonecrosis-mandibular-1.pdf> [Consulta 22/07/2022].
- (2) Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. Odontoestomatología 2013; 15(21):45-58. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392013000100006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006&lng=es&nrm=iso) [Consulta 22/07/2022].
- (3) Renom S. Bifosfonatos. Osteonecrosis de los maxilares asociado a medicamentos antirresortivos. Diagnóstico y tratamiento. Monografía presentada como trabajo final del título de Especialista en Cirugía y Traumatología Buco Maxilofacial. Universidad de la República, Facultad de Odontología, Montevideo Uruguay. 2016. Actualización 2020.
- (4) Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12(4):336-40.
- (5) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61(9):1115-7. doi: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
- (6) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. AAOMS position paper renames and expands the scope of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw – now Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), 2014. [Internet]. Available from: <https://www.aaoms.org/news/aaoms-position-paper-renames-and-expands-the-scope-of-bisphosphonate-relate> [Consulted 22/07/2022].
- (7) Jimenez-Soriano Y, Bagan JV. Bisphosphonates, as a new cause of drug-induced jaw osteonecrosis: an update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; Suppl 2:88-91. PMID: 15995577.
- (8) Guelman R, Silvia Larroudé M, Mansur J, Sánchez A, Vega E, Zanchetta M, et al. Definición de osteonecrosis maxilar. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos. Actual. Osteol 2020; 16(3):232-252. Disponible en: <http://www.osteologia.org.ar> [Consulta 22/07/2022].
- (9) Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(5):1441-1460. doi: 10.1210/clinem/dgab888.

(10) Soma T, Iwasaki R, Sato Y, Kobayashi T, Ito E, Matsumoto, *et al.* Osteonecrosis development by tooth extraction in zoledronate treated mice is inhibited by active vitamin D analogues, anti-inflammatory agents or antibiotics. *Scientific Reports* 2022; 12(1):19. doi: 10.1038/s41598-021-03966-6.

(11) Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016; 27(3):853-859. doi: 10.1007/s00198-015-3335-3.

(12) Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Int J Bone Mineral Res* 2007; 22(10):1479-1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>

(13) Diaz-Reverand SA, Naval-Gíaz L, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo F J, Gil-Diez JL. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2018; 40(3):104-111. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2017.06.001>

(14) Salgueiro M, Stribos M, Zhang LF, Stevens M, Awad ME, Elsalanty M. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *EPMA J* 2019; 10(1):21-29. doi: 10.1007/s13167-019-0160-3.

(15) Reid IR. Bisphosphonate holidays. *Drug Ther Bull* 2021; 59(3):35-36. doi: 10.1136/dtb.2020.000057.

**CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:**

- (a) Concepción, adquisición de datos, interpretación y discusión de resultados.
- (b) Adquisición y análisis de datos y aprobación de la versión final.
- (c) Diseño, redacción y revisión crítica.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**

**Sarcoma de Ewing multifocal. Presentación de un caso pediátrico**

**Multifocal Ewing sarcoma. Presentation of a pediatric case.**

**Sarcoma de Ewing Multifocal. Apresentação de um caso pediátrico.**

<https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.3.e501>

Evelyn Villalba <sup>a</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3369-5430>

Ana Laura Casuriaga Lamboglia <sup>b</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1122-5147>

Agustín Dabezies <sup>c</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3011-1361>

Fabiana Morosini <sup>d</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3864-8967>

Gustavo Giachetto <sup>e</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3775-4773>

- (a) Doctor en medicina, especialidad pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de la República.
- (b) Doctor en medicina, especialidad pediatría. Profesora Adjunta de la Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina. Universidad de la República.
- (c) Doctor en medicina, especialidad pediatría y hemato-oncología Pediátrica. Fundación Pérez Scrimini.
- (d) Doctor en medicina, especialidad pediatría y hemato-oncología Pediátrica. Fundación Pérez Scrimini.
- (e) Doctor en medicina, especialidad pediatría. Profesor de la Clínica Pediátrica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

**RESUMEN**

**Introducción:** el Sarcoma de Ewing es una neoplasia maligna de origen mesenquimático. Al momento del diagnóstico el 75% se presentan en forma localizada.

**Objetivo:** comunicar un caso que por su presentación multifocal, generó dificultades diagnósticas.

**Caso clínico:** niña de 6 años. Consulta por traumatismo de mano derecha tras caída de su altura 24 horas previas, constatándose en mano y puño derecho edema, calor y eritema, movilidad conservada. No fiebre. Radiografía: aumento del diámetro del tercer metacarpiano, imagen esmerilada, no trazos de fracturas. Ingresa con planteo de celulitis. Anemia leve microcítica, hipocrómica. Proteína C reactiva 82 mg/l. Recibe clindamicina intravenosa 72 horas, completa 14 días vía oral. Persistencia de alteraciones en puño y mano derecha, agrega tumoración de raíz nasal con desviación del eje, indolora. Fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, fosfatemia, calcemia normales. Resonancia magnética: alteración morfoestructural de radio, olecranon y tercer metacarpiano, fractura de olecranon y radio, reacción perióstica. PET Scan: lesión extensa ósea en maxilar facial, tibias, cúbitos, humero derecho y clavícula. Biopsia 3er metacarpiano: tumor de células pequeñas, redondas azules, CD99 y vimentina positivo. Comienza poliquimioterapia y radioterapia sin complicaciones.

**Conclusiones:** es habitual que las manifestaciones clínicas iniciales sean confundidas con entidades más frecuentes, como post-traumáticas y/o inflamatorias, tal como ocurrió en este caso. Posteriormente, la aparición de nuevas lesiones y compromiso del estado general orientó el abordaje diagnóstico de la patología tumoral. La confirmación exige el estudio anatomopatológico con estudio inmunohistoquímico. La presencia de metástasis óseas constituye un factor de mal pronóstico y dificulta el abordaje terapéutico.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias Óseas; Sarcoma de Ewing; Tumores Neuroectodérmicos Periféricos Primitivos.

Recibido para evaluación: enero 2023.

Aceptado para publicación: marzo 2023.

Correspondencia: Bulevar Artigas 1590. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 27091443.

E-mail de contacto: [anitacasuriaga7@gmail.com](mailto:anitacasuriaga7@gmail.com)



Salud Mil 2023; 42(1):65-75. <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.3.e501>

## ABSTRACT

**Introduction:** Ewing's sarcoma is a malignant neoplasm of mesenchymal origin. At the time of diagnosis 75% of the cases are localized.

**Objective:** To report a case that, due to its multifocal presentation, generated diagnostic difficulties.

**Clinical case:** 6-year-old girl. She consulted for right hand trauma after a fall from her height 24 hours earlier, with edema, warmth and erythema in the right hand and fist, with preserved mobility. No fever. X-ray: increase in the diameter of the 3rd metacarpal, frosted image, no traces of fractures. Admitted with cellulitis. Mild microcytic anemia, hypochromic. C-reactive protein 82 mg/l. Receives intravenous clindamycin 72 hours, completes 14 days orally. Persistence of alterations in fist and right hand, adds tumor of nasal root with deviation of the axis, painless. Alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, phosphatemia, normal calcemia. MRI: morphostructural alteration of radius, olecranon and 3rd metacarpal, fracture of olecranon and radius, periosteal reaction. PET Scan: extensive bone lesion in facial mass, tibiae, ulnae, right humerus and clavicle. Biopsy 3rd metacarpal: small cell tumor, blue round, CD 99 and vimentin positive. Polychemotherapy and radiotherapy were started without complications.

**Conclusions:** It is customary that the initial clinical manifestations are confused with more frequent entities, such as post-traumatic and/or inflammatory, as occurred in this case. Subsequently, the appearance of new lesions and compromise of the general condition guided the diagnostic approach of the tumor pathology. Confirmation requires anatomopathological study with immunohistochemical study. The presence of bone metastases constitutes a poor prognostic factor and hinders the therapeutic approach.

**KEYWORDS:** Bone Neoplasms; Ewing Sarcoma; Neuroectodermal Tumors, Primitive, Peripheral.

## RESUMO

**Introdução:** o sarcoma de Ewing é um neoplasma maligno de origem mesenquimatosa. No momento do diagnóstico, 75% dos casos são localizados.

**Objetivo:** relatar um caso que, devido a sua apresentação multifocal, causou dificuldades diagnósticas.

**Caso clínico:** menina de 6 anos. Ela consultou por traumatismo à mão direita após cair de sua altura 24 horas antes, com edema, calor e eritema na mão direita e punho, com mobilidade preservada. Sem febre. Raio-X: aumento do diâmetro do 3º metacarpo, imagem fosca, sem vestígios de fraturas. Admitido com a sugestão de celulite. Anemia microcítica leve, hipocrómica. Proteína C reativa 82mg/l. Recebe clindamicina intravenosa por 72 horas, completa 14 dias por via oral. Persistência de alterações no punho e mão direita, tumor indolor da raiz nasal com desvio do eixo. Fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, fosfataemia, calcemia normal. IRM: alteração morfo-estrutural do rádio, olecrânia e 3º metacarpo, fratura do olecrânia e do rádio, reação periosteal. PET Scan: extensa lesão óssea na massa facial, tíbia, ulnae, úmero direito e clavícula. Biópsia do 3º metacarpo: tumor de pequenas células, redondo azul, CD 99 e vimentina positiva. Ela iniciou a poli-quimioterapia e radioterapia sem complicações.

**Conclusões:** é comum que as manifestações clínicas iniciais sejam confundidas com entidades mais freqüentes, tais como pós-traumáticas e/ou inflamatórias, como ocorreu neste caso. Posteriormente, o aparecimento de novas lesões e o envolvimento do quadro geral levaram a uma abordagem diagnóstica da patologia tumoral. A confirmação requer um estudo anatomo-patológico com estudo imuno-histoquímico. A presença de metástases ósseas é um fator de mau prognóstico e dificulta a abordagem terapêutica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias Ósseas; Sarcoma de Ewing; Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Periféricos.

## INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing (SE) es una neoplasia maligna, poco frecuente, muy agresiva, descrita por primera vez en 1921 por el Dr. James Ewing. Deriva de células madres mesenquimatosas primitivas de la médula ósea (1,2).

Afecta más frecuentemente a niños y adultos jóvenes, con un pico de incidencia en la segunda década de la vida y una mediana de edad al diagnóstico de 15 años. Presenta una incidencia anual en menores de 20 años de 2.9 casos por millón y representa el 9% de las neoplasias óseas. La localización más frecuente de los sarcomas de Ewing óseos es la pelvis (20%), seguida en orden decreciente por el fémur, la tibia, el húmero y la escápula. La presentación clínica unifocal es la predominante. El diagnóstico anatómo-patológico de estos tumores puede resultar complejo, por eso en la mayoría de los casos se complementa con estudios moleculares específicos (1,3-6).

Los síntomas de presentación más frecuentes son el hallazgo de una masa palpable y dolor lo-corregional de duración variable (media 2 a 9 meses). Suelen asociar manifestaciones sistémicas: fiebre, malestar general y pérdida de peso; las que pueden inducir al diagnóstico erróneo de una infección osteo-articular como osteomielitis (4,7).

Los factores asociados a enfermedad metastásica son: la presencia de fiebre o de niveles elevados de la proteína LDH en sangre, un intervalo entre los síntomas y el diagnóstico de menos de 3 meses y la edad superior a 12 años. La afectación metastásica conlleva un peor pronóstico, por ello su tratamiento debe ser más intenso (8,9).

El objetivo de esta comunicación es describir el caso clínico de una escolar con un Sarcoma de Ewing que debido a la forma de presentación multifocal, generó dificultades diagnósticas al equipo tratante.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Niña de 6 años, procedente de Montevideo. Realiza patinaje artístico. En setiembre 2017 fractura de rodete de radio distal derecho con radiografía que evidencia hueso morfológicamente normal. Ingresa a cuidados moderados de la Fundación Pérez Scremini por celulitis de mano derecha. El día previo al ingreso presenta traumatismo de mano derecha, con erosión en palma, agregando edema progresivo, en apirexia.

Examen físico (EF): buen estado general, edema doloroso de mano y puño, sin calor ni rubor, no otras alteraciones. Radiografía: aumento del diámetro del tercer metacarpiano con imagen esmerilada al igual que en el sector distal del cúbito. Secuela fracturaria en antebrazo derecho (figura 1).



Figura 1. Radiografía con imagen esmerilada en sector distal de cúbito y 3er. Metacarpiano.

Hemograma: Hemoglobina 10.3 g/dl, volumen corpuscular medio (VCM) 72.0 fl, hemoglobina corpuscular media (HCM) 23.6 pg, ancho de distribución eritrocitario (ADE) 16.3%, plaquetas 260.000/mm<sup>3</sup>, glóbulos blancos 8400/mm<sup>3</sup> (polimorfonucleares 63.8%), proteína C reactiva (PCR) 82.6 mg/dl.

En la evolución agrega dolor intenso a la palpa-

ción de 3er. metacarpiano, eritema y trazo de linfangitis en dorso de mano (figura 2A).



Figura 2. A. Edema y eritema de dorso de mano derecha.  
B. Tumoración de dorso de mano.

Centellograma óseo: lesión ósea con proceso flujo asociado que compromete el 3er metacarpiano de mano derecha. Se diagnostica osteomielitis y se inicia tratamiento con clindamicina intravenosa. Recibe 72 horas de antibioticoterapia intravenosa y dada la buena evolución se otorga alta con clindamicina vía oral completando 14 días.

Luego del egreso hospitalario, persiste con edema de mano, sin calor ni rubor. Agrega gonalgia bilateral y aumento del tamaño de raíz nasal, sin signos fluxivos, dolor, ni fiebre.

Refiere adelgazamiento de 1 kg en el último mes, sin otros elementos de repercusión general. A los 17 días post alta es valorada en policlínica de traumatología y se solicita re-ingreso a cuidados moderados.

EF: buen estado general, engrosamiento de la nariz, desvío del tabique nasal, a la palpación firme, indolora (figura 3).



Figura 3. Desviación de eje y deformidad nasal.

Tumoración en dorso de mano derecha, indolora, de 2 cm aproximadamente, adherida, sin signos fluxivos (figura 2B). No tumoraciones en otros territorios. Articulaciones con movilidad conservada. No presenta adenomegalias ni visceromegalias. Resto sin alteraciones.

Fosfatasa alcalina (FA), lactato deshidrogenasa (LDH), PCR, fosfatemia y calcemia dentro de límites normales.

Resonancia magnética (RM) de antebrazo y mano derecha: alteración morfoestructural de radio en extremo inferior con rarefacción ósea diafisaria y fractura en tercio superior del mismo, con reacción perióstica e importante edema reaccional.

El cúbito muestra a nivel del olecranon importante alteración morfoestructural y trazo de fractura. Misma alteración se visualiza en 3er metacarpiano de tipo pseudotumoral.

Radiografía de miembros inferiores: alteraciones morfoestructurales en tibia izquierda.

Tomografía computada (TC) de torax: No se observan nódulos ni otras lesiones pulmonares. No hay derrame pleural ni pericárdico. No adenomegalias ni otras tumoraciones mediastinales ni hilarias. Grandes vasos de calibre habitual.

Se identifica asimetría a nivel de extremidad anterior de la clavícula derecha próxima a la articulación esterno-clavicular, dado por engrosamiento de la misma y heterogeneidad de su densidad,

con imágenes hipodensas próximas a la cortical, con interrupción sectorial de la misma.

Dados los hallazgos en los estudios de imagen se decide en conjunto con traumatólogo y hematología oncología realizar biopsia de tercer metacarpiano: aspecto histológico de tumor de células pequeñas, redondas azules. Se realiza antígeno común leucocitario negativo, CD99 positivo, citoqueratina negativo.

En suma probable Sarcoma de Ewing multifocal, se solicita completar estudio inmuno-histoquímico. Estudio inmuno-histoquímico: vimentina positiva, enolasa específica neuronal negativa, CD57 negativa, sinaptofisina negativa. Permiten descartar: linfoma linfoblástico, carcinoma neuroectodérmico, metástasis de carcinoma de células pequeñas, neuroblastoma con rosetas, rhabdiosarcoma y diferenciación neuroectodérmica, osteosarcoma de células pequeñas. En suma: Sarcoma de Ewing clásico.

Se realiza Tomografía por Emisión de Positrones (PET) Scan: lesión ósea y de tejidos blandos en macizo facial extensa. Múltiples lesiones óseas hipermetabólicas en ambas tibias, ambos cúbitos, húmero derecho y clavícula con características tomográficas de agresividad. Lesión torácica y paravertebral subpleural derecha hiper-metabólica (figura 4).

Se inicia tratamiento en octubre de 2018 según Protocolo del Grupo Cooperativo Latino Americano Oncología Pediátrica (GALOP) con series de vinristina- doxorubicina - ciclofosfamida (VDC) intercaladas con series de ifosfamida - etopósido (IE). Radioterapia (50.4 G) en zonas que mantenían actividad en controles imagenológicos. Tratamiento metronómico con ciclofosfamida y vinblastina que finaliza en abril 2021, habiendo presentado en enero 2021 un PET-CT sin evidencia de lesiones hipermetabólicas. Paciente en remisión (figura 5).

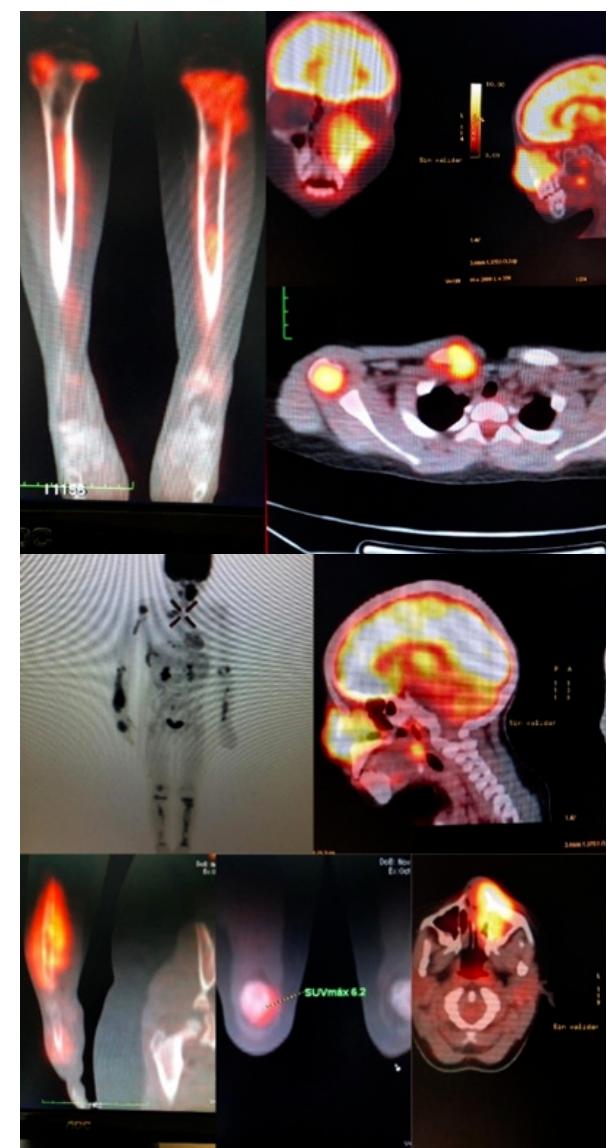


Figura 4. PET SCAN 10/2019. Lesión ósea y de tejidos blandos en macizo facial extensa. Múltiples lesiones óseas hiper-metabólicas en ambas tibias, ambos cúbitos, húmero derecho y clavícula. Lesión torácica y paravertebral subpleural derecha hiper-metabólica.

