

### 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](mailto: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.

Impresión: Gráfica Mosca

Depósito legal: 377.062

#### Editor Ejecutivo - Corrector Bibliográfico

Tte. 2do. (Apy.) Lic. Silvia CASAVIEJA

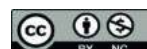
#### Traductora

S/O/M (R) Tr. Alejandra DOMÍNGUEZ

#### Diagramación

Cbo. 2da. (Esp."B") Noelia GONZÁLEZ

Utilizamos:



Indexada en:



Adherimos a:



Registrada en:



Miembro fundador de:

Evaluada por:

Disponible en:



---

## Comité Editorial

### **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 Agregado 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 CERECETTO**

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 preancianidad, 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 CHAMMAS**

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

### **Dr. Miguel Angel BARBERO**

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

### **Dr. Carlos Ignacio RAFFA**

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

### **Prof. Dr. Augusto MÜLLER GRAS**

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

### **Dra. Guianeya SANTANDER**

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

### **Prof. Dra. Romina J. GLISONI**

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

### **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.

### **Msc. Renato Antonio PINO ZAMORA**

Máster en Gestión de Salud Digital. Asesor Corporativo en Innovación y Gestión en Salud. Docente en Innovación y Salud Digital Postgrados de Salud Pública en Pontificia Universidad Católica y Universidad Andrés Bello, Chile.





## **Tabla de Contenido**

### **EDITORIAL**

- Fortaleciendo la conexión entre los niveles de atención para una salud económicamente sostenible** p. 7  
Dr. Pablo Cabral MBA MSc PhD.

### **HOMENAJE**

- Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Militar, arquitecto, docente e historiador** p. 10  
Eduardo Porciúncula.

### **ARTÍCULOS ORIGINALES**

- Características de los niños hospitalizados que recibieron transfusiones de sangre desplasmatizada durante el 2019. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell** p. 21  
Ana Laura Casuriaga Lamboglia, Felipe Lemos García, Mercedes Abadie, Belén Casal, Nicolás Consolandich Roballo, María Josefina Ruiz Larraburu, Nicolás Sagasti Trias, Gustavo Giachetto.

- <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagen híbrida (texto en inglés)** p. 34  
Stephanie Simois, Agostina Cammarata, Romina Glisoni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Juan Pablo Gambini, Ximena Aida Camacho Damata, Pablo Cabral.

- <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagen híbrida** p. 44  
Stephanie Simois, Agostina Cammarata, Romina Glisoni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Juan Pablo Gambini, Ximena Aida Camacho Damata, Pablo Cabral.

### **REVISIONES**

- Mitos y verdades de la radioterapia. Breve revisión y guía práctica dirigida a médicos egresados, estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina y estudiantes de tecnicatura de radioterapia: preguntas y respuestas** p. 54  
Joaquin Carlos Ferrer Criado, Victoria Moran Ramos, Agustin Rosich, Karina Ochandorena, Federico Lorenzo.

### **HISTORIA DE LA MEDICINA**

- Causas médicas de exención para el servicio militar obligatorio durante el siglo XIX en Jerez de los Caballeros, Badajoz, España** p. 68  
Francisco Javier Suárez-Guzmán.

### **PÓSTER E INFORMACIÓN**

- Avances y desafíos en el uso de la inteligencia artificial en medicina** p. 76  
Pablo Cabral, Camila Joaquina González.

- Normas de Publicación** p. 78

---



# Contents

## EDITORIAL

- Strengthening the connection between levels of care for economically sustainable health.** p. 8  
Dr. Pablo Cabral MBA MSc PhD.

## HOMAGE

- Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Military man, architect, teacher and historian.** p. 10  
Eduardo Porciúncula.

## ORIGINAL ARTICLES

- Characteristics of hospitalized children who received deplasmated blood transfusions during 2019. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell.** p. 21  
Ana Laura Casuriaga Lamboglia, Felipe Lemos García, Mercedes Abadie, Belén Casal, Nicolás Consolandich Roballo, María Josefina Ruiz Larraburu, Nicolás Sagasti Trias, Gustavo Giachetto.

- <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanoparticle for hybrid image.** p. 34  
Stephanie Simois, Agostina Cammarata, Romina Glisoni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Juan Pablo Gambini, Ximena Aida Camacho Damata, Pablo Cabral.

- <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanoparticle for hybrid image. (text in Spanish)** p. 44  
Stephanie Simois, Agostina Cammarata, Romina Glisoni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Juan Pablo Gambini, Ximena Aida Camacho Damata, Pablo Cabral.

## REVISIONS

- Myths and truths of radiotherapy. Brief review and practical guide aimed at graduate physicians, undergraduate medical school students and radiotherapy technician students: questions and answers.** p. 54  
Joaquin Carlos Ferrer Criado, Victoria Moran Ramos, Agustin Rosich, Karina Ochandorena, Federico Lorenzo.

## HISTORY OF MEDICINE

- Medical causes of exemption for compulsory military service during the 19th century in Jerez de los Caballeros, Badajoz, Spain.** p. 68  
Francisco Javier Suárez-Guzmán.

## POSTER AND INFORMATION

- Advances and challenges in the use of artificial intelligence in medicine.** p. 76  
Pablo Cabral, Camila Joaquina González.

- Publication Rules.** p. 78



## Sumário

### EDITORIAL

**Fortalecendo a conexão entre os níveis de atendimento para uma saúde economicamente sustentável.** p. 9

Dr. Pablo Cabral MBA MSc PhD.

### TRIBUTO

**Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Militar, arquiteto, professor e historiador.** p. 10

Eduardo Porciúncula.

### ARTIGOS ORIGINAIS

**Características das crianças hospitalizadas que receberam transfusões de sangue desplasmatizado durante 2019. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell.** p. 21

Ana Laura Casuriaga Lamboglia, Felipe Lemos García, Mercedes Abadie, Belén Casal, Nicolás Consolandich Roballo, María Josefina Ruiz Larraburu, Nicolás Sagasti Trias, Gustavo Giachetto.

**<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagem híbrida. (texto em inglês)** p. 34

Stephanie Simois, Agostina Cammarata, Romina Glisoni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Juan Pablo Gambini, Ximena Aida Camacho Damata, Pablo Cabral.

**<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagem híbrida.** p. 44

Stephanie Simois, Agostina Cammarata, Romina Glisoni, Mirel Cabrera, Marcos Tassano, Juan Pablo Gambini, Ximena Aida Camacho Damata, Pablo Cabral.

### ARTIGOS DE REVISÃO

**Mitos e verdades da radioterapia. Uma breve revisão e um guia prático para graduados em medicina, estudantes de graduação em medicina e estudantes de técnico em radioterapia: perguntas e respostas.** p. 54

Joaquin Carlos Ferrer Criado, Victoria Moran Ramos, Agustin Rosich, Karina Ochandorena, Federico Lorenzo.

### HISTÓRIA DA MEDICINA

**Razões médicas para isenção do serviço militar obrigatório durante o século XIX em Jerez de los Caballeros, Badajoz, Espanha.** p. 68

Francisco Javier Suárez-Guzmán.

### PÔSTER E INFORMAÇÕES


**Avanços e desafios no uso da inteligência artificial na medicina.** p. 76

Pablo Cabral, Camila Joaquina González.

**Normas de Publicação.** p. 78



## Fortaleciendo la conexión entre los niveles de atención para una salud económicamente sostenible

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.1.e101>

Dr. Pablo Cabral MBA MSc PhD. <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

(a) Universidad de la República, Facultad de Ciencias, Área de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Montevideo, Uruguay.  
Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Comisión de Evaluación de Tecnologías Médicas (C.E.T.M.). Montevideo, Uruguay.


### Cómo citar este artículo

Cabral P. Fortaleciendo la conexión entre los niveles de atención para una salud económicamente sostenible. *Salud Mil* [Internet]. 20 de marzo de 2024 [citado DD de MM de AAAA];43(1):e101. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/416> DOI: 10.35954/SM2024.43.1.1.e101.

En el dinámico panorama de la atención sanitaria, la interacción entre los diferentes niveles de atención -primario, secundario y terciario- juega un papel crucial en la configuración de un sistema de salud eficiente y económicamente sostenible. La sinergia es esencial entre el primer nivel de atención y los niveles superiores y cómo esta interacción puede ser la clave para un futuro más prometedor en el ámbito de la salud. El primer nivel de atención, el más accesible para la población, sirve como la primera línea de defensa en la salud pública. Su rol en la prevención, el diagnóstico temprano y el manejo de enfermedades crónicas es insustituible. Sin embargo, su eficacia se ve limitada si no existe una colaboración efectiva con los niveles superiores de atención, donde se manejan casos más complejos y se dispone de tecnologías avanzadas. Una relación bien estructurada entre estos niveles puede resultar en una atención más coordinada y menos fragmentada, beneficiando no solo a los pacientes sino también al sistema de salud en su conjunto. La referencia y contrarreferencia efectiva entre los distintos niveles asegura una atención continua y reduce la duplicidad en los servicios, llevando a una mayor eficiencia en el uso de recursos. Además, en una era donde la sostenibilidad económica es primordial, la colaboración entre niveles puede disminuir costos significativamente. Por ejemplo, la gestión adecuada de enfermedades crónicas en el primer nivel puede prevenir complicaciones que requieren intervenciones costosas en niveles superiores. Asimismo, la especialización y el uso de tecnología de punta en los niveles terciario y cuaternario deben estar bien justificados y reservados para casos que realmente los necesiten. La educación y capacitación continua de los profesionales de la salud en todos los niveles es fundamental para facilitar esta interacción. De igual manera, la implementación de sistemas de información integrados puede mejorar la comunicación y el intercambio de datos entre los diferentes niveles, contribuyendo a una atención más informada y coordinada. En conclusión, la relación entre el primer nivel de atención y los niveles superiores es una piedra angular para lograr un sistema de salud que no solo sea clínicamente efectivo, sino también económicamente sostenible. Es momento de reforzar esta conexión, invirtiendo en la integración y colaboración entre los diferentes niveles de atención para construir un futuro más saludable y equitativo.



## Strengthening the connection between levels of care for economically sustainable health.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.1.e101>

Dr. Pablo Cabral MBA MSc PhD. <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

(a) Universidad de la República, Facultad de Ciencias, Área de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Montevideo, Uruguay.  
Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Comisión de Evaluación de Tecnologías Médicas (C.E.T.M.). Montevideo, Uruguay.


### Citation this article

Cabral P. Strengthening the connection between levels of care for economically sustainable health. *Salud Mil* [Internet]. 20 March 2024 [cited DD MM YYYY];43(1):e101. Available from: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/416> DOI: 10.35954/SM2024.43.1.1.e101.

In the dynamic healthcare landscape, the interaction between the different levels of care -primary, secondary and tertiary- plays a crucial role in shaping an efficient and economically sustainable healthcare system. Synergy is essential between the first level of care and the higher levels and how this interaction can be the key to a brighter future in healthcare. The first level of care, the most accessible to the population, serves as the first line of defense in public health. Its role in prevention, early diagnosis and management of chronic diseases is irreplaceable. However, its effectiveness is limited in the absence of effective collaboration with higher levels of care, where more complex cases are managed and advanced technologies are available. A well-structured relationship between these levels can result in more coordinated and less fragmented care, benefiting not only patients but also the health system as a whole. Effective referral and counter-referral between the different levels ensures a continuum of care and reduces duplication of services, leading to greater efficiency in the use of resources. Moreover, in an era where economic sustainability is paramount, collaboration between levels can significantly lower costs. For example, proper management of chronic diseases at the first level can prevent complications that require costly interventions at higher levels. Likewise, specialization and the use of state-of-the-art technology at the tertiary and quaternary levels should be well justified and reserved for cases that really need them. Continuing education and training of health professionals at all levels is essential to facilitate this interaction. Similarly, the implementation of integrated information systems can improve communication and data exchange between the different levels, contributing to more informed and coordinated care. In conclusion, the relationship between the first level of care and the higher levels is a cornerstone for achieving a health system that is not only clinically effective, but also economically sustainable. It is time to strengthen this connection by investing in integration and collaboration between the different levels of care to build a healthier and more equitable future.



## Fortalecendo a conexão entre os níveis de atendimento para uma saúde economicamente sustentável.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.1.e101>

Dr. Pablo Cabral MBA MSc PhD. <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

(a) Universidad de la República, Facultad de Ciencias, Área de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Montevideo, Uruguay.  
Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Comisión de Evaluación de Tecnologías Médicas (C.E.T.M.). Montevideo, Uruguay.

### Como citar este artigo


Cabral P. Fortalecendo a conexão entre os níveis de atendimento para uma saúde economicamente sustentável. *Salud Mil [Internet]*. 20 de março de 2024 [citado DD de MM de AAAA];43(1):e101. Disponível em: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/416> DOI: 10.35954/SM2024.43.1.1.e101.