Setiembre 2021 presenta dolor en miembro inferior izquierdo. PET con alteración en captación medular de tibia izquierda. RM captación intensa en tercio medio de tibia izquierda. Comienza tratamiento paliativo con quimioterapia, vincristina e irinotecan.

Marzo 2022, en tercer ciclo de PQT, refiere dolor en MMII, se realiza PET 20/04/22 persistiendo alteración de densidad en tercio medio de diáfisis

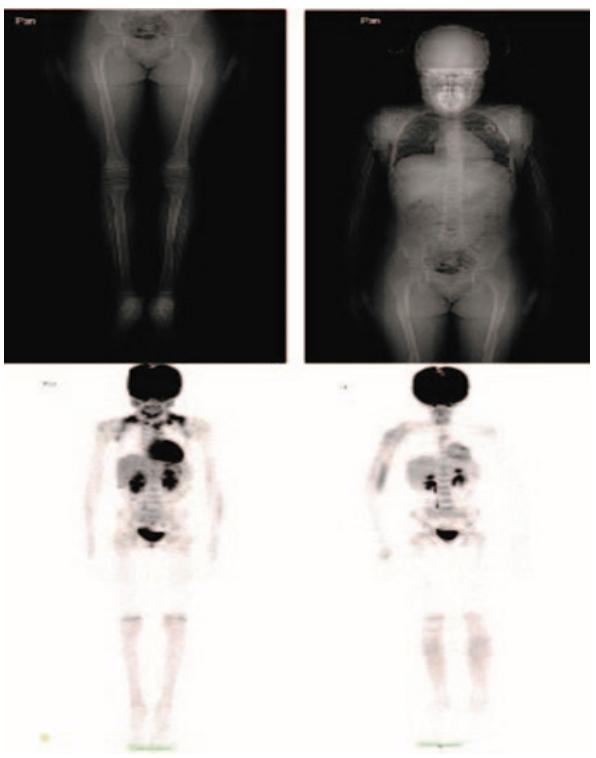


Figura 5. PET SCAN 01/2021 sin evidencia de lesiones hipermetabólicas. Paciente en remisión.

de tibia izquierda. Se realiza RT analgésica a dicho nivel. A la fecha se mantiene con PQT, ciclos sin dolor, con buena calidad de vida.

## DISCUSIÓN

El Sarcoma de Ewing forma parte de un espectro de enfermedades neoplásicas entre las que se encuentran: el sarcoma extraóseo, PNET (Tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos), el tumor maligno de células pequeñas de la región toracopulmonar o tumor de Askin y los sarcomas de Ewing atípicos. El SE óseo es el predominante y representa el segundo tumor óseo más frecuente en la infancia luego del osteosarcoma (10,11).

Es un tumor poco frecuente, que predomina en la segunda década de vida, en varones de raza caucásica. Se estima que alrededor del 25% de los casos debutan antes de los 10 años, y el 65% entre los 10 y los 20 años de edad. En términos

de supervivencia, el pronóstico es también peor en varones que en mujeres. Su presentación es excepcional en menores de 5 y mayores de 30 años (5,10-12).

Es infrecuente su asociación a enfermedades congénitas al igual que la presentación de orden familiar (6).

El 95% de los Sarcoma de Ewing identifican la traslocación patognómica de esta enfermedad, t(11;22) que codifica para la proteína de fusión característica EWSR1-FLI1 (5).

El caso que se analiza se destaca por la edad de presentación inhabitual. Además, la paciente que se describe presenta algunas particularidades en su presentación clínica. Por un lado, se destacan las múltiples lesiones lo cual es inhabitual y por otro, la mayoría de las lesiones presentan topografías inhabituales. La familia de tumores de Ewing se origina por lo general en los huesos largos de las extremidades, predominantemente en el fémur, pero también en la tibia, fíbula, humero y en los huesos de la pelvis. Usualmente son menos afectados los huesos de la columna vertebral, manos y pies. En la mayoría de los casos, compromete huesos previamente sanos en una localización única. Las formas de presentación más frecuentes son: dolor con elementos de organicidad, tumor de crecimiento progresivo, síntomas generales como fiebre, astenia y decaimiento, fracturas patológicas y signos de compresión medular que pueden constituir una emergencia oncológica (13-15).

El pulmón representa el primer lugar de diseminación a distancia (70%-80%) siendo las metástasis pulmonares la principal causa de muerte; los otros sitios más frecuentes de metástasis son medula ósea y hueso. En forma excepcional se encuentran involucrados en la enfermedad diseminada los ganglios linfáticos, hígado y el cere-

bro. La estatificación inicial incluye la realización de TC tórax, centellograma óseo y eventualmente otros exámenes como mielograma, de acuerdo a la sintomatología de presentación (16,17).

Se han documentado varios factores que pueden estar asociados con enfermedad metastásica, que se pueden hacer evidentes semanas o meses desde el diagnóstico. Los más relevantes incluyen, niveles altos de deshidrogenasa láctica, fiebre, intervalo de tiempo menor a 3 meses entre inicio de los síntomas y el diagnóstico y edad mayor de 12 años (5).

La paciente presentaba como factor de riesgo el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico menor a 3 meses.

Al igual que lo observado en este caso, el trauma, usualmente menor, puede ser el evento inicial que desencadena la sospecha diagnóstica. Al inicio, el dolor puede ser de baja intensidad, pero se intensifica con bastante rapidez, el cual, puede agravarse por el ejercicio y empeorarse durante las noches (5,16).

Teniendo en cuenta la edad de presentación, es frecuente que las manifestaciones clínicas iniciales de los tumores óseos sean confundidas con otras entidades más frecuentes, como lesiones post-traumáticas y/o inflamatorias, tal como ocurrió en el caso analizado. Posteriormente, la evolución sin mejoría, con la aparición de nuevas lesiones y compromiso del estado general orientó el abordaje diagnóstico de la patología tumoral. En la paciente analizada, cuando reingresó a sala de cuidados moderados se destacaba, aumento del tamaño de la raíz nasal, desvío del eje, a la palpación firme e indolora. En algunas comunicaciones, se describe que en ocasiones puede distinguirse una masa en el tejido blando. Cuando está presente, la masa está firmemente adherida al hueso y el dolor es intenso a la palpación. No es raro que se presente tumefacción de la extre-

midad afectada asociada a eritema sobre la masa (18,19).

La inmunohistoquímica revela la expresión de vimentina positiva, CD99 positiva, enolasauroespecífica, sinaptolisina, proteínas neurofilamentosas, CD57 y citoqueratina negativas. Los estudios moleculares mediante diferentes técnicas como transcripción reversa - reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o next generation sequencing (NGS) permiten identificar la traslocación t(11;22), propia del sarcoma de Ewing, presente en aproximadamente el 85% de los casos.

Debido a que el sarcoma de Ewing no presenta a la microscopía de luz ninguna diferenciación neuroectodérmica típica, salvo en ciertas ocasiones las rosetas, como en el caso analizado; la clave está en la inmunohistoquímica, disponible en la mayoría de los laboratorios. Es fundamental poder utilizar técnicas de diagnóstico molecular ya que el diagnóstico diferencial con otros tumores de células pequeñas redondas azules puede resultar difícil (20).

Los hallazgos radiológicos varían según el tipo de hueso afectado. En huesos largos la matriz tumoral es osteolítica. Al inicio, predomina la esclerosis cortical y luego suele aparecer la reacción periótica en espículas. En este la radiografía inicial mostraba aumento del diámetro e imagen esmerilada en el tercer metacarpiano y alteraciones morfoestructurales inespecíficas en la tibia. La evolución sin mejoría y las características de la presentación clínica, llevaron a completar la valoración con otros estudios imagenológicos como la RM, que permite definir con mayor precisión el tamaño, la extensión local intra y extrósea y la relación del tumor con otras estructuras y órganos adyacentes. En este caso, la RM mostró importantes alteraciones morfoestructurales, reacción periótica y edema reaccional en radio, cúbito, tercer metacarpiano (21,22).

El PET Scan contribuye a reforzar la sospecha diagnóstica y estadificar el SE. En un estudio de Albano y cols; que evaluó la precisión diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones y su posible función pronóstica en niños con SE, se concluye que este estudio tiene un buen rendimiento diagnóstico, excepto en las micrometástasis pulmonares y es mejor que las imágenes convencionales para la estadificación (23).

El tratamiento del SE es multimodal, incluyendo el control local quirúrgico siempre que sea posible (con o sin radioterapia según cada caso), y quimioterapia para citorreducción y tratamiento de la enfermedad sistémica. Previo al advenimiento de la quimioterapia, la supervivencia era menor al 10%. Clásicamente, los protocolos de tratamiento del SE incluyen una etapa de quimioterapia de inducción en que se busca la reducción de la masa tumoral, una de tratamiento local seguida por una de consolidación. Se ha demostrado también que en la Inducción se obtienen mejores resultados con intervalo comprimido entre las series (c/15 días), sin aumentar en forma significativa la toxicidad. El tratamiento con altas dosis de quimioterapia y rescate con trasplante células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) autólogo no ha demostrado mejora en la supervivencia en enfermedades metastásicas (16).

En nuestro paciente se utilizó el Protocolo GALOP del Grupo Colaborativo que integran Argentina, Brasil, Chile y Uruguay que consiste en las formas metastásicas en:

\*Inducción: con intervalo comprimido de 9 series en que se intercalan vincristina-doxorrubicina-ciclofosfamida (VDC) e ifosfamida-etopósido (IE).

\*Control Local: en que se realiza cirugía o radioterapia o ambas.

\*Consolidación: 5 series intercaladas similares a la inducción, con 21 días de intervalo.

\*Metronómico: ciclofosfamida en forma continua v/o y vinblastina semanal por 1 año.

En relación al pronóstico, se ha demostrado que

este es mejor cuanto menor es el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico; en ausencia de metástasis. En los SE localizados la sobrevida es del 80-85% y en los metastásicos del 10-15% (24).

En la paciente que se analiza, la forma de presentación provocó una demora en el diagnóstico dado que las manifestaciones clínicas fueron inicialmente interpretadas como de etiología infecciosa, la cual es mucho más prevalente en la población pediátrica.

El sarcoma de Ewing representa un cáncer raro y altamente maligno, con la mayoría de los pacientes albergando a priori micrometástasis, ya que, sin terapia sistémica, más del 90% de los pacientes mueren a causa de la enfermedad diseminada. Se diagnostica con mayor frecuencia en la segunda década de vida; sin embargo, los pacientes se han presentado también en edad pediátrica y en adultos mayores, con tumores en casi todos los lugares del cuerpo. La terapia actual enfatiza un enfoque multimodal que, como resultado de ensayos colaborativos, ha llevado a una mejor supervivencia general para la enfermedad localizada. A pesar del tratamiento multimodal, la supervivencia en la enfermedad metastásica que ocurre en el 20-25% de los pacientes, predominantemente en los pulmones (70-80%) y hueso/médula ósea (40-45%), todavía se asocia con un pronóstico sombrío (25,26).

Además, la enfermedad recurrente se observa en 30 a 40% de los pacientes con enfermedad primaria no metastásica, aumentando al 60-80% para pacientes con SE con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La recaída es principalmente sistémica (71 a 73%), seguida de combinada (12 a 18%) y recaída local (11-15%), lo que lleva a tasas de sobrevida posteriores a la recaída de cinco años de 15-25%. Con la recurrencia local evoluciona mejor que la sistémica. El control de tumores sistémicos aún plantea el principal reto terapéutico (27).

## CONCLUSIONES

Este representa el primer caso comunicado de SE multifocal óseo en nuestro medio. En la literatura existen escasas comunicaciones de SE con presentación ósea multifocal. La presencia de metástasis óseas constituye un factor de mal pronóstico y dificulta el abordaje terapéutico. El seguimiento a largo plazo es necesario para evaluar los resultados terapéuticos y la posible toxicidad vinculada al tratamiento quimioterápico, la radioterapia y las posibles secuelas vinculadas a la cirugía.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

## REFERENCIAS

- (1) Sanchez-Saba JE, Abrego MO, Albergo JI, Farfalli GL, Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, *et al.* Sarcoma de Ewing óseo: Enfoque multidisciplinario y resultados oncológicos en 88 pacientes. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2020 Feb [citado 2023 Ene 22]; 80(1): 23-30. Disponible en: [http://www.scielo.org/r/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-7680202000100004&lng=es](http://www.scielo.org/r/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-7680202000100004&lng=es)
- (2) Dragovetzky A, Bagnara E, Nastrid M. Localización infrecuente de un sarcoma de Ewing en pediatría. Arch Arg Ped 2019; 117(3):206-207. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n3a32.pdf>
- (3) Whelan J, McTiernan A, Cooper N, Wong Y, Francis M, Vernon S, *et al.* Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979-2007. Int J Cancer 2012; 131(1):17-50. <https://doi.org/10.1002/ijc.26426>
- (4) Mosquera Betancourt G, Hernández González EH, Hernández Cabezas I, Quintero Martínez O. Sarcoma de Ewing extraesquelético del raquis dorsal: presentación de dos casos. Rev Cubana Neurol Neurocir [Internet]. 2014 Feb [citado 2023 Ene 22]; 4(2):166-73. Disponible en: file:///C:/Users/usuario/Desktop/Downloads/Dialnet-SarcomaDeEwingExtraesqueléticoDelRaquisDorsal-4790488.pdf
- (5) Randall L, Calvert G, Spraker H, Lessnick S. Familia de tumores del sarcoma de Ewing (ESFT). [sitio Web]. Utah: Liddy Shriver Sarcoma Initiative; 2011 [citado Ene 22]. Disponible en: <http://sarcomahelp.org/translate/es-sarcoma-ewing.html>
- (6) Villalta J. Sarcoma de Ewing. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica 2015; LXXII(617):695-704.
- (7) Robert K. Tumores óseos malignos. En: Terry Canale S, editor. Campbell's Operative Orthopaedics. 10ma ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 836-38.
- (8) Marquina G. Sarcomas óseos. [sitio Web]. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. 2023. [citado marzo 2023]. Disponible en: <https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/oseosewing?showall=1&showall=1>
- (9) Rodriguez-Galindo C, Navid F, Khouri J, Krasin M. Ewing Sarcoma Family of Tumors. In: Pappo A (eds). Pediatric Bone and soft Tissue Sarcomas. Pediatric Oncology. Springer-Verlag : Berlin Heidelberg, 2006. Chapter 9. p.181-217. [https://doi.org/10.1007/3-540-29447-3\\_9](https://doi.org/10.1007/3-540-29447-3_9)
- (10) Ali SA, Muhammad AT, Soomro AG, Siddiqui AJ. Extra osseous primary Ewing's sarcoma. J Ayub Med Coll Abbottabad 2010; 22(3):228-9. PMID: 22338463.

- (11) Hoffman H, Suar P. Sarcoma de Ewing en la Infancia. [sitio Web]. Sociedad Iberoamericana de información científica. 2000. [citado enero 2022]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/20583>
- (12) Ginsberg JP, Woo SY, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed., Philadelphia, 2002.
- (13) Rey G. Sarcomas en Pediatría. Rev Hosp Niños BAires 2011; 53(241):56-69. Disponible en: [http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2012/03/con375-56-69.Rey\\_.pdf](http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2012/03/con375-56-69.Rey_.pdf) [Consulta 23/01/2023].
- (14) Granowetter L, Womer R, Devidas M, Kralo M, Wang C, Bernstein M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for non-metastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009; 27(15):2536-41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
- (15) Parasuraman S, Langston J, Rao BN, Poquette CA, Jenkins JJ, Merchant T, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21(5):370-7. doi:10.1097/00043426-199909000-00007.
- (16) Gregorian L, Scopinaro M, Rose A, Boldrini E, Ferman S, Petrilli AS, et al. A multicentric study of interval compressed multiagent chemotherapy and metronomic chemotherapy for patients with Ewing sarcoma family of tumors: The Latin American Pediatric Oncology Group trial. J Clin Oncol 2015; 33(15)suppl I:TPS10079.
- (17) Chaber R, Arthur CJ, Depciuch J, Tach K, Raciborska A, Michalak E, et al. Distinguishing Ewing sarcoma and osteomyelitis using FTIR spectroscopy. Sci Rep. 2018; 8:15081. doi:10.1038/s41598-018-33470-3.
- (18) Mankin HJ. Ewing sarcoma. Curr Opinion Ortho 2000; 11:479.
- (19) Mendenhall CM, Marcus RB Jr, Enneking WF, Springfield DS, Thar TL, Million RR. The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. Cancer 1983; 51(5):913-7. doi:10.1002/1097-0142(19830301)51:5<913::aid-cncr2820510525>3.0.co;2-0.
- (20) Martínez V. Anatomía patológica de Sarcoma de Ewing. Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. Medwave 2001; 1(03). doi:10.5867/MEDWAVE.2001.03.3476.
- (21) Bannasch H, Eisenhardt S, Grosu A, Heinz J, Momeni A, Stark B. The diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas of the limbs. Dtsch Arzte blInt 2011; 108(3):32-38. doi: 10.3238/arztebl.2011.0032.
- (22) Hernández EH, Mosquera Betancourt G, Quintero Martínez O, Hernández Cabezas I. Sarcoma de Ewing. Archivo Médico de Camagüey [Internet] 2013; [citado 2023 Ene 22]; 17(5):623-640. Disponible en: <https://www.redalyc.org/df/2111/211129323012.pdf>
- (23) Albano D, Dondi F, Schumacher RF, D'Ippolito C, Porta F, Giubbini R, et al. Clinical and Prognostic Role of 18F-FDG PET/CT in Pediatric Ewing Sarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 2020; 42(2):e79-e86. doi: 10.1097/MPH.0000000000001518.
- (24) Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). Cancer 2010 Jan 15; 116(2):443-50. doi: 10.1002/cncr.24740.
- (25) Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. J Clin Oncol 2010 Jul 10; 28(20):3284-91. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
- (26) Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, de Álava E, DuBois SG, et al. Ewing Sarcoma Diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspective. J Clin Med 2021 Apr 14; 10(8):1685. doi: 10.3390/jcm10081685.

**CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:**

- (a) Concepción, diseño, redacción, revisión crítica.
- (b) Concepción, diseño, redacción, revisión crítica y aprobación de la versión final.
- (c) Concepción, diseño, redacción, revisión crítica.
- (d) Concepción, diseño, redacción, revisión crítica.
- (e) Concepción, diseño, redacción, revisión crítica.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**



## Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland). Médico y naturalista. 250 años de su nacimiento 1773-2023. Sus vínculos con el Uruguay

**Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland).**  
**Physician and naturalist. 250 years of his birth 1773-2023.**  
**His links with Uruguay.**

**Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland).**  
**Médico e naturalista. 250 anos de seu nascimento 1773-2023.**  
**Seus vínculos com o Uruguai.**

 <https://doi.org/10.35954/SM2023.42.1.6.e701>

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

(a) Médico Legista. Miembro de Honor y expresidente de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina.  
Miembro del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay.

### RESUMEN

Se conmemoran en 2023 los 250 años del nacimiento de Bonpland, francés, médico y naturalista, botánico y viajero, hacendado y político que transitó en el siglo XIX por los cuatro países que hoy integran el Mercado Común del Sur. En Argentina por Buenos Aires, Entre Ríos, Corrientes y Misiones; en Uruguay reiteradamente en Montevideo; en Paraguay por Santa María de Fe, Itapúa y Asunción; en Brasil por San Borja en Rio Grande del Sur. Vino al Río de la Plata atraído por promesas que no se cumplieron luego de explorar parte de América con el barón Alexander von Humboldt y encargarse como intendente botánico de los jardines de Malmaison, la residencia de la emperatriz Josefina, primera esposa de Napoleón Bonaparte. No pudo retornar a su patria, Francia y terminó sus días -ya octogenario- en un apartado pueblo correntino, donde hubo que sepultarlo de apuro por carecer de medios de embalsamamiento que permitieran trasladar su cuerpo a la capital provincial.

**PALABRAS CLAVE:** Botánica/historia; Disciplinas de las Ciencias Naturales; Historia de la Medicina; Historia del siglo XVIII; Historia del siglo XIX; *Ilex paraguariensis*; Yerba Mate.

### ABSTRACT

The year 2023 marks the 250th anniversary of the birth of Bonpland, Frenchman, physician and naturalist, botanist and traveler, landowner and politician who traveled in the 19th century through the four countries that today make up the Southern Common Market. In Argentina, he visited Buenos Aires, Entre Ríos, Corrientes and Misiones; in Uruguay, Montevideo; in Paraguay, Santa María de Fe, Itapúa and Asunción; in Brazil, San Borja in Rio Grande do Sul. He came to the Rio de la Plata attracted by promises that were not fulfilled after exploring part of America with Baron Alexander von Humboldt and taking charge as botanical intendant of the gardens of Malmaison, the residence of the Empress Josephine, first wife of Napoleon Bonaparte. He could not return to his homeland, France, and ended his days -already an octogenarian- in a remote town of Corrientes, where he had to be buried in a hurry due to the lack of embalming means to transfer his body to the provincial capital.

**KEYWORDS:** Botany/history; Natural Science Disciplines; History of Medicine; History 18<sup>th</sup> Century; History 19<sup>th</sup> Century; *Ilex paraguariensis*; Yerba Mate.

Recibido para evaluación: diciembre 2022.

Aceptado para publicación: febrero 2023.

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

E-mail de contacto: [asoiza@adinet.com.uy](mailto:asoiza@adinet.com.uy)

### RESUMO

O ano de 2023 marca o 250º aniversário do nascimento de Bonpland, o francês, médico e naturalista, botânico e viajante, proprietário de terras e político que viajou no século XIX pelos quatro países que hoje formam o Mercado Comum do Sul. Na Argentina, ele viajou por Buenos Aires, Entre Ríos, Corrientes e Misiones; no Uruguai, viajou várias vezes para Montevidéu; no Paraguai, para Santa María de Fe, Itapúa e Assunção; no Brasil, para São Borja, no Rio Grande do Sul. Ele veio para o Rio de la Plata atraído por promessas que não foram cumpridas depois de explorar parte da América com o Barão Alexander von Humboldt e assumir o cargo de intendente botânico dos jardins de Malmaison, a residência da Imperatriz Josefina, a primeira esposa de Napoleão Bonaparte. Ele não pôde retornar à sua terra natal, a França, e terminou seus dias - já octogenário - em um vilarejo remoto na província de Corrientes, onde teve que ser enterrado às pressas devido à falta de equipamentos de embalsamamento que permitissem que seu corpo fosse transferido para a capital da província.

**PALAVRAS-CHAVE:** Botânica/história; Disciplinas das Ciências Naturais; História da Medicina; História do Século XVIII; História do Século XIX; *Ilex paraguariensis*; Yerba Mate.

### INTRODUCCIÓN

Una calle de corta extensión de la ciudad de Montevideo, apenas una cuadra en el barrio de Pocitos, apartada del bullicio de la zona tiene una placa que la identifica: Bonpland. Tal vez el transeúnte que la recorre desconozca la extraordinaria vida del homenajeado, repleta de aventuras, sufrimientos y honores, reducido en esa callejuela a un simple nombre, sin más datos que ayude a su recuerdo.

Se conmemoran en 2023 los 250 años del nacimiento de Bonpland, francés, médico y naturalista, botánico y viajero, hacendado y político que transitó en el siglo XIX por los cuatro países que hoy integran el Mercado Común del Sur (MERCOSUR). En Argentina por Buenos Aires, Entre Ríos, Corrientes y Misiones; en Uruguay reiteradamente en Montevideo; en Paraguay por Santa María de Fe, Itapúa y Asunción; en Brasil por San Borja en Rio Grande del Sur. Vino al Río de la Plata atraído por promesas que no se cumplieron luego de explorar parte de América con el barón Alexander von Humboldt y encargarse como intendente botánico de los jardines de Malmaison, la residencia de la emperatriz Josefina, primera esposa de Napoleón Bonaparte. No pudo retornar a su patria, Francia y terminó sus días -ya octogenario- en un apartado pueblo correntino, donde hubo que sepultarlo de apuro por carecer de medios de embalsamamiento que permitieran trasladar su cuerpo a la capital provincial.

de embalsamamiento que permitieran trasladar su cuerpo a la capital provincial.

### MARCO HISTÓRICO

**En Uruguay ha dicho Mañé Garzón sobre Bonpland:**

“... se radicó entre nosotros durante los cuarenta últimos años de su vida (1816-1858). Este naturalista tiene para la historia de nuestra ciencia una particular relevancia a pesar de que la obra que dejó fue por demás escasa, quedó inédita, y por lo tanto carente de gravitación en el conocimiento de nuestra naturaleza. Lamentablemente no dejó discípulos ni escuela. Las promesas que se le hicieron para concretar su venida [se refiere a la invitación cursada en Londres por Bernardino Rivadavia para trasladarse a Buenos Aires] no fueron cumplidas por lo que optó por aislarse y cuando no, admitir una reclusión por demás insólita” [el secuestro por el Dictador Supremo de la República del Paraguay Gaspar Rodríguez de Francia, que le mantuvo retenido como prisionero por nueve años].

Este juicio no carente de cierta desazón sobre una personalidad que goza del más elevado crédito en la comunidad científica mundial, encuentra respaldo en uno de los ensayos sobre Bonpland más recientes, de acentuado espíritu crítico sobre el naturalista viajero:



*“el Bonpland que hemos descubierto es una figura humana excepcional que tuvo un destino particularísimo, que él mismo construyó con virtudes y defectos que limitaron y menguaron el producto total de su vida desde el punto de vista social e histórico”.*

*“Desempeñó labores de plantador, de ganadero, de médico, de mineralogista, de fitoquímico, de colector y preparador, de aclimatador de especies, de mediador político, tal vez de espía, de botánico, todo al unísono”.*

Entre 1804, cuando regresó a Europa luego del viaje que hiciera en América con el prusiano Alexander von Humboldt, y 1858 fecha de su muerte, los progresos en el conocimiento científico y en la tecnología fueron de enorme magnitud. Pese a ello, Bonpland no los incorporó y decidió enterrarse en el continente americano profundo desdeñando un retorno a su continente natal donde sin duda tenía reservado un magnífico sitio. Fue “el enigma de cerrarse de pronto y enclaustrarse en un pragmatismo estrecho y en un paraje aislado y periférico del mundo”.

Mucho se ha escrito sobre el naturalista viajero. Al aproximarse el 250 aniversario de su nacimiento contabiliza más de 400 referencias. La cantera está agotada y sólo cabe volver a divulgar lo que se ha publicado. Es seguro que aún hay material por conocer dado el ignorado destino que tuvieron muchos de sus manuscritos y el carácter inédito de la mayor parte de aquellos que se han conservado.

Su real nombre era Aimé Jacques Alexandre Goujaud. Su padre, Simon-Jacques apodado “Bon plant” (buena planta) y por derivación Bonpland (su hijo lo adoptó como apellido) era *chirurgien en chef de l'hôpital de la Charité en La Rochelle* y tenía ancestros boticarios. Su hermano, Michel-Simón resultó también médico. Su madre fue Marguerite-

Olive de la Coste. Nació el 28 de agosto de 1773 en La Rochelle, Francia, capital del departamento Charente-Marítimo sobre la costa atlántica, entre la Bretaña y el país vasco francés. Y murió en América, en su casa del Rincón de Santa Ana (hoy Bonpland), a dos leguas de Paso de los Libres (hoy Restauración), la pequeña villa de la provincia de Corrientes el 11 de mayo de 1858 a los 84 años.

Para su aspecto físico se conocen retratos de Bonpland en América, no así en Europa. En Buenos Aires, 1837, en casa del documentalista Pedro de Angelis (Nápoles 1784-Buenos Aires 1859), fue dibujado a los 64 años por el ingeniero, dibujante y litógrafo francés Carlos Enrique Pellegrini (Chambéry, Francia 1800-Buenos Aires 1875). Un grabado litográfico basado en ese dibujo fue incluido acompañando la biografía escrita por De Angelis en la bonaerense *Revista del Plata* en 1853, que en su primera época dirigió Pellegrini hasta 1855. Sería el primer retrato conocido (figura 1).



Figura 1. Bonpland. Litografía (1853) sobre dibujo de Carlos E. Pellegrini.

Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland). Médico y naturalista. 250 años de su nacimiento 1773-2023. Sus vínculos con el Uruguay

Existen además dos daguerrotipos ubicados de Bonpland. Uno de ellos, posiblemente de 1850-51, le fue tomado en Corrientes por un estudiante americano de botánica que lo visitó. Le hizo dos tomas (figura 2).

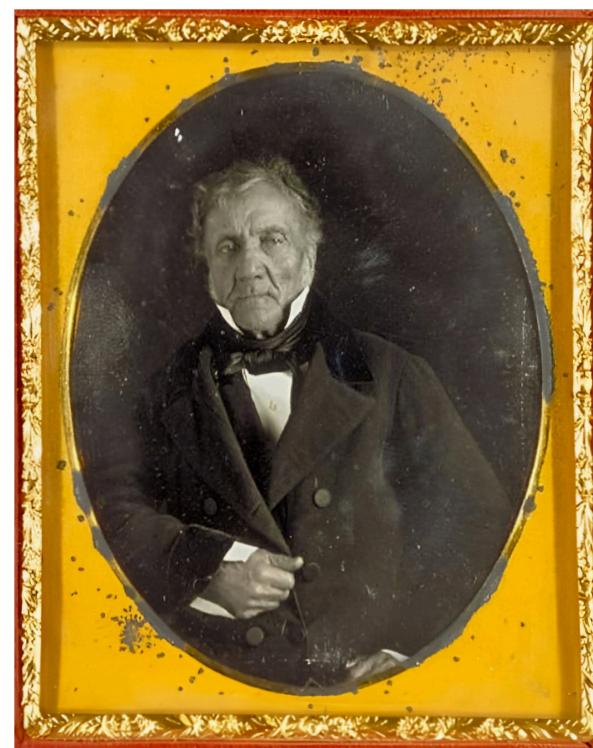


Figura 2. Bonpland. Daguerrotipo 8,6 x 7 cm, c. 1850-51.



Figura 3. Bonpland. Litografía de Hoffmann (1857) sobre el daguerrotipo de 1850-51.

Uno de los daguerrotipos terminó obsequiado a Humboldt en 1853 y éste lo pasó al grabador alemán Rudolf Hoffman quien realizó una litografía en 1857 (figura 3). Bonpland aparece con abundante cabello, ceño fruncido, vista al frente, levita, chaleco y moño al cuello; en la solapa no está la Legión de Honor, condecoración que se le adjudicaría en 1849. La litografía -que se imprimió en un periódico alemán- se habría inspirado en el daguerrotipo de 1850-51 en poder de Humboldt, que hoy se considera perdido. El posible segundo daguerrotipo (ya que se desconoce si se tomaron otros) se conserva en la Harvard College Library, Cambridge, Massachusetts.

El otro daguerrotipo se encuentra en el Museo Histórico Nacional de Buenos Aires, sin datos de autor, origen, donante ni fecha, pero datado entre 1850-60, pues la placa es de origen norteamericano y se conoce su fabricante. Tampoco tiene la Legión de Honor, sólo una pequeña cinta en la solapa derecha (figura 4).

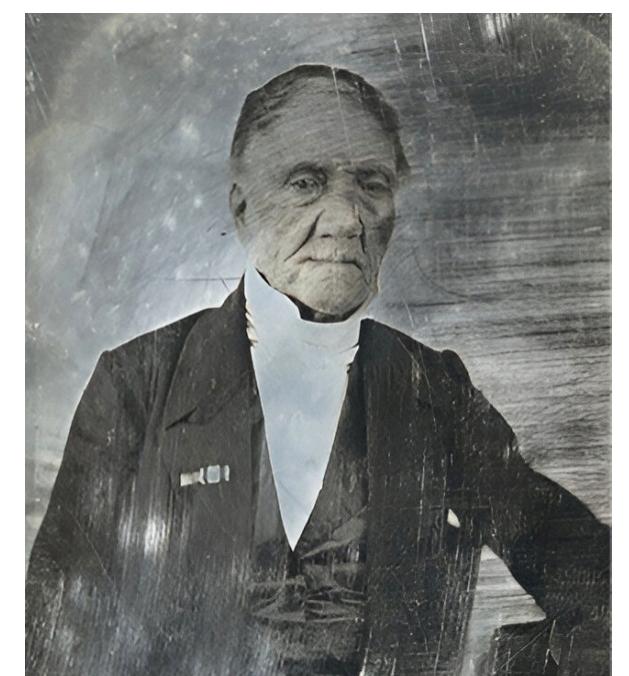


Figura 4. Bonpland. Daguerrotipo del Museo Histórico Nacional, Buenos Aires 10,7 x 13,8 cm; 1850-60.

La única imagen con la Legión de Honor en la solapa es un grabado inserto en la biografía escrita por el médico Adolphe Brunel (figura 5).

Esa litografía pudo ser hecha a partir de un daguerrotipo, pero no se conoce paradero del mismo. Es diferente de los dos anteriores que no tienen la condecoración francesa.

Finalmente existe un retrato "del natural" dibujado por el médico francés Alfred Demersay en Río Grande del Sur, Brasil en 1846 (figura 6).

En 1791, con 18 años, Aimé-Jacques y su hermano mayor Michel-Simon, se trasladaron a París para estudiar medicina. En esa época, los estudios médico-quirúrgicos estaban experimentando los cambios de la Revolución Francesa (1789). Desde 1769 se cursaban en el *Collège et Académie Royale de Chirurgie* creado por el rey Louis XV y ubicado en la rue des Cordeliers (luego rue Marat y después rue de l'École de Santé). Su edificio se conserva hoy día y el nombre de la calle cambió a rue de la École de Médecine. Abolido el antiguo régimen, desde 1794 el Collège pasó a llamarse École de Santé y en él se doctoró Bonpland en 1797. Entre 1791 y 1797 adquirió un título intermedio de *Chirurgien de troisième classe* (officier de santé) durante su servicio militar en la marina. Un buen resumen de su actividad médica desde la formación hasta su residencia en el cono sur americano se encuentra en Miguel de Asúa. Respecto a la historia natural y su orientación preferente a la botánica, la vocación habría derivado de su asistencia a los cursos dictados en el Museo Nacional de Historia Natural.

Era esperable un conocimiento y destreza en el manejo de los dones de la naturaleza como auxilio terapéutico de una medicina aún empírica. La École de Santé contaba con su jardín botánico y además París tenía su Jardin des Plantes asociado al Museo de Historia Natural. No es de extrañar que un médico fuera enamorado de la naturaleza y aficionado como herborizador y clasificador de especies vegetales, minerales y fauna. Eran conocimientos necesarios para el ejercicio médico.



Figura 5. Bonpland. Grabado inserto en Adolphe Brunel. Bibl. Nat. France con la Legion de Honor en la solapa (anónimo).



Figura 6. Bonpland, atribuído a Alfred Demersay, San Borja, 1846. (Extraído de: Atlas de Demersay, lámina 1).

Médico y naturalista se hermanaron perfectamente en Bonpland, y ejerció ambas ciencias aunque en diferente grado.

Aimé Jacques Alexandre Goujaud (Apodado Bonpland). Médico y naturalista. 250 años de su nacimiento 1773-2023. Sus vínculos con el Uruguay

## Bonpland en Uruguay

Montevideo, la capital de la República Oriental del Uruguay, lo recibió como visitante muchas veces y en tal carácter Bonpland es también algo nuestro. Es necesario dar algunos datos de naturaleza geopolítica e histórica cuando nos referimos al territorio pisado por Bonpland.

Uruguay es hoy una República organizada en el siglo XIX tras un texto constitucional jurado en solemne acto público el 18 de julio de 1830. Surgió de un acuerdo entre dos países gigantes con los cuales mantenía límites: por el oeste, las Provincias Unidas del Río de la Plata (de la cual formó parte como Banda Oriental del río Uruguay desde el fin de la dominación española); por el este el Imperio del Brasil (del cual también formó parte -invasión mediante- como Provincia Cisplatina desde 1821). En guerra por su posesión, ambos vecinos llegaron a un acuerdo para cesarla y declararla "provincia autónoma". Eso fue en 1828. Transformada la Banda Oriental en país independiente, juró su constitución como una república en 1830.

Bonpland bajó repetidamente por el río Uruguay hasta Montevideo para validar su "certificado de vida" ante el consulado francés, acto necesario para cobrar la pensión vitalicia que le concediera Napoleón Bonaparte por su aporte a la ciencia francesa luego del viaje americano que hiciera con Humboldt.

Médico y naturalista, Bonpland se vinculó en Uruguay con colegas y con investigadores en ciencias naturales.

## Bonpland y Larrañaga

### Primer contacto

Una carta que envió a Montevideo, destinada al presbítero uruguayo Larrañaga desde Buenos Aires, inauguró el vínculo que estableció con la entonces Banda Oriental.