No dinâmico cenário da saúde, a interação entre os diferentes níveis de atendimento -primário, secundário e terciário- desempenha um papel crucial na formação de um sistema de saúde eficiente e economicamente sustentável. A sinergia é essencial entre o primeiro nível de atendimento e os níveis superiores, e como essa interação pode ser a chave para um futuro melhor na área de saúde. O primeiro nível de atendimento, o mais acessível à população, serve como a primeira linha de defesa na saúde pública. Sua função na prevenção, no diagnóstico precoce e no gerenciamento de doenças crônicas é insubstituível. No entanto, sua eficácia é limitada na ausência de uma colaboração efetiva com os níveis mais altos de atendimento, onde casos mais complexos são gerenciados e tecnologias avançadas estão disponíveis. Uma relação bem estruturada entre esses níveis pode resultar em um atendimento mais coordenado e menos fragmentado, beneficiando não apenas os pacientes, mas também o sistema de saúde como um todo. O encaminhamento e a contrarreferência eficazes entre os níveis garantem um atendimento contínuo e reduzem a duplicação de serviços, levando a uma maior eficiência no uso dos recursos. Além disso, em uma época em que a sustentabilidade econômica é fundamental, a colaboração entre os níveis pode reduzir significativamente os custos. Por exemplo, o gerenciamento adequado de doenças crônicas no primeiro nível pode evitar complicações que exigem intervenções dispendiosas em níveis mais altos. Da mesma forma, a especialização e o uso de tecnologia de ponta nos níveis terciário e quaternário devem ser bem justificados e reservados para os casos realmente necessários. A educação e o treinamento contínuos dos profissionais de saúde em todos os níveis são essenciais para facilitar essa interação. Da mesma forma, a implementação de sistemas de informação integrados pode melhorar a comunicação e a troca de dados entre os diferentes níveis, contribuindo para um atendimento mais informado e coordenado. Concluindo, a relação entre o primeiro nível de atendimento e os níveis superiores de atendimento é a pedra angular de um sistema de saúde que não seja apenas clinicamente eficaz, mas também financeiramente sustentável. É hora de fortalecer essa conexão investindo na integração e na colaboração entre os diferentes níveis de atendimento para construir um futuro mais saudável e equitativo.

## **Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Militar, arquitecto, docente e historiador**

**Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Military man, architect, teacher and historian.**

**Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Militar, arquitecto, profesor e historiador.**

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.7.e201>

Eduardo Porciúncula <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0009-0000-7640-2725>

(a) Magister en Historia. Licenciado en Ciencias Militares. Docente de Historia de las Ideas en la Escuela de Comando y Estado Mayor Aéreo de la Fuerza Aérea Uruguaya. Montevideo, Uruguay.

### **Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo**

Porciúncula E. Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970). Militar, arquitecto, docente e historiador. Salud Mil [Internet]. 20 de febrero de 2024 [DD de MM de AAAA];43(1):e201. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/425> DOI: 10.35954/SM2024.43.1.7.e201.



**Figura 1.** Cnel. Alfredo Ramón Campos.  
Fuente: Familia Campos Mondino.

### **RESUMEN**

Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970), militar, arquitecto, político, docente y escritor uruguayo. Constructor material y doctrinario del Ejército del siglo XX. De joven, participó en las guerras civiles de 1897 y 1904. De adulto en la revolución de 1910 y luego en la de 1935.

En 1935 concurre como presidente de la delegación uruguaya a la Comisión Militar Neutral para solucionar lo que no pudo la Sociedad de Naciones en la guerra del Chaco. Asume como Ministro de Defensa en junio de 1938, sorteando la llegada del *Graf Spee* a Montevideo y renunciando un año y medio más tarde por falta de apoyo político con la ley del Servicio Militar Obligatorio. Asume nuevamente el ministerio de Defensa en 1942 culminando un importante número de proyectos. En cada destino militar nos dejó un reglamento y una ley. En cada acontecimiento histórico que participó, nos dejó un relato de los hechos.

Recibido para evaluación: enero 2024.

Aceptado para publicación: febrero 2024.

Correspondencia: Burgues 3428. C.P. 11700. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 099389042.

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

Abrazó una segunda profesión, docente de secundaria, Facultad de Matemáticas y Arquitectura, socio fundador de la "Sociedad de Arquitectos del Uruguay" y jurado de los principales edificios y monumentos del país en la primera mitad del siglo XX. Construyó más de doscientas obras particulares y estatales, realizó decoraciones y reformas, y sobre todo construyó los edificios para alojamiento de las tropas en el Ejército Nacional, ampliaciones del Hospital Militar y Sanatorio Español. La fortaleza de sus obras hace, que aún se mantengan de pie.

**PALABRAS CLAVE:** Arquitectura; Biografías; Edificios; Personal Militar.

### ABSTRACT

Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970), Uruguayan military man, architect, politician, teacher and writer. Material and doctrinal builder of the Army of the 20th century. As a young man, he participated in the civil wars of 1897 and 1904. As an adult, he participated in the revolution of 1910 and then in the revolution of 1935. In 1935 he was president of the Uruguayan delegation to the Neutral Military Commission to solve what the League of Nations could not in the Chaco War. He became Minister of Defense in June 1938, avoiding the arrival of the *Graf Spee* to Montevideo and resigned a year and a half later due to lack of political support for the law of Compulsory Military Service. He assumed again the Ministry of Defense in 1942, culminating an important number of projects. In each military assignment he left us a regulation and a law. In each historical event in which he participated, he left us an account of the facts.

He embraced a second profession, secondary school teacher, Faculty of Mathematics and Architecture, founding member of the "Society of Architects of Uruguay" and juror of the main buildings of the country in the first half of the twentieth century. He built more than two hundred private and state works, made decorations and reforms, and above all built the buildings for troop housing in the National Army, extensions of the Military Hospital and the Spanish Sanatorium. The strength of his works means that they are still standing.

**KEYWORDS:** Architecture; Biography; Buildings; Military Personnel.

### RESUMO

Alfredo Ramón Campos Calp (1880-1970), oficial militar, arquiteto, político, professor e escritor uruguaio. Construtor de material e doutrina do exército no século XX. Quando jovem, participou das guerras civis de 1897 e 1904. Quando adulto, participou das revoluções de 1910 e 1935. Em 1935, foi presidente da delegação uruguaia na Comissão Militar Neutra para resolver o que a Liga das Nações não conseguiu na Guerra do Chaco. Tornou-se Ministro da Defesa em junho de 1938, evitando a chegada do *Graf Spee* a Montevideú e renunciando um ano e meio depois devido à falta de apoio político à lei do Serviço Militar Obrigatório. Ele assumiu novamente o Ministério da Defesa em 1942 e concluiu um grande número de projetos. Em cada missão militar, ele nos deixou um regulamento e uma lei. Em cada evento histórico do qual participou, ele nos deixou um relato dos fatos.

Adotou uma segunda profissão: professor de ensino médio, professor de matemática e arquitetura, membro fundador da Sociedad de Arquitectos del Uruguay e jurado dos principais edifícios do país na primeira metade do século XX. Ele construiu mais de duzentos edifícios privados e estatais, realizou decorações e reformas e, acima de tudo, construiu os edifícios para acomodação de tropas no Exército Nacional, extensões do Hospital Militar e do Sanatório Espanhol. A força de suas obras significa que elas ainda estão de pé até hoje.

**PALAVRAS-CHAVE:** Arquitetura; Biografia; Edifícios; Militares.



## INTRODUCCIÓN

Alfredo Ramón Campos Calp (figura 1) nació el 18 de febrero de 1880 en Montevideo en la calle Arapey N° 256 (hoy Río Branco), entre las calles Maldonado y Canelones, siendo el tercero de ocho hermanos. Su infancia transcurrió simultáneamente con el desarrollo de la ciudad durante el último cuarto del siglo XIX. Vivió en las inmediaciones de la Plaza de Cagancha e Independencia y jugó con sus amigos en los extramuros de lo que fuese la Academia General Militar (se encuentra hoy la UTU de Arroyo Seco), en la calle Agraciada esquina Corrientes (1).

Entre 1876 y 1886, se produjo en Uruguay (R.O.U.) un avance importante del secularismo. Durante el gobierno de Lorenzo Latorre se creó el registro del Estado Civil, el registro de nacimientos, defunciones, matrimonios, reconocimientos y legitimaciones, llevado por el juzgado de paz. En 1885 se promulgó la ley de matrimonio civil obligatorio, la ley de conventos y se fundó la Academia Militar General. En 1876 se fundó la Facultad de Medicina rompiendo la hegemonía de la Facultad de Derecho y en 1887 se aprobaron los planes de estudios de la Facultad de Matemáticas, a la cual acudiría Alfredo Campos. En este contexto es que Alfredo Campos desarrolló sus primeros años escolares, asistiendo tanto a la escuela pública como privada y cursando en ese entonces con solo doce años de edad la Facultad de Enseñanza Secundaria y Preparatoria (hoy Enseñanza Secundaria). En 1895, ingresó a la Academia Militar General recorriendo y participando de la mayoría de los acontecimientos históricos de la primera mitad del Siglo XX en el Uruguay.

### General de División

Durante la Revolución de 1897, el joven Campos se encontraba en la Academia General Militar, siendo movilizadado por parte del Gobierno y asignado al Plantel de Artillería (División Canelones), asistiendo así a la última guerra civil del siglo XIX en el Uruguay. Siendo integrante del Plantel de

Artillería combatió en el fracasado movimiento del 4 de julio contra el presidente Juan Lindolfo Cuestas en 1898 -conocido como "Duelo de Artillerías"- en plena Avenida 18 de Julio.

En 1903 fue asignado al Batallón de Guardias Nacionales N° 4 ante el tercer movimiento revolucionario de Aparicio Saravia y en enero de 1904, al Grupo de Ametralladoras del Ejército del Sur. En esa campaña interviene en los combates de "Paso de la Ternera", "Mansavillagra", "Illescas", "Paso del Monzón", "Las Palmas", "Pablo Paez", "Paso de Conventos" y batallas de "Paso del Parque", "Palo a Pique", "Tarariras" y "Tupambae". Pese a las dificultades, llevó un diario de guerra personal donde relata con lujo de detalles, todos los días de la campaña siendo muy crítico con el ejército de la época. Su *Diario de un teniente en la Campaña de 1904*, fue publicado recién en 1999 junto a su autobiografía, *Recuerdos Desvaídos* (finaliza en 1935).

En 1905 el Estado Mayor del Ejército (E.M.E.) creó dentro de su *Sección Técnica*, la *Sub-sección de Arquitectura*, y nombró el 18 de febrero (casualmente el día de su cumpleaños) al teniente Alfredo Campos, quién estaba próximo a egresar como arquitecto. En 1913, ostentando la jerarquía de Mayor, es nombrado jefe de la 3ª. División *Construcciones Militares* del E.M.E., sumándose un año más tarde el teniente Alfredo Baldomir. Ascendió a coronel en marzo de 1923 siendo designado jefe del Regimiento de Artillería No.1 y meses más tarde (noviembre) asumió como director del Arsenal de Guerra. En 1929 el presidente lo nombró director de la Escuela Militar. Ante el Golpe de Estado del presidente Gabriel Terra en 1933, Alfredo Campos, que ostentaba la jerarquía de coronel y se desempeñaba como director de la Escuela Militar, logró mantenerla en una posición neutral ya que él mismo, se declaraba apolítico, y prefería permanecer "al margen de los acontecimientos" y le manifiesta que es "legalista" y "absolutamente ateo" y le aconseja que "no llame a los militares, déjelos en su destino" (2).

En 1935 comenzó a desempeñarse políticamente, al ser designado presidente de la delegación uruguaya en la Comisión Militar Neutral, durante las negociaciones de paz en la Guerra del Chaco entre Bolivia y Paraguay, actor fundamental y participe de la finalización de la misma y las negociaciones entre los beligerantes, lo cual le valió el reconocimiento a la Comisión de los Presidentes de Bolivia y Paraguay, y miembros de la Conferencia de Paz. Para Campos, “el deseo con vehemencia de complementar con intimas impresiones el informe entregado al Ministerio de Relaciones Internacionales y de Defensa Nacional del Uruguay al finalizar su labor en la misión asignada”, lo llevan a escribir su libro *Misión de paz en el Chaco Boreal* en 1954, editado por el Centro Militar.