Figura 7. Presbítero Dámaso Antonio Larrañaga, óleo sobre tela de Manuel Barthold (Rusia, 1874-1947). Museo Histórico Nacional, Montevideo, sin fecha.

El doctor Dámaso Antonio Larrañaga (Montevideo, 1771-1848) (figura 7) fue un sacerdote ilustrado, formado en Buenos Aires (Colegio de San Carlos) y Córdoba (universidad jesuítica), dedicado a las ciencias naturales *en todas sus ramas* y que dejó obra escrita edita e inédita. Esta es un tesoro nacional que en su época no fue conocida fuera de fronteras y le impidió ocupar el lugar al que por sus descripciones originales tenía legítimo derecho. La papelería de Larrañaga a su muerte el 16 de febrero de 1848 quedó en su quinta del Cerrito, territorio vecino a Montevideo gobernado por el brigadier general Manuel Oribe. Eran los tiempos de la Guerra Grande (1843-1852) que dividió al país en dos estados: Montevideo amurallado con su puerto y el resto del territorio. Sus sobrinos herederos Berro-Errazquin, en poder de la documentación del sacerdote la prestaron al abogado uruguayo Andrés Lamas (Montevideo, 1817-Buenos Aires, 1891). Lamas, residente en Buenos Aires, estaba interesado en esos papeles para escribir una historia de las Repúblicas del Plata, obra que no llegó



a concretar. Lamas fue un conocido coleccionista de documentos. A su muerte, el estado uruguayo adquirió de sus herederos la documentación que poseía referente a Uruguay, dentro de la cual estaban los papeles de Larrañaga. Los destinó al Archivo y Museo Histórico Nacional y están actualmente conservados en el Archivo General de la Nación, Fondo Archivo Larrañaga. Dentro de esa adquisición aparecieron las pocas cartas intercambiadas entre Larrañaga y Bonpland.

Bonpland, ya instalado en Buenos Aires (su arribo fue el 29 de enero de 1817), supo de Larrañaga y de sus trabajos y -sin conocerlo personalmente, pues nunca se encontraron- mantuvo contacto epistolar entre 1818 y 1820. No hay certeza que supiera de Larrañaga antes de su arribo a Buenos Aires. Cuando un frustrado Bonpland decidió abandonar para siempre la capital porteña en octubre de 1820, y hubo arribado a Corrientes, que formaba parte de la República de Entre Ríos, le escribió a Larrañaga la que sería su última misiva conocida, el 10 de noviembre de 1820.

Bonpland llegó a Buenos Aires el 29 de enero de 1817, pero Larrañaga no estaría en Montevideo desde el 7 de marzo. Había sido enviado por el Cabildo de Montevideo a la corte del Brasil, en Río de Janeiro en misión diplomática. Poco tiempo entre ambas fechas para dedicarse a escribir cartas. Cuando el presbítero retornó a Montevideo en enero de 1818, Bonpland le envió la primera carta fechada en Buenos Aires el 13 de febrero de 1818. Esa y las siguientes -apenas las conservadas- fueron publicadas en la edición oficial del archivo Larrañaga bajo el título *Escritos de Don Dámaso Antonio Larrañaga* entre 1922 y 1930. Hoy esa publicación en varios volúmenes es una rara obra y sólo se encuentra en la biblioteca pública y en repositorios particulares (figura 8). ¿Cómo supo Bonpland en Buenos Aires de los trabajos y las colecciones de Larrañaga? Lo sabemos

por el propio Bonpland en esa primera misiva: “estoy muy al corriente de todos sus trabajos y de su noble afán por las ciencias por el señor Segurola y por don Bartolo Muñoz”. Se refiere a Saturnino Segurola, porteño (Buenos Aires, 1776-1854) y a Bartolomé Doroteo Muñoz, español (Madrid, 1776 - Montevideo, 1831), sacerdotes ambos con dotes de naturalistas aunque sin la intensidad y dedicación de Larrañaga. Formaban parte del clero ilustrado y de un polo rioplatense de ciencia teórica y aplicada, pues:

*“Todos se habían formado en el Real Colegio de San Carlos de Buenos Aires, habían sido alumnos del Pbro. Melchor Fernández (1789-1791) y formaron una verdadera red, dicho en términos actuales. Mantuvieron su amistad e intercambianban datos sobre sus observaciones y sobre sus contactos científicos, por carta o personalmente”.*

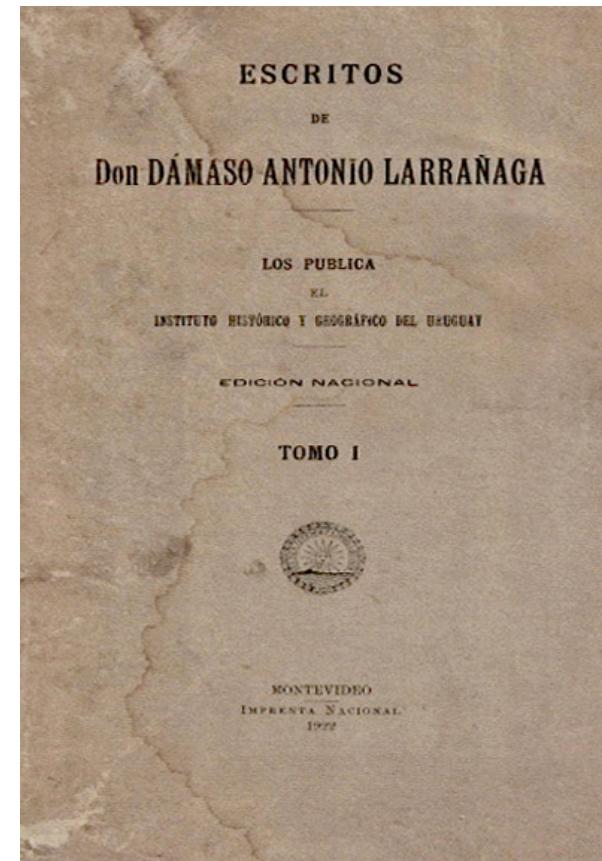


Figura 8. Escritos de Dámaso Antonio Larrañaga, tomo I, Montevideo, 1922.

Larrañaga había sido además director de la biblioteca pública de Buenos Aires.

Luego de extenderse en homenajes de admiración a la obra del presbítero y expresar el deseo de un encuentro, Bonpland pasó al tema de su mayor interés: la venta de los libros de historia natural, aquellos que siguiendo el consejo de amigos “trajo para acá”. Lamentablemente, el listado que dice adjuntar, no sobrevivió y no sabemos la totalidad de obras que contenía. Es que:

*“Muy poco es lo que se conoce acerca de la biblioteca personal de Bonpland, con excepción de la que trajo originalmente consigo, que parece haber sido importante y quedó, en la parte que no fuera vendida al naturalista uruguayo Dámaso Antonio Larrañaga, parcialmente, en manos de un ejecutor de segundo orden como depositario en Buenos Aires, y de la que cierto número de volúmenes pasó, mediante venta, a la Biblioteca Nacional, entonces Biblioteca Pública de Buenos Aires. Todo eso sucedió antes de octubre de 1820. De esos libros que Bonpland trajo a Buenos Aires consigo en 1818 [arribó en 1817], se sabe poco con certeza. Ninguno de sus visitantes menciona, la presencia de libros, aun cuando muchos describen pormenorizadamente sus humildes residencias de Corrientes o del Brasil”.*

Pese a la dificultad para adquirir libros, en general obras ilustradas y en varios volúmenes, por tanto onerosas para el bolsillo de un presbítero rioplatense (con el sueldo de una capellanía castrense en 1801 y ¿tributos recibidos por gestiones del fuero sacerdotal?), se sabe que Larrañaga llegó a poseer una importante colección de ciencias aplicadas y una “copiosa y escogida librería” de más de 800 volúmenes que donó a la Biblioteca Pública de Montevideo en 1816. Por lo pronto, en la respuesta a Bonpland (Montevideo, 26 de febrero de 1818) afirmó contar con un libro de cabecera: el *Sistema Naturae* del sueco Carlos Linneo (1707-1778), en la edición de Gmelin.

Se trata sin duda (pues lo reafirma en su carta del 25 de mayo) de la magna obra del siglo XVIII *Systema Naturae Sive Regna Trium Naturae Systematica Propositum Per Classes, Ordines, Genera & Species. 13<sup>a</sup> edición reformada, Leipzig, 1788-1793, 10 volúmenes in-8vo en tres tomos. Linneo fue su gran fuente de conocimientos taxonómicos, como le responde en su carta del 26 de febrero: “Entregado a mí mismo y sólo con este gran Maestro y algún otro expositor, he llegado a reunir muchos e interesantes materiales...”*

Había recibido poco antes la *Flora Peruana*. Seguramente, la obra de los viajeros botánicos españoles al Virreinato del Perú, Hipólito Ruiz y José Pavón en los años 1777 a 1788, *Flora Peruviana Et Chilensis Prodromus*, edición de Madrid, Typis Gabrielis de Sancha, 1794 (hubo otras ediciones, Madrid 1798 y 1802). Y un libro de Persoon (sic), que no pudo ser otro que C. H. Peerson, *Sinopsis Plantarum*, edición de Gottingae, 1805. Y por supuesto no faltaba el aragonés Félix de Azara (1742-1821), con sus obras sobre quadrúpedos, *Apuntamientos Para La Historia Natural De Los Quadrúpedos del Paragüay Y El Rio De La Plata*, Madrid, Imprenta de la Viuda de Ibarra, 1802, 2 volúmenes. Y sobre las aves del mismo Azara, *Apuntamientos Para La Historia Natural De Los Pájaros del Paragüay Y El Rio De La Plata*, Madrid, Imprenta de la Viuda de Ibarra, 1802. También disponía del *Buffon* (George Louis Leclerc, conde de Buffon, Montbard, 1707-París, 1788) con su *Histoire Naturelle, Generale et Particuliere par Leclerc de Buffon. Nouvelle édition accompagnée des notes... Ouvrage formant un Course complète d'Histoire Naturelle, redigée par C.S. Sonnini*. A París, de l'Imprimerie de F. Dufart, 1798-1807. Constaba de varios volúmenes in 8vo, obra colectiva reeditada por el naturalista Carlos Nicolás Sonnini que Larrañaga compró en Río de Janeiro entre marzo de 1817 y enero de 1818 según su carta del 25 de mayo a Bonpland.



Esta simple cita de pocos volúmenes nos da una idea de la jerarquía intelectual y científica del presbítero Larrañaga en aquella sociedad rioplatense que venía con la pesada herencia del oscurantismo hispánico. Y justifica la admiración que en aquel medio tan rústico despertó en Bonpland. No obstante está documentado que a esa fecha poseía de mucho antes, otras obras, incluso en varios volúmenes, diccionarios y enciclopedias. Larrañaga siempre se mostró humilde.

Así se disculpó Larrañaga: “*Como no tenía sino a Buffon ni tenía los principios científicos que rigen en el día, de nada me ha servido [se refiere al Azara] para rectificar mis ideas [taxonómicas] ni mis caracteres específicos, no obstante siempre tengo un género nuevo en los animales y otro en las aves. Los insectos y los vermes, casi todos nuevos: lo mismo le sucede a los peces y anfibios. Pero quando reuniré estos grandes materiales?... Lo temo mucho: ya tengo 46 as.*”

Pocos días después (2 de abril de 1818) le respondió Bonpland. Admirado, le propuso dedicarle su nombre a un género nuevo de plantas, pero no cualquiera, sino “que sea bien destacado y sobre todo que sea un hermoso árbol”. Y se apenó por los daños “espantosos” sufridos en sus colecciones de plantas, insectos y aves al retorno de Larrañaga desde el Janeiro, con especímenes que no volverá a encontrar. Esta mención merece ser aclarada. Larrañaga había depositado sus colecciones (y libros de su propiedad), un verdadero museo particular, en la primera biblioteca pública de Montevideo que ayudó a fundar. Instalada ésta en 1816 en algunas piezas en los altos del “Fuerte” (ex Casa del Gobernador, actualmente inexistente y que estuviera en la hoy Plaza Zabala), allí fueron a parar las colecciones del presbítero. Pero durante su ausencia en Río de Janeiro, aquellas dependencias fueron ocupadas en 1817 por jerarquías militares lusitanas. Libros y colecciones fueron bajados *manu militari* de sus estanterías, arrumbados en la planta baja, y trasladados luego

a otro lugar, sin mayor cuidado ni respeto consiguientemente deterioradas, confundidas y aún faltantes. Un verdadero desastre.

En cambio Bonpland en Buenos Aires salvó sus colecciones y herbario de más de 20.000 plantas, conchillas y minerales que había traído consigo desde Francia pues ni siquiera pudo desembalarlas de sus cajones, desencantado con la ausencia del gabinete de exposición y preservación prometido, por “el estado de guerra continuado que obliga a olvidar las ciencias”.

Resulta imposible dejar de compartir la desazón de ambos científicos; uno por la pérdida de sus colecciones y el cierre de la biblioteca-museo (que no reabrirá hasta 1838), el otro por la frustración de no poder hacer público las suyas.

El respeto y la consideración de un naturalista de la talla de Bonpland hacia el presbítero, es digno de admiración, al extremo de declinar el envío de informes y especímenes de la región hasta saber de las intenciones de Larrañaga al respecto. Es decir, le cedió la primacía en las investigaciones sobre la historia natural regional -en la cual él aún no había profundizado- y consideró éticamente que no podía pasar por alto los resultados de tantos años obtenidos por el presbítero. Véase esta frase tajante con que concluye su segunda misiva: “Yo sabría con desesperación, que publicaba sin su asentimiento trabajos a los que Vd. tiene mil veces más derecho que yo y que por lo demás considero como de su propiedad-Bonpland”.

#### **Los libros comprados por Larrañaga a Bonpland**

La primera carta conocida de Larrañaga en respuesta a Bonpland (26 de febrero de 1818) es incompleta; falta la conclusión del manuscrito. ¿En ese faltante iba el pedido de libros que le había ofrecido el francés? Refuerza esta presunción el que en la segunda carta de Bonpland a Larrañaga (2 de abril de 1818), y “de acuerdo con su pedido” le remite un conjunto de obras.

Insaciable lector y voraz investigador, Larrañaga no desaprovechó la ocasión de poseer un material bibliográfico especializado, contemporáneo e inasequible en su medio. Con el cierre de la biblioteca-museo y su traslado, mucho de lo que ahí había donado desapareció “en su máxima parte cuando menos”. Así se lo expresó al periodista argentino emigrado en Montevideo Florencio Varela en carta desde su quinta del Cerrito el 13 de abril de 1841, y que reproduce Castellanos. Aún con grandes dificultades visuales (encegueció hacia 1825) al punto de requerir ayuda para que le leyieran, le compró a Bonpland lo ofrecido.

En carta que le remite Bonpland desde Buenos Aires el 2 de abril de 1818, le anuncia el envío de los libros y su costo (rebajado como atención personal). Ellos eran:

1. Voyage de Humboldt et Bonpland, Zoologie un volumen in 4º avec fig. coloriées.
2. Humboldt tableaux de la nature 2 volumes.
3. Schel. Dictionnaire des Sciences naturelles 5 vol. in 8º avec deux Atlas. Cette ouvrage se continue et j'attends de jour en jour la suite.
4. Desfontaines: tableaux d l'École botanique un vol.
5. Plumier: Plantae americanae un vol. Infolio.

Bonpland remitió con los libros adquiridos por Larrañaga, otros “a fin de llenar el cajón y para que los libros no sufren en el viaje”, y en caso de no ser de interés para el presbítero o cliente montevideano (la biblioteca pública había cerrado), le agradecía los reenviara a Buenos Aires para venderlos a la Casa Roguin y Meyer. Dominique Roguin fue un comerciante francés con buena reputación en la sociedad bonaerense. Asociado con Joseph Meyer, fundaron la primera casa de comercio francesa en el ramo de importación-exportación a Buenos Aires en 1816. A la fecha del arribo de Bonpland a Buenos Aires, Roguin era un comerciante bien establecido y una personalidad dentro de la sociedad porteña.

Fue a la sociedad comercial Roguin-Meyer que Bonpland eligió para comerciar sus libros (también intermediarios con París). Es aún probable que Roguin estimulara a Bonpland a dirigirse a la provincia de Corrientes con la cual tenía relaciones comerciales. Se sabe que Bonpland se embarcó en un transporte de la Casa Roguin-Meyer y Cie., y ambos comerciantes acompañaron al naturalista explorador para fundar allí una sucursal.

#### **Larrañaga remite a Bonpland una clasificación linneana de sus colecciones del reino animal**

En carta datada en Montevideo el 25 de mayo de 1818, Larrañaga le envió a Buenos Aires “cinco estados [cuadros] del reino animal” (62 mamíferos, 142 aves, 33 anfibios y 65 peces) que había clasificado según el sistema de Linneo salvo los mamíferos “clasificados por los nuevos métodos y también con algunas innovaciones más”. Es en ese año que Larrañaga retomó su “Diario de Historia Natural” que dató al 23 de abril de 1818 y en octubre del mismo año comenzará su “Diario de la chácara” en su quinta del Cerrito, cedida en 1818 en carácter vitalicio por el Cabildo de Montevideo. En esa carta hizo referencia a un tal “Dr. Chapús”, que Castellanos identificó con un médico francés establecido en Montevideo, amigo de Larrañaga, a quien regaló la 2ª edición de un “Diccionario de Historia Natural” con 15 volúmenes. Que le permitió actualizarse “al nivel de la mayor parte de los últimos descubrimientos”.

En la última carta que Bonpland le remitió desde Buenos Aires (15 de setiembre de 1818) acusó recibo de “el gran paquete que Vd. me ha enviado” [¿serían especímenes? ¿los libros no adquiridos?] y reiteró los elogios por los trabajos taxonómicos de Larrañaga. Expresó su frustración por no haber podido comenzar su trabajo específico -herborizar, colectar, formar herbarios con especímenes regionales, un jardín botánico en fin- por el estado de guerra de las provincias unidas. Y le adelantó su intención de viajar a Corrientes y al



Paraguay, supeditado a la comisión que le encargaría el Director supremo de la provincia, el general Juan Martín de Pueyrredón.

Esa comisión no existió, y Bonpland partió en octubre de 1820 en la sumaca "Bombardera" rumbo a Corrientes, para iniciar su segundo gran periplo americano. Todavía le escribió Larrañaga desde Montevideo a Corrientes el 29 de octubre (esa misiva no ha sido preservada) que fue contestada por Bonpland el 10 de noviembre de 1820, la última que se conserva entre los dos naturalistas. Le comunicó que durante el viaje por el río Uruguay y el Paraná -no exento de dificultades- hizo colecta botánica y mineral y diseñó una carta de éste último río. Le aseguró poder cumplir con encargos que le hiciera el presbítero, seguramente sobre asuntos botánicos, que en la época era la línea de investigación preferida por Larrañaga. No sabemos qué resultó de ese pedido.