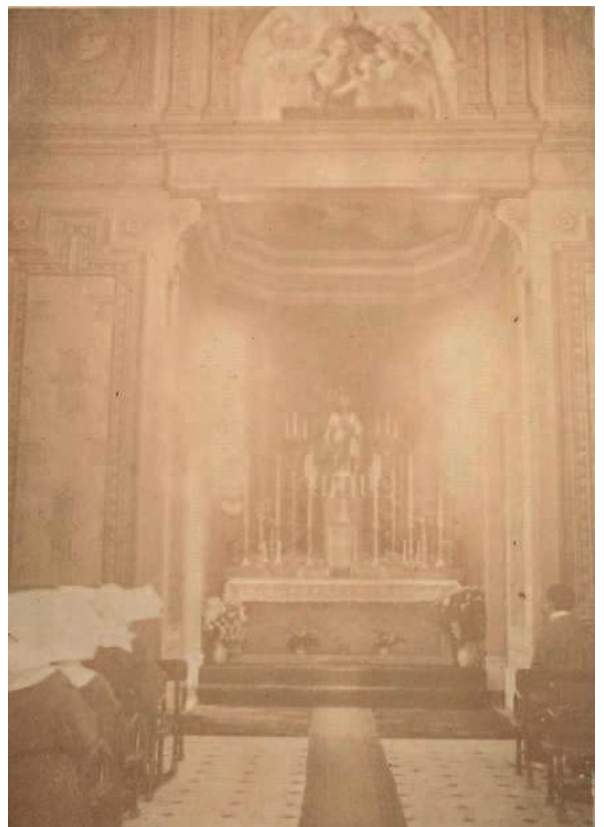
Después de transitar por diversos cargos militares, alcanzó su ápice a mediados de 1938 cuando asumió como Ministro de Defensa del gobierno del General Alfredo Baldomir, lidiando un año más tarde con la crisis del acorazado “*Graf Spee*”. Ante este episodio de la Segunda Guerra Mundial defendió la conducta y los principios del gobierno en cuanto a su jurisdicción en aguas del Río de la Plata y su neutralidad, y doce años más tarde, tomó el hecho como “Historia”, siendo muy discreto y prudente, y basado en el documento escribió un libro para refutar obras escritas donde aparecían “errores y lagunas”, siendo editado por el Centro Militar en 1952 bajo el nombre de *Un episodio de la Segunda Guerra Mundial en aguas territoriales de la R.O.U.* Esto le valió la solicitud de Eugen Millington-Drake en 1966 para que redactara el preámbulo a la versión en español de su libro *The drama of Graf Spee and the Battle of the Plate*, editado en Montevideo por Barreiro y Ramos. Renunció a su cargo en febrero de 1940. Luego de dos años de inactividad política es llamado nuevamente a desempeñar un cargo público, siendo nombrado consejero de estado el 9 de marzo de 1942, hasta que asume nuevamente el Ministerio de Defensa entre 1943 y 1946 durante el gobierno de Juan José de Amézaga, en un

contexto rioplatense convulsionado por el vuelco de Brasil hacia los Aliados durante la Segunda Guerra Mundial y la transición de Argentina hacia un peronismo. Fue artífice de la Ley Orgánica del Ejército, la Ley de Instrucción Militar Obligatoria, Ley de Defensa Pasiva, el Aeropuerto Nacional de Carrasco y red de aeródromos de todo el país, entre otros.

### El arquitecto

Una vez finalizada la guerra civil de 1904 en Uruguay, se insertó nuevamente en el mundo académico reintegrándose a la Facultad de Matemáticas para culminar sus estudios. Egresó como Arquitecto el 29 de diciembre de 1906 (3).

Antes de finalizar sus estudios había actuado como dibujante en el proyecto y obra del Hospital Militar y proyectó la capilla de dicho edificio (figuras 2 y 3).



**Figura 2.** Hospital Militar vista interior de la Capilla. Fuente: Álbum fotográfico del Hospital Militar, 1905. Departamento de Estudios Históricos del E.M.E.



**Figura 3.** Hospital Militar vista exterior.

Fuente: Álbum fotográfico del Hospital Militar, 1905. Departamento de Estudios Históricos del E.M.E.

Tiene un amplísimo historial como arquitecto proyectista y director de más de 200 obras tanto en el campo civil como en el militar. Trabajó en la reforma y restauración de la fortaleza de Santa Teresa y el fuerte San Miguel en los años 1914 y de 1923 a 1948 e intervino en la restauración de los Museos "Casa de Rivera" y "Casa de Lavalleja" a partir de 1940. Intervino y realizó informes sobre el edificio del Cabildo, puerta de la Ciudadela, barrio Colonial de Colonia y edificios de los Museos Nacionales. Promotor y colaborador de los proyectos de obra del Aeropuerto de Carrasco y Aeropuerto Internacional de Laguna del Sauce. De su actividad como "Director de obra" se destacan los detalles constructivos y decorativos, la calidad, fortaleza y durabilidad de sus obras. En su larga actuación profesional desde el punto de vista artístico y creativo, su obra está fuertemente influenciada por los "movimientos europeos" y particularmente franceses (1).

Se inició como arquitecto en uno de los periodos más ricos en la Arquitectura de Montevideo que coincidió en años de gran desarrollo de la ciudad en la primera década y principios de la segunda del siglo XX. En los años veinte y treinta recibe el aporte de las nuevas corrientes europeas -cuyas raíces son anteriores-, y que alcanzan amplia difusión en publicaciones especializadas de las distintas "Escuelas" modernas y en su acontecimiento de resonancia mundial: la Exposición Internacional de París de 1925 ("Art-Deco"). Sus obras militares son objeto también de consideración desde el punto de vista arquitectónico. Socio fundador, dos veces presidente y socio honorario de la Sociedad de Arquitectos del Uruguay. Precursor de los Congresos Panamericanos de Arquitectura, presidente del Comité Ejecutivo del primer Congreso Panamericano de arquitectos y docente de "teoría de la arquitectura" en la facultad durante 30 años (figura 4) (1).



**Figura 4.** Arquitecto Alfredo Campos.

Fuente: Instituto de Historia de la Arquitectura, FADU.

Durante el gobierno del Dr. Claudio Williman, se promulgó la ley del 15 de octubre de 1907 que otorgaba los recursos para la construcción de cuarteles y edificios militares. Con esa ley, se construyeron entre 1907 y 1908 el edificio del *Regimiento "Blandengues de Artigas" de Caballería N° 1 y el alojamiento para la Academia General Militar* (4).

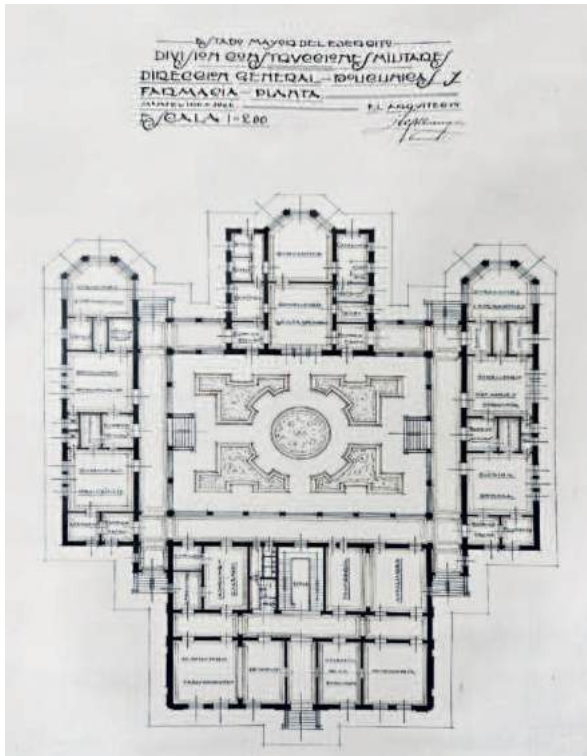
En 1911 proyecta la Escuela Tabares y en 1912 proyectó y dirigió el edificio de la Colonia Educacional de Varones en Suarez y el edificio de la Administración lo que le llevo hasta 1917. Antes de comenzar las nuevas construcciones militares, dispuestas por ley del 22 de marzo de 1918, Campos tenía la idea de capacitarse y mejorar sus condiciones técnicas, así que en 1919 el Poder Ejecutivo le otorgó licencia de 6 meses por viaje de estudio a Estados Unidos, Europa y países de América. Su informe, "Observaciones sobre el alojamiento de las tropas y otros edificios militares efectuados en algunos países americanos y europeos" se publica por orden del presidente Baltasar Brum en la *Revista Militar y Naval*. Declarado de lectura obligatoria en la facultad de Arquitectura. Dicho informe contiene 350 páginas a máquina de escribir, con 64 croquis y XLIII láminas de reproducción fotográfica. Este informe fue acompañado por un diario de viaje de 679 páginas.

En 1918, la División "Construcciones Militares", publicaría dos normas importantes en cuanto a las edificaciones militares: *Instrucciones para el cuidado y conservación de los cuarteles y demás edificios militares*, que consta de 72 artículos dedicados al mantenimiento edilicio (5), y *Memoria descriptiva general y pliego de condiciones particulares a regir en los proyectos de obras nuevas* que consta de cien artículos y firmados por Campos. Sumado al monto que asignaba la ley del 22 de marzo de 1918, la ley de presupuesto para mantenimientos de cuarteles y una operación hipotecaria con el Banco de Seguros del Estado por un monto de cuatrocientos pesos que realizó Sanidad Militar,

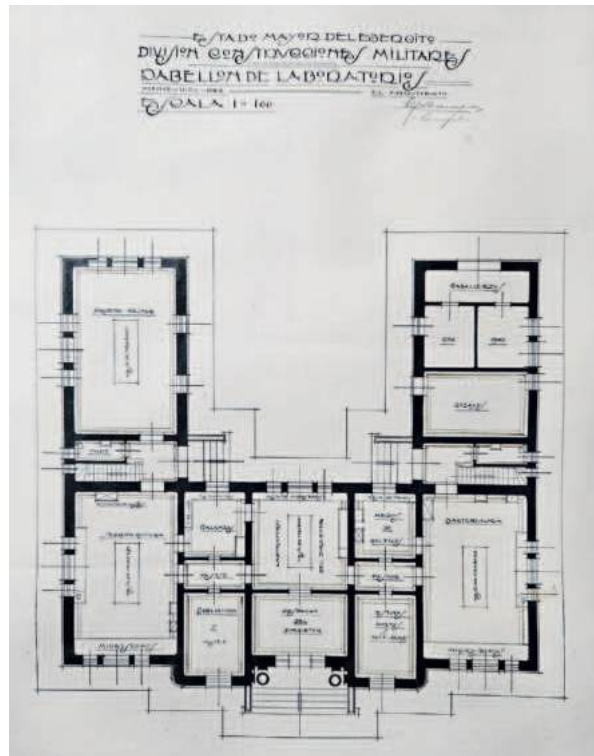
los fondos totales superaron un millón quinientos mil pesos para obras. Algunas de las obras realizadas fueron: la enfermería del cuartel de Mendoza, Pabellón de Talleres en la Estación Radioeléctrica del Cerrito, construcción de los cuarteles del Cerrito de la Victoria y Pantanoso, y el nuevo Arsenal de Guerra en Peñarol que fue terminado como cuartel del Batallón de Ingenieros N° 4 "Trasmisiones" y ampliaciones en el Hospital Militar Central.

Respecto al proyecto del edificio del Hospital Militar elevado por Sanidad Militar, el Consejo Nacional de Higiene expresaba el 16 de marzo de 1920 que "después de un prolijo examen del proyecto definitivo de la construcción de los nuevos edificios destinados a la Administración, Farmacia, Policlínica y Laboratorios del Hospital Militar, elevado por la Sanidad del Ejército y la Armada, manifiesta que dicho proyecto formulado por el arquitecto coronel don Alfredo R. Campos está ajustado en un todo a los modernos preceptos de la higiene hospitalaria. Tanto la distribución general de los servicios, como los materiales propuestos para su construcción son adecuados a su objeto, no teniendo ningún reparo que oponerles". Por su parte, la Dirección General del Servicio de Sanidad del Ejército y la Armada consideró que "Dicho anteproyecto contempla una sentida necesidad, pues su realización evitará errores que se traducen en serios inconvenientes para su ubicación y el funcionamiento de las secciones. Las soluciones presentadas responden a un plan de conjunto racional y encuadrado en los preceptos modernos de ingeniería sanitaria" (5).

Para ello, Campos consideró de utilidad el estudio de los hospitales norteamericanos que visitó en su viaje de estudio en 1919, "debido a que puede surgir del mismo, conclusiones prácticas aplicables a nuestro Hospital Militar Central, ya que se me había encomendado proyectar las ampliaciones", y fueron terminadas en 1923 (figuras 5 y 6) (6).



**Figura 5.** Plano de la Dirección General. Policlínica y Farmacia.  
Fuente privada: Colección Gral. Alfredo Campos.



**Figura 6.** Plano del Pabellón de Laboratorios.  
Fuente privada: Colección Gral. Alfredo Campos.

Entre sus obras se destacan las estatales (7):