Ya no hubo más intercambio epistolar (conocido) entre ambos. Es desconcertante que habiendo estado Bonpland muchas veces en Montevideo, no se conoce de un contacto personal con el presbítero Larrañaga, que murió en 1848 (y Bonpland en 1858).

#### Bonpland y la yerba mate en el Uruguay

La primera descripción válida del vegetal del cual se produce la *yerba mate* que se consume en grandes cantidades en el extremo sur del continente americano se debe al botánico y explorador francés Augustin François de Saint-Hilaire (Orleans, 1779-1853) que viajó por América del Sur entre 1816 y 1822. Clasificó en 1822 al arbusto dentro del género *Ilex* y por su procedencia, *Paraguariensis A. St.-Hil.* 1822. Hoy se acepta pacíficamente que Saint-Hilaire fue su descriptor.

No obstante, Bonpland antes que Saint-Hilaire se interesó por el cultivo y la producción de yerba mate o "té del Paraguay" o "té de los padres (jesuitas)". Le animaba un interés científico, pero sobre todo económico, dado su alto consumo regional y posibles efectos medicinales. En sus

primeros años de estadía en Buenos Aires (1818-1820) hizo la primera descripción botánica del vegetal productor de yerba mate, clasificándolo como género *Ilex* especie nueva *Theaezans*. Pero su descripción quedó inédita por años, su nombre no fue asociado al vegetal y Saint-Hilaire se convirtió en el descriptor original. No poco pesar le debe haber invadido al comprobar el desconocimiento de su descripción. Lo mismo pasó con su descripción de otras especies de *Ilex* parientes de la yerba mate genuina que aparecen en su *Journal de Botanique* pero recién conocidos y publicados después de su muerte. Se le reconoce en cambio sus experiencias sobre el cultivo, formas de producción y explotación de los yerbales naturales y la mejora de las técnicas para la germinación de las semillas, que requieren condiciones de clima específicas, y que explican por qué la yerba mate se desarrolla solo en ciertas regiones de América.

Bonpland citó en sus manuscritos tempranos bonaerenses la existencia de yerba mate en la Isla Martín García, en el delta del río Paraná y en el actual territorio de la República Oriental del Uruguay. Esos manuscritos -actualmente en el Archivo Bonpland del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires- han sido revisados muchas veces. Una de los revisores fue el ingeniero agrónomo argentino Gustavo C. Giberti (1951-2017) quien dirigió su atención -era un erudito en la familia *Aquifoliaceae* y el género *Ilex*- al manuscrito N° 2044 que data probablemente de 1818 a 1824. Es un cuaderno de notas donde Bonpland consignó muchos temas, y entre ellos notas sobre *el hallazgo del árbol de yerba mate silvestre*. Concretamente lo refirió a la isla Martín García, donde lo comprobó personalmente en 1818 y 1819, y lo escribió así:

*"Hierba del Paraguay o Mate"*

*"En Décembre 1818 j' ai trouvé l' arbre du maté dans l' île de Martín García; de retour à B. Ayres j'ai préparé les feuilles et elles m'ont produit un maté qui ne differait en rien du meilleur mate".*

Y concretamente para Uruguay obtuvo referencias:

*"On m'a aussi assuré qu'il y avait beaucoup de pièces du maté dans les îles de l' Uruguay, celles du Rio Negro et surtout a la Bande Orientale. Plusieur personnes dirent avoir fait de l' herbe au Rincón de Aedo ou de las Gallinas. Dn. Bruno Reynal a vu cette plante près de las Maulas (rivière) dans un endroit appelé los Cerritos dit à trois lieues de distance de la village de Soriano. Dans la Sierra de Santa María qui se trouve à quelque distance de l' Herbidero on dit que l' arbre du mate y est très abondant."*

Basado en esos antecedentes -nunca había estado en esos lugares- Bonpland buscó los árboles en 1819 pero no los encontró. Años después, en sus viajes por el Río Uruguay y el territorio oriental, entre 1832-1855 no volvió a reiterar aquellos supuestos hallazgos. El propio Giberti, en sus investigaciones de campo por Uruguay jamás encontró un solo ejemplar de *Ilex Paraguariensis* en las localidades citadas por el botánico francés, que corresponden a la zona ribereña del Río Uruguay. Aunque ciertamente existe silvestre, pero en otras regiones del Uruguay no exploradas por Bonpland: "asperezas" y serranías bajas del departamento de Maldonado; Lavalleja; Rocha; Tacuarembó (cuchilla de Haedo y Gruta de los Helechos); Quebrada de los Cuervos en Treinta y Tres; Cerro Largo y posiblemente Rivera.

#### Bonpland y la comunidad médica montevideana

No se conoce que Bonpland haya ejercido su profesión de médico en Montevideo, pero sí de su estrecha vinculación con sus colegas.

#### Se ofrece a Bonpland una Cátedra por intermedio de Vilardebó.

Un dato poco conocido del vínculo de Bonpland con el Uruguay es ese ofrecimiento aunque frustrado. En la sesión del 3 de junio de 1834 del Consejo de Higiene Pública, un organismo creado por

decreto del Gobierno Provisorio para ordenar lo referente a la salud y control de la actividad de médicos y boticarios, llegó una nota del gobierno advirtiendo la presencia de Bonpland en Buenos Aires. En la nota se proponía -nada menos- invitarlo "a la residencia eventual de aquél sabio en este País". Pero dejaba a consideración del Consejo, las condiciones y estímulos a dicha residencia.

El Consejo decidió como aliciente ofrecerle "regentear una Cátedra de Botánica y Agricultura". ¿Dónde funcionaría tal cátedra? La Universidad no había sido aún creada y un aula como la ofrecida sólo era posible en el instituto impulsado por el presbítero Larrañaga, a la sazón senador de la república, como una universidad embrionaria, la Casa de Estudios Generales (ley del 11 de junio de 1833). Tal vez la invitación partió del propio Larrañaga.

El médico Teodoro Miguel Vilardebó (Montevideo, 1803-1857), recién retornado desde París con flamante título, miembro del Consejo, fue el encargado de redactar y enviar la misiva a Bonpland con esa invitación y su propuesta de la Cátedra y otros adelantos. Vilardebó expresó que "se hallaba en correspondencia con él". El intercambio epistolar entre Bonpland y Vilardebó permanece inédito aunque ubicado, así como la respuesta del naturalista que, de haber ocurrido es obvio, no prosperó.

#### Bonpland y la Sociedad de Medicina Montevideana

Aimé Bonpland, médico, era esperable que durante su permanencia en Montevideo haya establecido contacto con los médicos y boticarios de la ciudad y mantenido relaciones epistolares. En el "Archivo Bonpland" del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires se conservan varias cartas entre Bonpland y Teodoro Miguel Vilardebó entre 1833 y 1841, Bonpland con los farmacéuticos Augusto Las Cazes de Montevideo de 1854 y Charles

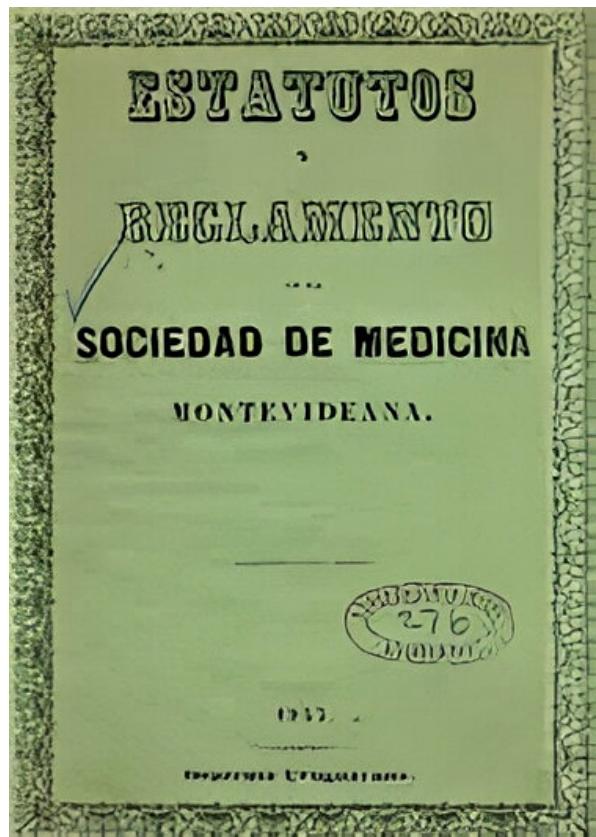


Figura 9. Estatutos y Reglamento de la Sociedad de Medicina Montevideana (1853).

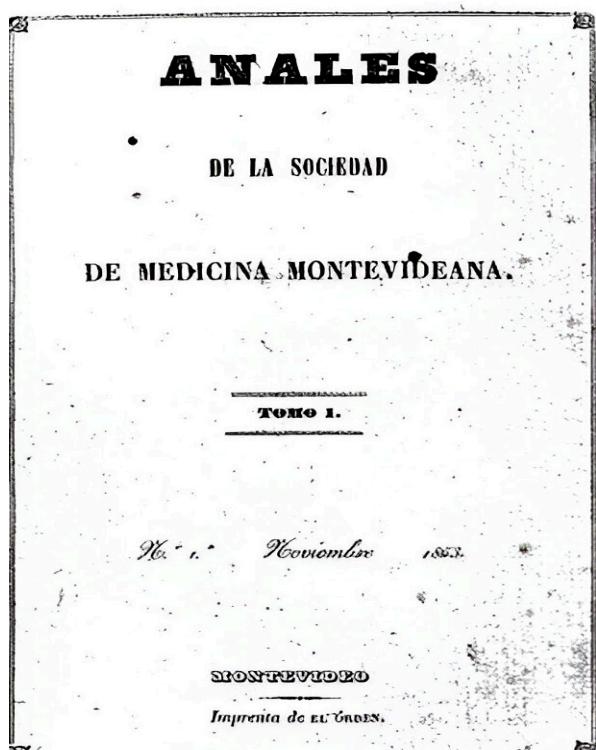


Figura 10. Anales de la Sociedad de Medicina Montevideana, tomo I, 1853.

Legar, de Paysandú, en 1841 y 1850 y Constantin Thiballier, de 1854. Todas ellas inéditas.

En Montevideo se fundó la primera sociedad científica y académica del Río de la Plata que agrupó médicos y boticarios: la *Sociedad de Medicina Montevideana*. Instalada el 19 de noviembre de 1852 se disolverá en 1856. Redactó y publicó sus estatutos y reglamento de funcionamiento (figura 9).

Tuvo su revista, los *Anales* de los cuales se conocen 11 números editados en Montevideo entre 1853 y 1856 (figura 10).

Desde el número 4 (julio de 1854) también se editó en la revista *El Plata Científico y Literario*, en Buenos Aires. Un sumario del contenido de cada uno de ellos ha sido publicado por Fernando Mañé Garzón y Sandra Burgues. Las comunicaciones de los casos clínicos, informes epidemiológicos y novedades climatológicas presentados a la Sociedad, han sido reseñadas por Mañé Garzón.

Aimé Bonpland fue miembro y como tal consta en la lista de la Sociedad presidida por el doctor Fermín Ferreira. Su diploma con la fecha 10 de diciembre de 1853 lo acreditó como *Miembro Correspondiente Honorario*. Este diploma fue consignado por su biógrafo Henri Cordier cuando examinó en Buenos Aires el conjunto de documentos que la familia de Bonpland -viviendo en Corrientes- había donado al Museo de Farmacobotánica de la Universidad bonaerense (en el Catálogo del museo no figura este diploma). Así describe Cordier ese diploma que tuvo bajo sus ojos en el conjunto documental:

*"3- Diplôme de Membre Correspondant honoraire de la Sociedad de Medicina Montevideana, Estado / Oriental de Uruguay, Montevideo, 10 décembre 1853".*

Cuando la designación, Bonpland estaba en Montevideo según lo afirma su biógrafo Adolphe Brunel (*"se trouvait alors parmi nous à Montevideo"*). Brunel, cirujano del navío francés "La Perle" se encontró con Bonpland por primera vez en 1840 durante el bloqueo naval a Buenos Aires.

Retirado del servicio y casado en Montevideo, documentó sobre el Bonpland de los últimos años, desde 1853 a 1856.

Su presencia en Montevideo en diciembre de 1853 también surge del informe del Cónsul General de Francia, Martin Maillefer del 4 de enero de 1854, que dice (traducido):

*"P.S. El célebre Sr. Bonpland está aquí desde hace algunas semanas. Es el más vigoroso y el más amable octogenario del nuevo Mundo. Espera volver a ver el antiguo; pero tiene todavía tantos árboles que plantar en sus estancias de Corrientes y de San Borja, que no estará pronto hasta la edad de los 90 o 100 años".*

Finalmente, leemos en el trabajo de Cédric Cerruti, en ocasión de un viaje de Bonpland a Montevideo:

*"... Il part le 8 mai 1853 de São Borja et revient le 25 mars 1854 à Santa Ana, résidant plusieurs mois à Montevideo puis quatre jours à Buenos Aires avant de reprendre le chemin de Corrientes".*

Bonpland agradeció por carta el nombramiento como miembro y el diploma remitido.

El historiador Padre Guillermo Furlong (SJ) nos ha dejado una bella imagen de la estadía de Bonpland en Montevideo: *"Mientras estuvo nuestro sabio en Montevideo, la señora Luisa Sigaud de Bonpland frecuentaba los salones y exhibía sus habilidades musicales, y se conserva aún un vals compuesto por ella y dedicado a la excelentísima señora doña Bernardina [Fragoso] de Fructuoso Rivera, pero el esposo de aquella dama trepaba al Cerro, curioseaba por los campos del Buceo y llegaba hasta Manga y San José, en busca de novedades científicas".*

Existe mucha documentación de Bonpland inédita en la Argentina. La historia de la donación de sus manuscritos al Museo de Farmacobotánica de Buenos Aires conservados por su familia es por demás interesante pero excede el propósito de esta comunicación.

A parte del nombramiento de Bonpland como miembro de la Sociedad de Medicina Montevideana, hay constancia de una fugaz intervención en las reuniones académicas. En el número 3 de los *Anales* (año 1854) fue citado su nombre vinculado a una contribución sobre plantas medicinales, aunque no el texto de la misma. Es probable que esa contribución haya sido hecha en fecha cercana a la entrega del diploma.

### Bonpland y los farmacéuticos

Bonpland fue un asiduo concurrente al comercio de su coterráneo, el profesor de farmacia Augusto Las Cazes (Burdeos, 1816-Montevideo, 1888). Su local estaba en la calle Sarandí al 164 (actual Nº 429) y era habitual encontrar reunidos allí a naturalistas vocacionales, como el médico Teodoro Miguel Vilardebó, al naturalista francés y licenciado en derecho Ernest Gibert, al diplomático y periodista Arsène Isabelle; también a los médicos Adolphe Brunel y Víctor Martin de Moussy. Mario Isola, que practicaba química con Las Cazes, luego sería profesor de farmacia. Varios de entre ellos hablaban francés y también se podía leer el semanario parisino *Correo de Ultramar*, cuya revista literaria ilustrada contenía novedades de todo tipo, incluyendo los avances científicos. Es natural que cuando Bonpland bajaba a Montevideo, confraternizara en la botica de Las Cazes con francófilos y naturalistas. Entre sus manuscritos conservados en París, guardó el ejemplar Nº 152 de la *Parte Literaria Ilustrada del Correo de Ultramar* año 1853 con datos sobre el hallazgo de la planta "Victoria Regia" y los botánicos relacionados con ella. Es el periódico cuya suscripción se hacía en la farmacia de Las Cazes.

Otro de los farmacéuticos y químicos en Montevideo con quien establecería vínculo fue con el francés Jules Antoine Lenoble (1814-1868). En el "Archivo Bonpland" del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, hay un ejemplar de su *<Cours de Chimie Élémentaire*

*Appliquée Aux Arts Fait A Montevideo dans le courant de l'année 1847*, fue el primer texto de química impreso en la República. Llevó el pie de imprenta Montevideo 1848 y fue impreso en la Imprenta Uruguaya, calle de Buenos Aires, Nº 205. Lenoble tenía botica en la calle del 25 de Mayo (pasó a la calle de Sarandí a partir de 1843).

Y con Constantin François Joseph De Thiballier (Favières, Lorraine 1820-1898), del cual se conserva misiva desde Montevideo en 1854. Constantin Thiballier preparó en su farmacia el anestésico general cloroformo que empleó por vez primera en Montevideo en 1848, el cirujano oriental Fermín Ferreira secundado por Bartolomé Odicciini y Henrique Muñoz.

Fuera de Montevideo, Bonpland se relacionó con Charles Legar (Arrás, Francia, 1784-Paysandú, 1872) que regenteaba botica en Paysandú en 1835, la más prestigiosa de la ciudad. Aplicado a los estudios botánicos, Legar clasificó de acuerdo al sistema binario de Linneo la flora medicinal regional asociándole el nombre indígena o criollo del ejemplar colectado. Formó así un voluminoso manuscrito, perdido luego del fallecimiento de su nieto, el químico Mario Legar que había quedado a cargo del archivo farmacéutico de su abuelo. Es probable que la afición botánica de Charles Legar haya sido el acicate para el intercambio epistolar con Bonpland.

#### Bonpland, José Artigas y su retrato en Uruguay

En 1879, en Montevideo, comenzó la edición de una colección de biografías de personas relevantes del Uruguay. Su autor, el memorialista e historiador Isidoro de María (Montevideo, 1815-1906) la tituló "Rasgos Biográficos de Hombres Notables de la República Oriental del Uruguay". Compuesta de cuatro tomos la finalizó -tras varias reediciones de los anteriores volúmenes- en 1886. En 1939, la reeditó con una biografía del autor y notas bibliográficas, el historiador (luego

director del Museo Histórico Nacional) Juan E. Pivel Devoto (figura 11).

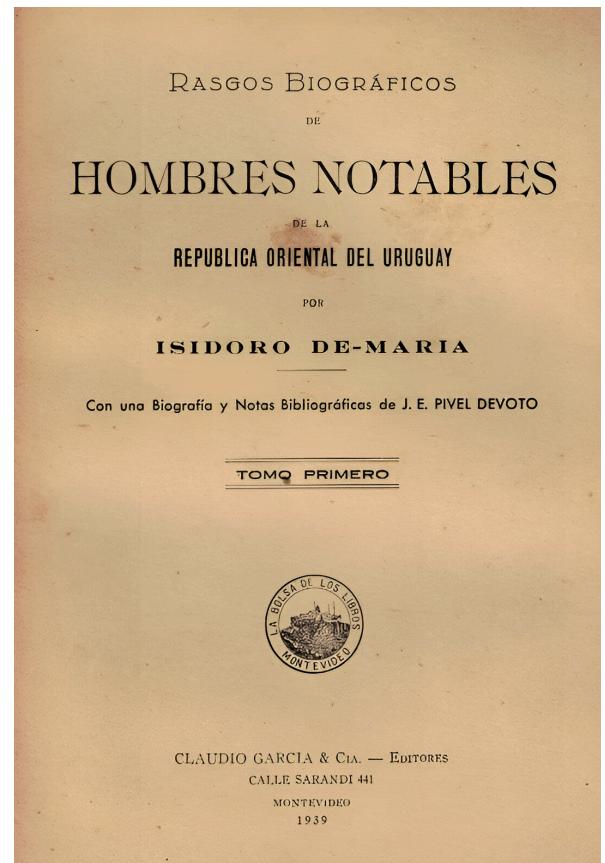


Figura 11. Rasgos biográficos de hombres notables de la República Oriental del Uruguay, por Isidoro de María, 2<sup>a</sup> edición, Montevideo, 1939.