| N°   | Dirección               | Número      | Observaciones                  | Obra                           | Año         |
|------|-------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| A 01 | Camino Castro           | 290         | Liceo Militar Gral. Artigas    | Cuartel Artillería del Prado   | 1908        |
| A 02 | Av. Gral. Flores        | 3920        | Regimiento Caballería N° 1     | Blandengues de Artigas         | 1909        |
| A 03 | Av. Garibaldi           | 2313        | C.G.E.                         | Academia Militar y Naval       | 1910        |
| A 04 | Av. Carlos Ma. Ramírez  | 1630        | Escuela N° 149 y N° 334        | Escuela Tabares                | 1911        |
| A 05 | Cno. Las Piedritas      | s/n         | Colonia Berro                  | Colonia Vacacional Menores     | 1912        |
| A 06 | Av. Pedro Mendoza       | 5801        | Regimiento Caballería N° 4     | Cuartel de Caballería          | 1913        |
| A 07 | <b>Av. 8 de Octubre</b> | <b>3050</b> | <b>Edificio Sanidad FF.AA.</b> | <b>Hospital Militar</b>        | <b>1922</b> |
| A 08 | Av. Burgues             | 4099        | Grupo A. N° 5                  | Cuartel de Artillería          | 1923        |
| A 09 | Santin Carlos Rossi     | s/n         | Grupo A. N° 1                  | Cuartel de Artillería          | 1923        |
| A 10 | Cno. Casavalle          | 4600        | Brigada Comunicaciones         | Arsenal de Guerra              | 1923        |
| A 11 | Garibaldi               | 1729        | Sanatorio Español              | Ampliación fondos              | 1928        |
| A 12 | Colonia                 | 1665        | Minas y Magallanes             | Cuartel Centenario de Bomberos | 1929        |
| A 13 | Ruta 26                 | Km. 431     | Melo (Ampliaciones)            | Regimiento Caballería N° 8     | 1940        |
| A 14 | Av. 8 de Octubre        | 2650        | Resid. "Gral. Rivera" MDN      | Ex casa Dr. F. Cortabarría     | 1927        |
| A 15 | Zavala                  | 1469        | Restauración                   | Casa de Lavalleja MHN          | 1940        |
| A 16 | Rincón                  | 437         | Restauración                   | Casa de Rivera MHN             | 1940        |



**Figura 7.** Hospital Militar 1922-1923. Fuente: Centro de fotografía de Montevideo. Foto 03424FMHGE.

Hablar de Campos es hablar de la historia del Uruguay de la primera mitad de siglo XX. Es hablar del Ejército Nacional y su formación; participó en las revoluciones civiles de fines de siglo XIX y comienzos del XX; es el constructor doctrinario y en cada dependencia militar dejó escrito Reglamentos y Manuales de estudio. Estudió una segunda profesión y dejó obras militares y civiles en todo el país. Hablar de Campos, es hablar de la Fortaleza de Santa Teresa y el Fuerte San Miguel, del Museo Militar, la Casa de Lavalleja y Casa de Rivera, de arquitectura militar; o hablar de la finalización de la Guerra del Chaco, del *Graf Spee*, y así podríamos seguir descubriendo un hombre polifacético. Militar, arquitecto, docente e historiador con un legado cultural sin igual (figura 7). Campos dejó un legado sin precedentes para estudiar la historia militar y civil del Uruguay del Siglo XX. Desde su participación en el Consejo de Ministros

apoyó y colaboró con sus pares. Logró que el Poder Legislativo, luego de varios pasajes por las comisiones, votara la ley orgánica militar N° 10.050 -vigente hasta el año 2019- lo cual agradeció en nombre del "Ejército Nacional y suyo propio" a la Cámara por el significado que tenía para el Ejército y el país. Su mirada hacia la defensa Nacional y del Río de la Plata fue permanente. Ante este episodio de la Segunda Guerra Mundial defendió la conducta y los principios del gobierno en cuanto a su jurisdicción en aguas del Río de la Plata y su neutralidad. Presidió la Comisión especial de la Defensa Pasiva, redactó su ley y la compartió con los países de la región. De igual manera se ocupó de proyectar un aeropuerto que Uruguay necesitaba y el progreso demandaba, siendo el único país de América Latina donde no llegaban los vuelos internacionales de la época. Como Ministro, creó la comisión, la presidió y dejó un legado en infraestructura que el país dis-



fruta hoy día -con la modernización correspondiente- como el Aeropuerto Internacional de Carrasco, el Aeropuerto de Punta del Este, y recientemente el Aeropuerto Binacional de Rivera y el Aeropuerto

Internacional de Salto.

Falleció en Montevideo el 10 de junio de 1970 a los noventa años de edad (1).

### **Resumen Biográfico del General Alfredo Campos (8)**

18/02/1880 - Nace Alfredo Campos en Montevideo. Padres Ramón Campos y Eulalia Calp.

05/03/1895 - Ingresó a la Academia General Militar.

20/03/1897 - Fue asignado a la División Canelones. Primera revolución de Aparicio Saravia.

18/05/1898 - Ascendió a alférez en comisión en el Plantel de Artillería.

04/07/1898 - Participó del duelo de Artillería conocido como "Motín del 4 de Julio".

25/08/1902 - Ascendió a teniente segundo.

22/09/1902 - Fue asignado a la Compañía de Cadetes de la Academia General Militar.

20/03/1903 - Fue asignado al Batallón de Guardias Nacionales No.4. Jefe Dr. Claudio Williman.  
Segunda revolución de Aparicio Saravia.

01/01/1904 - Se incorporó al Grupo de Ametralladoras de la Guardia del Parque y marcha con el Ejército del Sur a Nico Pérez. Tercera revolución de Aparicio Saravia.

12/09/1904 - Ascendió a teniente primero con antigüedad al 14 de Enero de 1904.

18/02/1905 - Fue nombrado jefe de la Sección Arquitectura del Estado Mayor del Ejército.

01/03/1906 - Ascendió al grado de capitán graduado.

31/12/1906 - Recibió el título de arquitecto.

25/07/1910 - Fue promovido a sargento mayor graduado.

28/09/1910 - Fue nombrado segundo jefe del Batallón de Voluntarios No.1 ante la revolución de Basilio Muñoz y caudillos del Partido Nacional. Finalizó el 29/11/1910.

07/02/1917 - Ascendió a teniente coronel.

20/01/1920 - Asumió como jefe de la Oficina de Construcciones Militares.

17/05/1920 - El Poder Ejecutivo otorga licencia de 6 meses por viaje de estudio a Estados Unidos, Europa y países de América. Lo sucede Cap. Arq. Alfredo Baldomir.

13/10/1920 - El Gobierno dispone publicar el informe presentado sobre Construcciones Militares en la Revista Militar y Naval. La Facultad de Arquitectura lo denominó material de consulta obligatoria.

10/02/1921 - Ascendió a coronel.

14/03/1923 - Fue nombrado jefe del Regimiento de Artillería No.1.

06/11/1923 - Asumió como director del Arsenal de Guerra.

27/02/1928 - Presentó su renuncia a todo los cargos militares.

20/04/1929 - El Presidente emite un decreto nombrándolo director de la Escuela Militar.

29/06/1930 - Participó del IV Congreso Panamericano de Arquitectos. Rio de Janeiro.