La obra se inició con la biografía del "General Don José Gervasio Artigas". En el capítulo VIII, página 61, De María estampó la siguiente noticia (figura 12): "Por ese tiempo, el sabio Bonpland visitó en su humilde mansión, poniendo en sus manos un ejemplar de la Constitución Política de la República". Y anotó al pie de página, la fuente de esa noticia: "Referencias del señor Bonpland a don Salvador Giménez". De María y Salvador Ximénez convivieron en la ciudad entrerriana de Gualeguaychú. Y finalmente en la misma página completó el párrafo, "**Bonpland bosquejó su retrato. Vestido con el pobre traje que usaba, y el báculo de que se servía para andar en su vejez. A él se debe la copia que conocemos, siquiera para conservar la imagen del precursor de la nacionalidad Oriental, tal como era en los últimos años de su trabajada y misera existencia.**"

El 2 de abril de 1849 el Comandante Militar de Gualeguaychú, Don Rosendo María Fraga, escribió al gobernador de Entre Ríos Justo José de Urquiza dándole cuenta que "ha llegado a ésta para establecerse por un tiempo con su familia, Don Salvador Ximénez. Que este sujeto estaba acreditado como Cónsul de Roma en el Estado Oriental y que por ello le ha prestado la atención". Será en Gualeguaychú: escultor, maestro de bellas artes y marmolero. Isidoro de María vivió en Gualeguaychú. Con el patrocinio del gobernador Urquiza fundó el bisemanario "El progreso de Entre Ríos" apenas arribado a la ciudad, el 1º de marzo de 1849. Fue cónsul del Uruguay entre 1850 y 1858. Es posible que De María se haya contactado con Salvador Ximénez, y éste podría haberle relatado la anécdota de Bonpland, tomada de algunos de los viajes que el naturalista hacía de Montevideo a Corrientes.

De María no dio fecha del encuentro Bonpland-Artigas pero por el decurso de la crónica, **habría sido previo al traslado del general a Asunción**, es decir estando aún en Curuguaty, villa de San Isidro. Las referencias que se dan más adelante estarían avalando el relato del memorialista De María.

Es conocido que tanto Artigas como Bonpland fueron recluidos en fechas próximas y por orden de José Gaspar Rodríguez de Francia (1757-1840) en el interior del Paraguay.

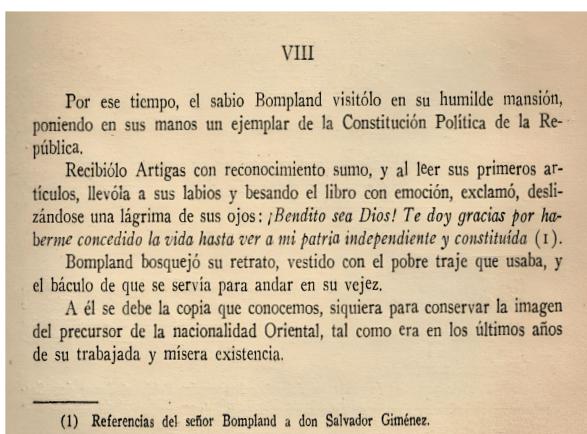


Figura 12. Versión de Isidoro de María sobre visita de Bonpland a José Artigas (fecha probable 1831).

José Artigas pasó inicialmente a residir a 75 leguas de Asunción, a la Villa de San Isidro, Curuguaty, según oficio de Rodríguez de Francia, máxima autoridad paraguaya (designado Dictador Supremo) fechada el 25 de diciembre de 1820. El general tenía entonces 56 años. Vivirá allí 25 años.

Bonpland -en tanto- fue secuestrado en Paraguay por orden de Rodríguez de Francia luego de su detención el 8 de diciembre de 1821 en Misiones. Confinado inicialmente en Itapúa, territorio paraguayo, fue trasladado a la colonia conocida como *el Cerrito de los Porteños*, entre Santa María de Fe y Santa Rosa, donde permaneció el resto de su pena de prisión unos nueve años.

Se expidió orden de liberación por el *Supremo* el 10 de mayo de 1829 debiendo trasladarse de inmediato a Itapúa, donde permaneció a la espera del pasaporte. Cuando se enteró Gaspar Rodríguez de Francia que Bonpland había abandonado todas sus pertenencias y su ganado por lo intespestivo de la orden -que lógicamente reclamaba- mandó contraorden para **devolverlo al Cerrito**, levantar sus cosas, recoger el ganado y sin apuro, pasar a Itapúa y atravesar la frontera paraguaya. La orden fue tajante: "*Asunción y Diciembre 31 de 1830: Puede el francés pasar sus bueyes e irse cuando quiera – Francia*". Oficio de José Gaspar Rodríguez de Francia al Comandante Militar de Santa María, 31 de diciembre de 1830.

El hecho es que -inexplicablemente- permaneció allí hasta que Rodríguez de Francia se dignó extenderle el indispensable pasaporte, y así liberado, cruzó el río Paraná el 2 de febrero de 1831 y llegó a San Borja -antigua reducción guaranítica- el 15 de febrero. **Entre el 10 de mayo de 1829 (orden de liberación) y el 2 de febrero de 1831 (liberación efectiva), transcurrió 1 año y 9 meses.** Bonpland había permanecido sin ser liberado en Itapúa. Y este lapso pudo ser suficiente para viajar -seguramente autorizado por la comandancia- a los yerbales de Curuguaty donde pudo haber conocido fortuitamente al general José Artigas.

En febrero de 1831 -no consta la fecha exacta, tampoco la fuente, pero coincide con la liberación de Bonpland- el comandante de la Villa de San Isidro de Curuguaty, Juan Manuel Gauto informó a Rodríguez de Francia “la llegada de un médico francés llamado Amado Bonplan (sic) que visitó lo de Artigas. Recorriendo después los yerbales hacia Curuguatí (sic), yéndose hace días hacia Villa Rica para volver a Itapúa”. El texto denota que fue redactado muchos días después de la llegada de Bonpland, pues terminó “yéndose hace días hacia Villa Rica...”. Esta noticia se encontraba en el Archivo Nacional de Asunción explorado por el médico uruguayo Eduardo B. Gómez durante su misión diplomática en Paraguay, como lo cita en su inédito ensayo. Repárese en que Bonpland se habría desplazado de Itapúa a Curuguaty y de allí nuevamente a Itapúa.

Isidoro de María, a partir del relato de Salvador Ximénez vinculó naturalmente el encuentro Bonpland-Artigas, con el dibujo del general. Éste tenía por entonces 66 años cumplidos, lo que no parece ajustado al aspecto tan enjuto y envejecido con que luce en el único dibujo que de él contamos. Isidoro de María no conocía la obra del sospechado autor, el médico francés Alfredo Demersay.

Fue el historiador, bibliófilo y coleccionista de imágenes uruguayo José María Fernández Saldaña (Salto, 1879 - Montevideo, 1961) quien descartó tal autoría (figura 13). Señaló en el suplemento dominical del periódico montevideano *El Día* que el autor era el médico y naturalista francés Alfredo Demersay (1815-1891). Habría dibujado a Artigas entre fines de 1846 y comienzos de 1847 durante su viaje al Paraguay. El general tendría entre 82 y 83 años (pues murió en 1850 con 86 años) y vivía en Ibiray, próximo a Asunción. Fernández Saldaña calificó la autoría de Bonpland sostenida por Isidoro de María como una “arbitraria especie”, descartando un contacto personal Bonpland-Artigas mediando 80 leguas selváticas entre Santa María de Fe y Curuguaty. Como prueba sostenía el atlas de la obra de Demersay con el retrato del general tomado “del natural” (figura 14).



Figura 13. José María Fernández Saldaña (1879-1961).



Figura 14. Retrato de José Artigas y José Gaspar Rodríguez de Francia, atribuido a Alfredo Demersay, c. 1846-47 (Museo Histórico Nacional, Montevideo).

Siguió a esa publicación una polémica periodística que está fuera de los límites de esta comunicación. Fernández Saldaña tampoco parece haber conocido la posible visita de Bonpland a Curuguaty (una zona conocida por sus extensos yerbales, el más que probable interés del naturalista en trasladarse a esa zona, no para conocer

a Artigas) antes de ser liberado de su reclusión. Pero atribuirle la autoría del retrato del general es imposible de sostener frente a la obra publicada por Demersay y sus comentarios agregados a la misma. Además es conocida la imprecisión del memorialista Isidoro de María. Lo que desperta dudas es que Bonpland se haya hecho de un ejemplar de la Constitución del Uruguay editado en 1829 y jurada en 1830 para obsequiarla a Artigas.

Hasta hoy el único retrato de Artigas conocido y tomado del natural en su vejez (octogenario) en el Paraguay enfrentado en la misma lámina al de Gaspar Rodríguez de Francia (basado éste en las facciones de su hermana Petrona pues había muerto en 1840) es el atribuido al médico Alfred Demersay quien pasó varios días en su chacra de San Borja documentándose sobre el naturalista Bonpland. Es una litografía de C. Sauvageot sobre papel de 41,5 x 25 cm publicada en el Atlas que acompañó a su libro “*Histoire physique, économique et politique du Paraguay et des Établissements des Jésuites*”, París, Librería Hachette, entre 1860 y 1864. Fue después de la muerte de Rodríguez de Francia (1840) que se autorizó a Artigas afincarse en los alrededores de Asunción. “Allí fue que lo encontramos -dice Demersay- viviendo de las limosnas del presidente López alojado en una de sus casas en Ibiray; todavía erguido y vigoroso a pesar de su avanzada edad”. “Ver en el Atlas el retrato dibujado del natural de ese jefe de partisans, cuyas cruidades han tornado célebre...”

*En sus referencias al general Artigas, Demersay lo califica de “jefe de salteadores de la más formidable especie” y que “después de asolar la Banda Oriental y de atacar Buenos Aires, lanzó sus horadas devastadoras a las Misiones de Entre Ríos y a la provincia de Corrientes”.*

Demersay, médico y naturalista había llegado al Paraguay en 1844 en misión científica oficial que duraría tres años.

Hasta 1923, pese a conocerse la litografía basada en el retrato de Demersay, se sostenía todavía a Bonpland como el autor. Telmo Manacorda, director

del Museo Histórico Nacional de Montevideo, reclamó al ministro de Instrucción Pública Pablo Blanco Acevedo, declarar un “retrato oficial” del héroe una vez por todas para terminar con la incertidumbre. Obtuvo una respuesta negativa del Consejo Nacional de Administración, y por decreto del 4 de octubre de 1923 las imágenes en escuelas y dependencias oficiales debían “reproducir los hechos por Bonpland, Blanes, etc.”

La multiplicidad de imágenes de José Artigas en papel, monumentos, billetes de curso legal, monedas, medallas, cristales, estampillas y todo soporte que se nos ocurra, traduce una falta de un “Artigas oficial”. Pero el retrato atribuido a Demersay -no por Bonpland- sigue siendo la única imagen del general; todas las demás son ficciones. Incluso la litografía inserta en el atlas de Demersay no es de su propia mano, sino del litógrafo, muchas veces mejor artista que el dibujante original. De Bonpland nos queda en cambio una lacónica visión de lo que restaba de la villa artiguista de 1815 llamada *Purificación*. La villa estaba en el hoy departamento de Paysandú, en ubicación imprecisa pero vinculada al *Paso del Hervidero* del río Uruguay, donde desagua el arroyo del mismo nombre. Allí el río se estrecha de tal manera entre una y otra orilla, que las aguas se arremolinan y bullen (las hemos visto “hervir” literalmente) sobre las irregularidades y asperezas de tosca y piedra, por lo que en las bajantes se hace peligrosa o imposible la navegación. En octubre de 1832, viajando Bonpland de Buenos Aires a San Borja por el río Uruguay, pasó por el lugar y dejó sus impresiones ante la visión de lo que subsistía: “es propio de un español que tuvo poder y tiempo, el no haber terminado ese pequeño edificio y no haber alojado a sus oficiales y tropa de manera conveniente”.

## CONCLUSIONES

Poco es verdad lo que se conoce del médico y naturalista Bonpland en su vinculación con Uruguay. No obstante, está demostrado que estuvo en reiteradas ocasiones en Montevideo, por semanas o meses, y se relacionó con muchas personas en la ciudad, connacionales, médicos, boticarios y



políticos. Desde aquel primer contacto epistolar con el presbítero Larrañaga en 1818 hasta casi la fecha de su muerte en 1858, nuestra ciudad fue también la suya en múltiples retornos y se le vio transitar por sus calles, humildemente arropado, con su mal hablado español, gestionando la pensión que le decretara Napoleón Bonaparte, siempre atento al hallazgo de una nueva hierba o de un espécimen no conocido. En total soledad, llenando cuartillas de abigarrada grafía con sus descripciones taxonómicas, para el progreso de la ciencia. Destruido, perdido su archivo. Anhelando siempre un retorno a la patria que sabía no iba a lograr.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El autor no reporta ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios del autor y/o la institución a la que representa.

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mañé Garzón F. Historia de la ciencia en el Uruguay. Montevideo : Universidad de la República, Departamento de Publicaciones, 2005. Tomo III, cap. XXX, "Aimé Bonpland (1773-1858)". p. 345.
- (2) Contreras Roqué JR, Giacchino A, Gasparri B, Davies YE. Ensayos sobre Aimé Bonpland (1773-1858). Buenos Aires : Fundación de Historia Natural Félix de Azara, Universidad Maimónides, Museo Argentino de Ciencias Naturales Bernardino Rivadavia, 2020.  
Disponible en: <https://www.fundacionazara.org.ar/img/libros/Bonpland.pdf> [Consulta 20/03/2022].

(3) Castellanos A. Bonpland en los países del Plata. Rev. Acad. Colomb. Ciencias 1963; XII(45):57.  
Disponible en: <https://raccefyn.co/index.php/raccefyn/issue/view/87> [Consulta 14/03/2022].

(4) Pellegrini CE. Aimé Bonpland. Dibujo a lápiz y aguatinta; papel, 37 x 27 cm. Exposición de Retratos Paisajes y otros grabado 28 de julio 1800 a 1900, Buenos Aires, s/f.

(5) Ferrari RA. Los daguerrotipos de Aimé Bonpland. 8vo. Congreso Historia de la Fotografía en Argentina, noviembre 2003. Buenos Aires : CEP, 2006.  
Disponible en: [https://www.academia.edu/44608993/LOS\\_DAGUERROTIPOS\\_DE\\_AIMÉ\\_BONPLAND](https://www.academia.edu/44608993/LOS_DAGUERROTIPOS_DE_AIMÉ_BONPLAND) [Consulta 20/04/2022].

(6) De Asúa M. Bonpland Médecin.  
En: Guy Martinière y Thierry Lalande (eds.). Aimé Bonpland, un naturaliste rochelais aux Amériques (1773-1858). De l'orchidée à la yerba mate. Paris : Rivage des Xantons, 2010, p. 215-224.  
Disponible en: [http://historiapolitica.com/datos/biblioteca/cienciaXIX\\_de%20asua.pdf](http://historiapolitica.com/datos/biblioteca/cienciaXIX_de%20asua.pdf) [Consulta 14/03/2022].

(7) Cerruti C. L'américanisme en construction: une pré-histoire de la discipline d'après l'expérience du naturaliste Aymé Bonpland (1773-1858). Histoire. Université de La Rochelle 2012. 989 p. [Tesis en Internet]. Français. NNT : 2012LAROF043. Disponible en: <https://theses.hal.science/tel-00921277/file/2012Cerruti33829.pdf> [Consulta 18/05/2022].

(8) Islas A. Prólogo al Diario de Historia Natural 1813-1824 de Dámaso Antonio Larrañaga. Montevideo : Biblioteca Artigas, Colección de Clásicos Uruguayos 2017. Volumen fuera de serie II, p. I-VII.

(9) Larrañaga DA. Correspondencia (1818-1820). En: Escritos de Don Dámaso Antonio Larrañaga. Montevideo : Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay, Edición Nacional, 1924. Tomo III, p. 257-279.

(10) Monreal S. Larrañaga, ciencia, cultura y educación. El origen de un linaje de fundadores y reformadores. Conferencia. Páginas de Educación 2022; 15(1):112-127.

<https://doi.org/10.22235/pe.v15i1.2909>

(11) Masini R. Memoria sobre el establecimiento, destrucción y obstáculos para la restauración de la Biblioteca Pública de la Ciudad de Montevideo. En: Mariano Ferreira, Reseña Histórica de la Biblioteca y Museo Nacional.

Montevideo : Imprenta El Siglo Ilustrado, 1920, p. 10.  
Disponible en: <https://anaforas.fic.edu.uy/jspui/handle/123456789/56839> [Consulta 14/03/2022].

(12) Klappenbach MA. Larrañaga y el viejo museo. Montevideo : Museo Nacional de Historia Natural y Antropología, 2004. Publicación Extra Nº 53, p. 21-22.

(13) Castellanos AR. La biblioteca científica del Padre Larrañaga. Rev Hist Montevideo 1949; 16(46-48):615-620.

(14) Strasbourg FG. Levrault, Editeur. Dictionnaire des Sciences Naturelles, dans lequel on traite méthodiquement des différens êtres de la nature, considérés soit en eux-mêmes, d'après l'état actuel de nos connaissances, soit relativement à l'utilité qu'en peuvent retirer la médecine, l'agriculture, le commerce et les arts. Tome Premier. Paris : Le Normant 1816 [1º, 2º, 3º, 4º]-1817 [5º].

(15) Desfontaines M. Tableau De l'École de Botanique Du Muséum d'Histoire Naturelle. Paris : Chez J. A. Brosson, 1804.

(16) Plumier C. Plantae americanae. Amsterdam : Jan Burman ed., 1755-1760, in-folio avec 262 planches.

(17) Beraud G, Mariño MP. Français de la Plata, pionniers à la recherche de nouvelles alternatives dans la conformation sociopolitique argentine, 2012.  
Disponible en: <https://shs.hal.science/halshs-00708326/document> [Consulta 14/05/2022].

(18) Hamy Théodore JE. Aimé Bonpland. Médecin et naturaliste explorateur de l'Amérique du Sud, sa vie, son œuvre, sa correspondance. Paris : Librairie Orientale & Américaine E. Guilmoto, ed., 1906, p. XLV.

(19) Castellanos AR. Contribución al estudio de las ideas del Pbro. Dámaso A. Larrañaga. Rev Hist Montevideo 1951; 17(49-50):39.

(20) Nouveau Dictionnaire d'Histoire Naturelle. Appliquée aux Arts, à l'Agriculture, à l'Économie rurale et domestique, à la Médecine, etc. Par una Société de Naturalistes et d'Agriculteurs. Paris : Chez Deterville, 1816. [1º]-1819 [36º].

(21) Giberti GC. La "Yerba Mate" (*Ilex Paraguariensis*, Aquifoliaceae) en tempranos escritos rioplatenses de Bonpland y su real distribución geográfica en Sudamérica austral. Bonplandia 2011; 20(2):203-212. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/e409/82b0eb1a2a68f0610d54d3e5bfaf62b1b5ba.pdf> [Consulta 22/03/2022].

(22) Mañé Garzón F. Primer Curso de Fisiología Experimental dictado por Claudio Bernard. Apuntes tomados por Teodoro M. Vilardebó - Vilardebó 1803-1857. Primer médico uruguayo. Montevideo, Academia Nacional de Medicina del Uruguay, 1989.

(23) Teodoro Miguel Vilardebó con Aimé Bonpland. Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 3, carpeta 6. Correspondencia Montevideo, 4 de octubre de 1833 (doc. 408, 2 fojas); 12 de diciembre de 1836 (doc. 404, 2 fojas); 6 de enero de 1837 (doc. 405, 1 foja); 19 de enero de 1839 (doc. 406, 2 fojas) y 29 de enero de 1841 (doc. 407, 3 fojas).

(24) Augusto Las Cazes con Aimé Bonpland. Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 5, carpeta 3, documento 656. Correspondencia Montevideo, 15 de marzo de 1854.

(25) Charles Legar con Aimé Bonpland. Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 8, carpeta 26, doc. 669, 2 fojas) Correspondencia Paysandú, 23 de febrero de 1841 y 1º de diciembre de 1850, documento 670, 1 foja).

(26) C. Thiballier con Aimé Bonpland. Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 5, carpeta 10, doc. 1124, 1 foja) Correspondencia Montevideo, 10 de julio de 1854.

(27) Estatutos y Reglamento de la Sociedad de Medicina Montevideana. Montevideo : Impresora Uruguaya, 1853.  
Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/book-viewer?PID=nlm:nlmuid-101222192-bk> [Consulta 16/04/2022].



(28) Mañé Garzón F. Los Anales de la Sociedad de Medicina Montevideana (1853-1856).

Sesiones de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina, Montevideo 1986; II: 219-224.

(29) Mañé Garzón F, Burgues Roca S. Publicaciones médicas uruguayas de los siglos XVIII y XIX. Montevideo : Universidad de la República, Facultad de Medicina, Oficina del Libro, 1996, p. 56-60.

(30) Plantas medicinales que se pueden obtener en el país, 1842. Archivo Bonpland del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 11, carpeta 7, doc. 1352, 1 foja.

(31) Actas de las Sesiones de la Sociedad Médica Montevideana. Sesión del 10 de enero de 1854. El Plata Científico y Literario. Buenos Aires : Imprenta de Mayo, 1854. Tomo I, p. 117.

(32) Schulkin Al. Historia de Paysandú. Diccionario biográfico. Buenos Aires : Editorial Van Roosen, 1958. Tomo II, p. 286-294.

(33) Cordier H. Mélanges Américains. Paris : Librairie des Cinq Parties du Monde, Jean Maisonneuve & Fils, Éditeurs, 1913. p. 242. Disponible en: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k65400898/f328.item.r=M%C3%A9lange%20Am%C3%A9ricains> [Consulta 16/04/2022].

(34) Brunel A. Biographie d'Aimé Bonpland. Compagnon de voyage et collaborateur d'Al. Humboldt. Troisième Édition. París : L. Guérin & Cie., Éditeurs, 1871. p. 113. Disponible en: <https://archive.org/details/mobot31753002822358> [Consulta 17/03/2023].

(35) Informes diplomáticos de los representantes de Francia en el Uruguay, 1854. Consulado General de Francia en Montevideo. Dirección Política N° 15. Informe del Consul General Martin Maillefer al Ministro de Relaciones Exteriores de Francia, Montevideo, enero 4 de 1854. Rev Hist 1952; XLVI (XVII), 51:428.

(36) Aimé Bonpland a la Sociedad Médica Montevideana (sic), 30 de diciembre de 1853. Acusa recibo de diploma. Archivo Bonpland del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 17, carpeta 7, documento 1989, folio 3.

(37) Furlong G (SJ). Nuevos datos sobre Bonpland en Buenos Aires (1818). An Univ Salvador 1969; 5:170. Disponible en: <https://racimo.usal.edu.ar/3780/1/11.pdf> [Consulta 17/04/2022].

(38) Anconatani LM, Riabis M, Wagner ML. Historia inédita y actualidad del archivo Bonpland en el Museo de Farmacobotánica Juan Aníbal Domínguez. Bonplandia 2020; 29(2):181-190. doi: 10.30972/bon.2924433. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/bon/article/view/4433/4235> [Consulta 18/03/2022].

(39) Paz EA, Bassagoda MJ. Historia de la botánica en el Uruguay. Dos grandes botánicos extranjeros afincados en el Uruguay. Ernest Gibert y Cornelius Osten. Ciencia & ambiente 2011; 42:121-146. Disponible en: <https://cienciaeambiente.com.br/shared-files/1941/?121-146.pdf> [Consulta 23/01/22].

(40) Grünwaldt Ramasso J. Historia de la química en el Uruguay (1830-1930). Rev Inst Hist Geogr Uruguay 1966; XXV:39-40, 132-133.

(41) Lourteig A. Aime Bonpland. Bonplandia 1977; 3(16):296-297. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/bon/article/view/2590> [Consulta 23/01/2022].

(42) Lenoble JA. Química elemental 1854. Archivo Bonpland del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 18, documento 2040, 51 fojas.

(43) Thiballier C. "Chloroformio". Archivo Bonpland del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 10, carpeta 5, documento 1292, 2 fojas.

(44) De María I. Rasgos Biográficos de Hombres Notables de la República Oriental del Uruguay. Con una biografía y notas bibliográficas de J. E. Pivel Devoto. Montevideo : Claudio García & Cía., Editores, 1939. Tomos 1º a 4º.

(45) Hammerly Dupuy D. Rasgos biográficos de Artigas en el Paraguay. En: Artigas. Estudios publicados en "El País" como homenaje al Jefe de los Orientales en el centenario de su muerte. 2ª ed. Montevideo : Ediciones de "El País", 1950, p. 252.

(46) Bonpland A. Voyage de Buenos Aires á São Borja, 13 de octubre 1832. Archivo Bonpland del Museo de Farmacobotánica "Juan A. Domínguez" de la Universidad de Buenos Aires, caja 13, carpeta 6, documento 1698, 11 fojas, folio 1.

(47) Visitantes y viajeros que llegaron a Gualeguaychú VIII. Salvador Ximenez; hombre múltiple. [Sitio Web]. Cuadernos de Gualeguaychú 1993; 19. Disponible en: <https://sites.google.com/site/gualepedia/acerca-de> [Consulta 16/05/2022].

(48) Castellanos A. Bonpland en los países del Plata. Rev Acad Colomb Ciencias Bogotá, Colombia 1963; XII(45):73-74. Disponible en: <https://raccefyn.co/index.php/raccefyn/issue/view/87> [Consulta 14/03/2022].

(49) Fernández Saldaña JM. Artigas nunca fue retratado por Bonpland. [Internet]. "El Día" suplemento dominical, Montevideo, 23 de mayo 1937. Anáforas 2 p. Disponible en: <https://anaforas.fic.edu.uy/jspui/handle/123456789/39654> [Consulta 19/03/2022].

(50) Uruguay. Museo Histórico Nacional. Un simple ciudadano: José Artigas. Montevideo : Mastergraf SRL, 2014. 332 p. Disponible en: [http://www.museohistorico.gub.uy/innovaportal/file/42285/1/un-simple-ciudadano-jose-artiga\\_comps.pdf](http://www.museohistorico.gub.uy/innovaportal/file/42285/1/un-simple-ciudadano-jose-artiga_comps.pdf) [Consulta 19/03/2022].

(51) Gómez Castellá EB. Transcripción de documentos del Archivo Nacional de Asunción. Ensayo inédito, p. 56. Cuadernos de Marcha, Montevideo 1990; 3ª época 5(54):53.

(52) Demersay A. Histoire Physique, Économique et Politique du Paraguay et des Établissements des Jésuites. Paris : Librairie de L. Hachette, vol 1 (1860) et 2 (1864). Atlas, 2ª reimpresión. Paris : Librairie de L. Hachette, 1865.

#### CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

(a) Concepción, diseño, adquisición de datos, análisis de resultados, redacción y aprobación de la versión final.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**



## La importancia de la evaluación de tecnologías sanitarias: estado del arte

**The importance of health technology assessment: state of the art.**

**A importância da avaliação da tecnologia em saúde: o estado da arte.**

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2023.42.1.8.e.801>

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

Camila Joaquina González<sup>b</sup>  <https://orcid.org/0009-0003-8232-3849>

Maite Inthamoussu<sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7384-3357>

- (a) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Departamento de Investigación y Docencia. Montevideo, Uruguay.
- Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Comisión de Evaluación de Tecnologías Médicas (C.E.T.M.). Montevideo, Uruguay.
- (b) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Departamento de Investigación y Docencia. Montevideo, Uruguay.
- (c) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Comisión de Evaluación de Tecnologías Médicas (C.E.T.M.). Montevideo, Uruguay.

### RESUMEN

En un contexto de atención médica en constante evolución, la evaluación de tecnologías sanitarias se ha vuelto esencial. Este proceso evalúa la efectividad, seguridad y costo-efectividad de las tecnologías médicas, desde medicamentos hasta dispositivos. La evaluación respalda decisiones clínicas informadas, reduciendo la variabilidad en la práctica y mejorando la atención al paciente. Además, desempeña un papel crucial en las políticas de salud al guiar la asignación eficiente de recursos y promover el acceso equitativo a las tecnologías sanitarias. Como conclusión se puede decir que la evaluación de tecnologías sanitarias es esencial para garantizar sistemas de salud sostenibles y una atención de calidad.

**PALABRAS CLAVE:** Control de la Tecnología Biomédica; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Tecnología Biomédica.

### ABSTRACT

In an ever-evolving healthcare environment, health technology assessment has become essential. This process evaluates the effectiveness, safety and cost-effectiveness of medical technologies, from drugs to devices. The assessment supports informed clinical decisions, reducing practice variability and improving patient care. It also plays a crucial role in health policy by guiding the efficient allocation of resources and promoting equitable access to health technologies. In conclusion, health technology assessment is essential to ensure sustainable health systems and quality care.

**KEYWORDS:** Biomedical Technology Control; Biomedical Technology Assessment; Biomedical Technology.

Recibido para evaluación: enero 2023

Aceptado para publicación: marzo 2023

Correspondencia: Avenida 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int. 1053.

E-mail de contacto: maite.intha.fer@gmail.com

### RESUMO

Em um contexto de saúde em constante evolução, a avaliação da tecnologia da saúde tornou-se essencial. Esse processo avalia a eficácia, a segurança e a relação custo-benefício das tecnologias médicas, de medicamentos a dispositivos. A avaliação apóia decisões clínicas fundamentadas, reduzindo a variabilidade na prática e melhorando o atendimento ao paciente. Ela também desempenha um papel fundamental na política de saúde, orientando a alocação eficiente de recursos e promovendo o acesso equitativo às tecnologias de saúde. Em conclusão, a avaliação da tecnologia em saúde é essencial para garantir sistemas de saúde sustentáveis e atendimento de qualidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Controle da Tecnologia Biomédica; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Tecnologia.

### INTRODUCCIÓN

En el mundo de la atención médica en constante evolución, el papel de la evaluación de tecnologías sanitarias ha adquirido una importancia cada vez mayor. La introducción de nuevas tecnologías ha representado en muchos casos beneficios significativos en la atención médica. Sin embargo, existen tecnologías para las cuales no se cuenta con adecuada evidencia o inclusive existe evidencia en contra de su uso. Con avances rápidos en medicamentos, dispositivos y terapias, es esencial contar con un proceso riguroso y objetivo para evaluar la efectividad, seguridad, eficiencia y valor de estas tecnologías. En este artículo, exploraremos el estado del arte de la evaluación de tecnologías sanitarias y su impacto en la toma de decisiones clínicas y políticas.

### Evaluación de tecnologías sanitarias: definición y alcance

La evaluación de tecnologías sanitarias se refiere al proceso de recopilación, análisis y síntesis de evidencia científica y económica para determinar la efectividad clínica, seguridad, impacto en la calidad de vida, aspectos éticos y costo-efectividad de una tecnología de salud. Esto incluye medicamentos, dispositivos médicos, procedimientos quirúrgicos, terapias y enfoques de atención (1).

### La evaluación de tecnologías sanitarias en la toma de decisiones clínicas

La evaluación de tecnologías sanitarias proporciona a los médicos y otros profesionales de la salud una base sólida de evidencia para tomar decisiones informadas sobre qué tecnologías utilizar en la atención clínica. La evaluación rigurosa de la evidencia científica ayuda a identificar las mejores opciones de tratamiento, reduciendo la variabilidad en la práctica clínica y mejorando la calidad de la atención al paciente. Además, ayuda a evitar el uso de tecnologías ineficaces o inseguras, protegiendo así la salud de los pacientes (2).

### La evaluación de tecnologías sanitarias en la toma de decisiones políticas

La evaluación de tecnologías sanitarias también desempeña un papel crucial en la toma de decisiones políticas relacionadas con la salud. Los responsables de la formulación de políticas utilizan la evidencia generada a través de la evaluación para decidir qué tecnologías deben incluirse en los sistemas de salud, cómo financiarlas y cómo priorizar los recursos limitados. Esto asegura que los recursos se asignen de manera eficiente y se promueva el acceso equitativo a las tecnologías sanitarias (3).



En los últimos años, la evaluación de tecnologías sanitarias ha evolucionado y se ha fortalecido. Se han establecido organismos nacionales e internacionales especializados en la evaluación, como agencias gubernamentales, institutos de investigación y organizaciones sin fines de lucro. Estos organismos utilizan métodos estandarizados y transparentes para evaluar las tecnologías, asegurando la objetividad y la calidad de los resultados (4).

Además, la evaluación de tecnologías sanitarias ahora se basa en una amplia gama de datos, incluyendo ensayos clínicos, estudios de vida real, datos epidemiológicos y análisis de costo-efectividad. También se ha reconocido la importancia de considerar los valores y preferencias de los pacientes en el proceso de evaluación, asegurando una atención centrada en el paciente (5).

## CONCLUSIONES

La evaluación de tecnologías sanitarias desempeña un papel fundamental en la toma de decisiones clínicas y políticas en el campo de la salud. Proporciona una base sólida de evidencia científica y económica para guiar la selección de tecnologías y asegurar su efectividad, seguridad y valor. Con un enfoque en la calidad de la atención y la asignación eficiente de recursos, la evaluación de tecnologías sanitarias contribuye a mejorar los resultados clínicos, proteger la salud de los pacientes y promover sistemas de salud sostenibles.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

## REFERENCIAS

- (1) Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, *et al.* Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24(3):244-258; discussion 362-8.  
doi: 10.1017/S0266462308080343.
- (2) World Health Organization. Health technology assessment of medical devices. Switzerland : WHO, 2011. 44 p. Available from:  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44564/9789241501361-eng.pdf> [Consulted 10/12/2022]
- (3) Garrison LP Jr, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, *et al.* Performance-Based Risk-Sharing Arrangements-Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Health* 2013; 16(5):703-719.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.011>
- (4) Baltussen R, Jansen MPM, Bijlmakers L, Grutters J, Kluytmans A, Reuzel RP, *et al.* Value Assessment Frameworks for HTA Agencies: The Organization of Evidence-Informed Deliberative Processes. *Value Health* 2017 Feb; 20(2):256-260.  
doi: 10.1016/j.jval.2016.11.019.  
PMID: 28237205.
- (5) Bridges JF, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, *et al.* Conjoint analysis applications in health--a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health* 2011 Jun; 14(4):403-13.  
doi: 10.1016/j.jval.2010.11.013.

## CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción y redacción.
- (b) Adquisición de datos, análisis de datos y aprobación de la versión final.
- (c) Redacción, adquisición de datos y análisis de datos.

**NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.**



# Normas de Publicación

## Publication Rules

## Normas de Publicação

### SOBRE LA REVISTA

La Revista Salud Militar es la publicación científica oficial de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas de Uruguay. Publica trabajos originales e inéditos referentes a temas en el ámbito de las ciencias médicas y de la salud en general, dirigida a todos los profesionales de la salud.

Los trabajos son evaluados 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; editada en formato papel desde 1998 a 2019 y en formato electrónico exclusivamente a partir del año 2020, con una frecuencia semestral: publicamos 1 volumen anual que consta de 2 números, el número 1 en junio y el número 2 en diciembre.

A partir del volumen 41, número 1 de 2022 adoptamos la modalidad de publicación continua, con un número (1) de enero a junio y con un número (2) de julio a diciembre.

La revista está indexada en Latindex, en Bibliografía Latinoamericana en revistas de investigación científica y social (BIBLAT), Actualidad Iberoamericana (Índice Internacional de Revistas), en el Directory of Research Journals Indexing (DRJI), Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed) y color ROMEO Azul según AURA. Evaluada por la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR). Registrada en Biblioteca Nacional Uruguay, ISSN internacional, ROAD, Crossref, ROR y en DOI con el prefijo 10.35954.

**Identificadores Persistentes:** asignamos DOI, ORCID y ROR a todos nuestros trabajos.

#### Publicación libre de costo

Nuestra revista no tiene ningún tipo de cargos para los autores, esto es, no hay costos por envío de artículos para evaluar, ni por procesamiento de artículos, ni por suscripción, ni cualquier otro tipo de costo.

#### Recepción de originales abierta todo el año.

#### Responsabilidad del contenido

El contenido de todos los artículos, opiniones o declaraciones expresadas en la Revista, reflejan los puntos de vista de los autores, son de responsabilidad exclusiva de los mismos y no representan la opinión oficial del Comité Editorial ni de la Dirección Nacional de Sanidad, a menos que se lo señale expresamente.

#### Sobre los derechos de autor/a

El autor no recibirá compensación monetaria ni regalías por la publicación de su trabajo en Salud Militar.

Los autores podrán adoptar otros acuerdos de licencia no exclusiva de distribución de la versión de la obra publicada (por ejemplo: depositarla en un repositorio o publicarla en un volumen monográfico) siempre que se indique la publicación inicial en Salud Militar.

Se permite y recomienda a los autores difundir su obra a través de internet (por ejemplo en archivos o repositorios institucionales, así como también en sus redes sociales).

#### Erratas y retractaciones

Los errores honestos forman parte de la ciencia y la publicación y requieren la publicación de una corrección cuando se detectan. Las correccio-

nes son necesarias para los errores de hecho. Las cuestiones de debate se tratan mejor como cartas al editor, como correspondencia impresa o electrónica, o como mensajes en un foro en línea patrocinado por la revista. Las actualizaciones de publicaciones anteriores (por ejemplo, una revisión sistemática actualizada o una guía clínica) se consideran una nueva publicación y no una versión de un artículo previamente publicado. En caso de publicar erratas o retractaciones nos guiamos por las recomendaciones del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). También lo hacemos mediante la Sección Cartas al editor.

#### Uso de protocolos de interoperabilidad

La revista utiliza el protocolo OAI-PMH (Open Archives Initiative – Protocol for Metadata Harvesting) para el intercambio de metadatos en Internet. Dirección OAI-PMH: <http://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/oai>. Los metadatos utilizados están codificados en Dublin Core.

#### Política de preservación

**Public PKP Preservation Network (PKP PN)** cuida y preserva digitalmente los contenidos de Salud Militar.

**Keepers lleva a cabo un programa de archivo a largo plazo de Salud Militar y puede informar sobre los materiales archivados utilizando el ISSN 1688-0633.**

La revista para garantizar la disponibilidad de su contenido en acceso abierto a lo largo del tiempo, realiza los siguientes procedimientos:

- 1) Periódicamente se realizan respaldos del software (Open Journal System) y de su contenido en los servidores del servicio contratado por la institución en: <http://www.dmasb.com/>
- 2) La revista utiliza un DOI en cada artículo subido para la identificación y localización inequívoca del documento.
- 3) Los artículos se depositan en formato pdf y html, ambos formatos de uso amplio.

4) Respaldamos los archivos definitivos en disco duro externo.

La publicación de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas ha ido cambiando su título a través del paso del tiempo en su formato impreso.

Primero se llamó REVISTA DEL SERVICIO DE SANIDAD MILITAR que publicó 7 números desde 1950 a 1952.

Retoma en 1973 a julio de 1989 con el nombre REVISTA DEL SERVICIO DE SANIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS.

A partir del volumen 12, número 2 de diciembre de 1989 y hasta el año 1997 publica con el título REVISTA DEL SERVICIO DE SANIDAD DE LAS FUERZAS ARMADAS URUGUAY número de ISSN 0378-2379.

En 1998 pasa a llamarse Salud Militar, pero continúa publicando con el ISSN 0378-2379.

Es en 2004 con el volumen 26 que publica con el ISSN 1510-8023 y en 2018 ISSN en línea: 1688-0633.

#### Directrices para autores

La Revista Salud Militar publica trabajos originales e inéditos referentes a temas en el ámbito de las ciencias médicas y de la salud en general, dirigida a todos los profesionales de la salud.

Secciones: Editorial, Homenaje, Artículos Originales, Revisiones, Casos Clínicos, Misiones de Paz, Historia de la Medicina, Jurisprudencia Médica, Poster e Información, Cartas al Editor.

Los artículos enviados no deberán haberse postulado a otras publicaciones científicas.

#### Proceso de admisión y sistema de arbitraje

Los trabajos enviados para su publicación serán evaluados 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, es decir tanto autores como evaluadores se desconocen entre sí.

La evaluación se realizará en un plazo de 60 días y dentro de ese plazo el manuscrito será devuelto a los autores, en caso de requerir ajustes o correcciones. El artículo podrá ser aceptado en su totalidad, rechazado o aceptado con modificaciones sugeridas por los revisores. El trabajo será luego reenviado al autor, quien dispondrá de 30 días para realizar las correcciones sugeridas y reenviarlo al editor. El Comité Editorial será quien determine si es publicado o requiere de una nueva revisión por pares.

En la recepción de los trabajos antes de enviar a revisores se realiza una evaluación del manuscrito acerca de similitudes y/o plagio, aplicando el método de Plagiarism.net.

#### Confidencialidad

Cualquier manuscrito enviado para revisión por pares es un documento confidencial y debe seguir siéndolo hasta que se publique formalmente.

#### Política de plagio

Para tratar un caso de plagio Salud Militar sigue las directrices incluidas en el organigrama del Comité Internacional de Ética en la Publicación Científica (COPE). Disponible en:

<http://publicationethics.org/resources/flowcharts>.

En caso de posible plagio en un artículo publicado:

1) la persona que nos avise de una situación de plagio será informada del proceso a seguir.

2) los artículos son comparados para comprobar el grado de copia.

3) se presentará el caso al Comité Editorial para solicitar sus opiniones y comentarios.

4) al autor remitente del artículo en cuestión se le enviarán evidencias documentales del caso de plagio y se le solicitará respuesta.

Si los autores son encontrados responsables de plagio:

1) el editor de la revista en la que fue publicado el artículo original plagiado y los autores del artículo plagiado serán informados.

2) Salud Militar publicará una retractación oficial del trabajo.

3) la versión online del artículo será retirado.

4) la revista no publicará ningún otro artículo de los autores involucrados en el plagio por un periodo de 3 años.

5) se elevarán informes a las autoridades de la institución de los autores involucrados en el plagio, documentando la situación.

#### Aviso de derechos de autor/a

Todos los artículos, e imágenes publicados Salud Militar están bajo las licencias Creative Commons CC, que constituye un complemento al derecho de autor tradicional, en los siguientes términos: primero, siempre debe reconocerse la autoría del documento referido y segundo ningún artículo o trabajo publicado en la revista puede tener fines comerciales de ninguna naturaleza. Los autores conservan sus derechos de autor y ceden a la revista el derecho de primera publicación de su obra, el cual estará simultáneamente sujeto a la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License que permite compartir la obra siempre que se indique la publicación inicial en esta revista.

#### Publicación de acceso abierto y licencias Creative Commons

El Acceso abierto (Open Access, OA) es un movimiento que promueve el acceso libre y gratuito a la literatura científica, fomentando su libre disponibilidad en Internet y permitiendo a cualquier usuario su lectura, descarga, copia, impresión, distribución o cualquier otro uso legal de la misma, sin ninguna barrera financiera, técnica o de cualquier tipo. La única restricción sobre la distribución y reproducción es dar al autor el control sobre la integridad de su trabajo y el derecho a ser adecuadamente reconocido y citado.

En el contexto de la I+D, el acceso abierto se centra típicamente en el acceso a la información científica, cubriendo dos categorías principales:

Artículos de investigación revisados por pares (publicados en revistas científicas) y otra clase de documentos como ponencias de congresos, literatura gris, tesis doctorales, proyectos fin de carrera o materiales docentes entre otras. Datos de investigación (datos que constituyen la base empírica de las publicaciones y/o datos primarios).

La Declaración de Budapest estableció las dos principales vías para el acceso abierto:

Vía verde o vía de autoarchivo, se basa en la práctica de depositar en un repositorio de acceso abierto los trabajos previamente publicados. El repositorio puede ser institucional, temático (ej. arXiv), o generalista (ej. Zenodo).

Vía dorada, consiste en que el editor de una revista publica los trabajos en acceso abierto de manera inmediata y perpetua en el tiempo, bajo una licencia en la que el autor mantiene el copyright. Habitualmente las revistas requieren un pago por costes de publicación, las llamadas APCs (article processing charges). Las revistas que permiten la vía dorada pueden ser revistas de acceso abierto o revistas híbridas, es decir, cuyo acceso es mediante suscripción pero que ofrecen a los autores la opción de publicar la versión final de su artículo –previo pago– en acceso abierto inmediato.

Posteriormente han surgido otras variantes a las vías tradicionales para el acceso abierto:

Vía bronce hace referencia a artículos que son de libre lectura en las páginas de los editores, pero sin una licencia abierta explícita que permita su distribución y reutilización.

Vía diamante o platino se refiere a las revistas que publican en acceso abierto, y que no cobran a los autores por publicar ni a los lectores por leer. Estas revistas generalmente están financiadas por instituciones académicas o gubernamentales, o por sociedades científicas.

Esta es una revista de acceso abierto, y los artículos se distribuyen bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-

ShareAlike 4.0 License, que permite a otros mezclar, ajustar y construir sobre el trabajo sin fines comerciales, siempre y cuando se otorgue el crédito apropiado y las nuevas creaciones se licencien bajo los mismos términos.

#### Requisitos Generales

Comunicación: los manuscritos deberán enviarse en formato Open Office o Word por correo electrónico a: [revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy](mailto:revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy) o a través de la plataforma de la revista.

Carta de presentación: se deberá adjuntar al manuscrito y estar firmada por todos los autores. En ella aparecerá:

1) título del trabajo y autores con su correspondiente ORCID y correo electrónico.

2) porcentaje de contribución al trabajo de cada uno de los autores, en base a las siguientes características: concepción, diseño, análisis, interpretación de resultados, traducción, redacción y revisión crítica.

3) ubicación sugerida dentro de las secciones de la revista.

4) declaración de todos los autores que conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del trabajo.

5) declaración de que el artículo no fue publicado previamente y no ha sido presentado simultáneamente en otro medio.

6) declaración de que el trabajo ha sido realizado respetando las normas internacionales sobre investigación clínica.

7) dirección, teléfono y correo electrónico del autor encargado de la correspondencia con la revista.

8) conocimiento y acuerdo con las normas de publicación de la revista Salud Militar.

9) declaración de conflicto de intereses.

#### Conflictos de intereses

Declaración sobre la financiación del estudio o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses. Los autores del manus-



crito son responsables de revelar todas las relaciones económicas o personales que pueden sesgar su trabajo; debiendo expresar explícitamente si existen o no conflictos de interés.

#### Contribuciones al manuscrito por parte de los autores

Cada una de las personas que figuran como autor de un artículo deberá haber participado de forma relevante en el diseño y desarrollo del mismo como para asumir la responsabilidad de los contenidos, debiendo estar de acuerdo con la versión definitiva que será publicada.

Al final del trabajo a publicar debe constar una declaración de contribución de cada uno de los autores en el trabajo, en base a las siguientes características:

- a. concepción
- b. diseño
- c. adquisición de datos
- d. análisis de datos
- e. interpretación y discusión de resultados
- f. redacción y revisión crítica
- g. aprobación de la versión final

Es necesario haber participado de al menos dos de estas etapas para poder ser considerado autor del trabajo. Otras contribuciones podrán ser incluidas en un apartado de agradecimientos.

#### Foto de portada

En caso que el manuscrito no posea ninguna figura que pueda considerarse para portada del artículo, los autores podrán remitir junto con el manuscrito hasta tres fotos del tema referido en el artículo, en caso de no contar con ninguna, el editor proporcionará una nube de palabras destacadas en el texto.

#### Ética editorial y buenas prácticas

Debe respetarse en el diseño, realización del trabajo y elaboración del manuscrito las normas internacionales de ética.

Salud Militar adhiere a las normas éticas del Committee of Publication Ethics (COPE). Estos

estándares tienen vigencia durante todas las etapas de los procesos de selección y publicación, y aplican sobre todos los participantes, entre los que cabe mencionar a los autores, revisores, editores y comité editorial. Disponible en: <https://publicationethics.org/guidance/Guidelines>

La revista sigue las recomendaciones para la realización, información, edición y publicación de trabajos académicos en las revistas médicas elaboradas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Biomédicas (ICMJE). Disponible en: <http://www.icmje.org/>

Si el trabajo cuenta con la participación de personas o animales el autor debe asegurarse de que se llevó a cabo cumpliendo con la declaración de Helsinki publicada por la Asociación Médica Mundial (WMA). Disponible en: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>

En los ensayos clínicos aleatorizados, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en formato electrónico en Salud Militar. En caso de que en el artículo se reproduzcan fotos o datos de pacientes, estos no deben identificar a los personas. Al final del trabajo a publicar debe constar el porcentaje de contribución de cada de los autores al trabajo, en base a las siguientes características: concepción, diseño, análisis, interpretación de resultados, redacción y revisión crítica.

**Nos respaldamos con el Código de Ética de la Asociación Uruguaya de Revistas Académicas.**

#### Normas 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 Arial o Times New Roman 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.

#### Secciones

- 1) Editorial:  
paginada con e-locator bajo la centena 100
- 2) Homenaje:  
paginada con e-locator bajo la centena 200
- 3) Artículos originales:  
paginada con e-locator bajo la centena 300
- 4) Revisiones:  
paginada con e-locator bajo la centena 400
- 5) Casos Clínicos:  
paginada con e-locator bajo la centena 500
- 6) Misiones de Paz:  
paginada con e-locator bajo la centena 600
- 7) Historia de la Medicina:  
paginada con e-locator bajo la centena 700
- 8) Jurisprudencia médica:  
paginada con e-locator bajo la centena 800
- 9) Posters e información:  
paginada con e-locator bajo la centena 900
- 10) Cartas al Editor:  
paginada con e-locator 1000

#### 1. Editorial

Estará a cargo del Comité Editorial o quien este designe; versara sobre un tema de actualidad, vinculado o no a un artículo publicado en la revista. Tendrá una extensión entre 800 y 1000 palabras; no más de 15 citas bibliográficas y un solo autor.

#### 2. Homenaje

Información biográfica de una destacada figura de la medicina en nuestro país. La extensión máxima será de 5 páginas, se admitirán 3 figuras y la bibliografía no será superior a 10 citas.

#### 3. Artículo Original

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. Describen investigaciones clínicas, experimentales o técnicas que contribuyan a la generación y difusión del conocimiento científico en Ciencias de la Salud. Deberá seguir el formato de Introducción, Métodos, Resultados y Discusión (Método IMRD).

#### 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 (no excluyente). 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, su afiliación institucional y su número de investigador ORCID.

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 o corresponsal.

Segunda página

Resumen: se redactará un resumen con una extensión aproximada de 250 palabras en español.

La posterior traducción a los idiomas inglés y portugués queda a cargo de Salud Militar.

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. Deberá seguir el formato de Introducción, Métodos, Resultados y Discusión (Método IMRD). No incluirá material o datos no citados en el texto, ni tampoco citas textuales.

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 (en español, inglés y portugués) con el fin de facilitar su indexación e inclusión en bases de datos biomédicas nacionales e internacionales, de acuerdo con los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS, disponible en: <https://decs.bvsalud.org/>)

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 arábiga 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.

#### 4. Casos Clínicos

Se sobreentiende que deben presentar los hechos del caso clínico. La discusión y la bibliografía serán breves y concisas. La extensión del texto no superará las 6 páginas. No se incluirá más de 6 figuras. Se adjuntará el consentimiento informado firmado por el paciente o familiar.

#### 5. Revisiones

Resumen e introducción, datos de las fuentes donde realizó la búsqueda de información, 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.

#### 6. 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.

#### 7. Historia de la Medicina

La extensión máxima será de 20 páginas, se admitirán 6 figuras y la bibliografía no será superior a 30 citas.

#### 8. Jurisprudencia médica

La extensión máxima será de 10 páginas, se admitirán 2 figuras y la bibliografía no será superior a 20 citas.

#### 9. Poster e información

La extensión máxima será de 2 páginas, se admitirán 2 figuras y la bibliografía no será superior a 5 citas.

#### 10. Cartas al Editor

La extensión máxima será de 2 páginas, se admitirán 2 figuras y la bibliografía no será superior a 10 citas.

#### Ejemplos normalizados para la bibliografía

Las referencias bibliográficas se enmarcarán bajo el título de Referencias y se deben realizar según el formato dado por el Grupo Vancouver. Disponible en: <https://www.aeesme.org/wp-content/uploads/2021/02/Normas-Vancouver.pdf>

Artículo Estándar:

Elementos esenciales: autor o autores del artículo. Título el mismo.

Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen, número: páginas. Doi.

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 dyskenya.

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: Danoeck K. Skiing in and through the history of medicine. Nord Medicin hist 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.

Paginación con eLocator: López JM, Fortuny G, Puigjaner D, Herrero J, Marimon F, Garcia-Bennett J. Effects of walking in deep venous thrombosis: a new integrated solid and fluid mechanics model. Int J Numer Meth Biomed Engng 2016;32:e2819. doi:10.1002/cnm.2819.

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: Verdera ES, Gomez de Castiglia S, editores. 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, Guillette LJ. (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 cardiaca congénita (Dissertation). 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 2020 Dic 09]; 42(3): (2 páginas en pantalla). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072005000300010&lng=es](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.

Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [sitio Web]. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 3 de enero de 2006; acceso 12 de enero de 2006]. Disponible en: <http://www.fisterra.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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski_syndrome_title.html)

#### Contribución a un Blog:

Mantone J. Head trauma haunts many, researchers say. 2008 Jan 29 [cited 2009 Feb 13]. In: Wall Street Journal. HEALTH BLOG [Internet]. New York: Dow Jones & Company, Inc. c2008 - . [about 1 screen]. Available from: <http://blogs.wsj.com/health/2008/01/29/head-trauma-haunts-many-researchers-say/>

#### 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 para su publicación en línea.

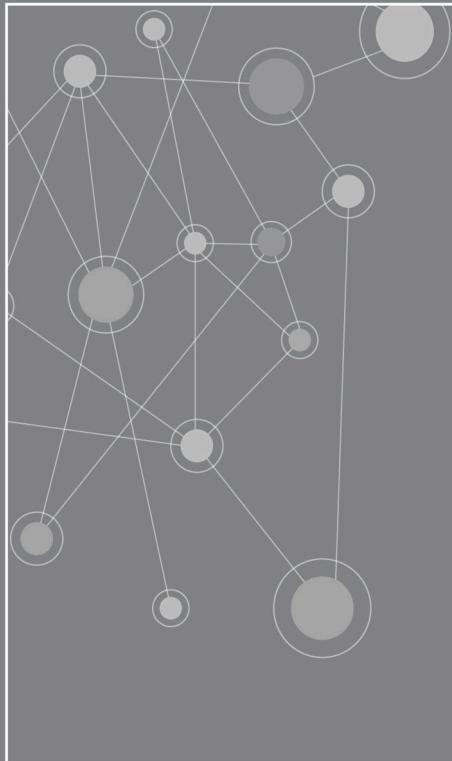
#### Nota de aceptación

Al final de cada artículo aparecerá la siguiente leyenda: "Este artículo fue aprobado por el Comité Editorial" como aval de aceptación del manuscrito por parte de Salud Militar.

#### Registre su ORCID (requisito importante)

ORCID proporciona un identificador digital persistente que lo distingue a usted de todos los otros investigadores y, por medio de la integración en flujos de trabajo de investigación clave, como presentación de manuscritos y subvenciones, acepta enlaces automatizados entre usted y sus actividades profesionales, garantizando que su trabajo sea reconocido. Disponible en: <https://info.orcid.org/es/what-is-orcid/>





SALUD  
MILITAR