20/06/1933 - Integró el Estado Mayor del Ejército.

21/02/1934 - Ascendió al grado de general de Brigada.

- 26/03/1934 - Asumió como director de la Escuela Militar de Aplicación.
- 12/06/1935 - Fue designado presidente de la delegación uruguaya en la Comisión Militar Neutral para la conferencia de paz en el Chaco.
- 03/10/1936 - Regresó a la Escuela Militar manteniendo actuaciones en la Comisión Militar Neutral.
- 08/04/1938 - Fue designado Inspector General del Ejército. Renunció el 19 Junio.
- 19/06/1938 - Asumió el Ministerio de Defensa Nacional. Renunció el 23 de febrero de 1940.
- 09/03/1942 - Se desempeñó como Consejero de Estado hasta el 12 de febrero de 1943.
- 01/03/1943 - Reasumió la cartera del Ministerio de Defensa.
- 18/02/1945 - Pasó a situación de retiro a los sesenta y cinco años de edad.
- 24/06/1946 - Renuncia al Ministerio de Defensa Nacional.
- 10/06/1970 - Falleció en la ciudad de Montevideo.

**Obras más importantes escritas por el General Alfredo Campos (9).**

- 1912 - *Proyecto de un programa de estudios teóricos prácticos para formar Oficiales de primera clase y Capataces albañiles en la Escuela Nacional de Artes y Oficios*. Revista de la Asociación de Ingenieros y Arquitectos del Uruguay N° 53.
- 1920 - *Observaciones sobre el alojamiento de las tropas y otros edificios militares efectuados en algunos países americanos y europeos*. Imprenta de la Escuela Militar, Montevideo, 1934. Publicado en la Facultad de Arquitectura bajo el nombre de: Informe sobre la misión de estudio en el extranjero presentado por el Teniente Coronel Alfredo Campos. Arquitecto Jefe de "Construcciones Militares"
- 1944 - El pensamiento civil del País orientando los problemas de la Defensa Nacional y de la Instrucción Militar Obligatoria. Compilador. Ministerio de Defensa, Imprenta Militar. Reeditado por la Biblioteca Gral. Artigas. Volumen No.45.
- 1948 - El Aeropuerto Nacional de Carrasco. Anales de la Universidad de la República, 1948.
- 1952 - Un episodio de la Segunda Guerra Mundial en aguas territoriales de la ROU. Biblioteca Gral. Artigas, Volumen No.5.
- 1954 - Misión de Paz en el Chaco Boreal. Biblioteca Gral. Artigas, Volumen N° 19 y 20.
- 1959 - La organización defensiva de las fronteras coloniales de lo que habría de ser en el tiempo el Estado Oriental del Uruguay. Revista del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay. Imprenta Nacional. Conferencia dictada en 1957.
- 1960 - La Escuela Militar 1885-1960. Reeditado al cumplirse su 75 aniversario de la Escuela Militar. Biblioteca Gral. Artigas. Volumen No.33.
- 1960 - Breve reseña histórica del Servicio de Ingeniería y Arquitectura Militar. Reeditado en el Boletín Histórico del Ejército N° 259-262.
- 1964 - Como vio al Uruguay en 1909 un alto Militar Francés. Revista del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay. Diciembre de 1964
- 1999 - Recuerdos Desvaídos. Instituto Histórico Militar Gral. Artigas.
- 1999 - Diario de un Teniente en la Campaña de 1904. Instituto Histórico Militar Gral. Artigas.



#### **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 y análisis de datos, redacción y aprobación de la versión final.

#### **REFERENCIAS**

(1) Campos Thévenin G. Esquema para una aproximación a la obra arquitectónica del Arq. Alfredo Campos. En: Eduardo Porciúncula. Hermanos de Sangre. Alfredo Campos, una biografía política 1938-1946. Buenos Aires : SB, 2023, p. 193-197.

(2) Campo A. Recuerdos desvaídos. Montevideo : Instituto Histórico Militar Gral. Artigas, 1999, p. 231.

(3) Legajo Gral. Alfredo Campos. División legajos. Montevideo : Departamento de estudios históricos del Comando General del Ejército, caja 4.

(4) Campos A. Breve reseña histórica del Servicio de Ingeniería y Arquitectura Militar. Boletín Histórico del Ejército Nº 259-262. Montevideo : Estado Mayor del Ejército, 1978, p. 90-101.

(5) División Construcciones Militares. Instrucciones para el cuidado y conservación de los cuarteles y demás edificios militares. Montevideo : Imprenta del E.M.E., 1918.

(6) Campos A. Observaciones sobre el alojamiento de las tropas y otros edificios militares efectuadas en algunos países americanos y europeos. Montevideo : Imprenta de la Escuela Militar, 1934, p. 89.

(7) Porciúncula E. Gral. Arq. Alfredo R. Campos, legado y Patrimonio. Boletín del Departamento de Estudios Históricos del Comando General del Ejército 2023; 363:38.

(8) Porciúncula E. Hermanos de Sangre, Alfredo Campos, una biografía política, 1938-1946. Buenos Aires : SB, 2023, p.12.

(9) Porciúncula E. Hermanos de Sangre, Alfredo Campos, una biografía política, 1938-1946. Buenos Aires : SB, 2023, p.198.


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



## Características de los niños hospitalizados que recibieron transfusiones de sangre desplasmatazada durante el 2019. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell

Characteristics of hospitalized children who received deplasmatazated blood transfusions during 2019. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Características das crianças hospitalizadas que receberam transfusões de sangue desplasmatazado durante 2019. Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.4.e301>

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

Felipe Lemos García <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-4342-6808>


Mercedes Abadie <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0009-0001-1444-8194>

Belén Casal <sup>d</sup>  <https://orcid.org/0009-0008-8916-0102>

Nicolás Consolandich Roballo <sup>e</sup>  <https://orcid.org/0009-0001-3212-4601>

María Josefina Ruiz Larraburu <sup>f</sup>  <https://orcid.org/0009-0007-2511-3641>

Nicolás Sagasti Trias <sup>g</sup>  <https://orcid.org/0009-0006-3838-8065>

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

(a) Prof. Adj. Unidad Académica Pediatría "C". Universidad de la República, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

(b) Médico Hemoterapeuta. Departamento de Medicina Transfusional. CHPR. ASSE. Docente asociado a la Unidad Académica C. Universidad de la República, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

(c,d,e,f,g) Estudiante. Ciclo Metodología II 2021. Universidad de la República, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

(h) Prof. Unidad Académica Pediatría "C". Universidad de la República, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

### Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Casuriaga Lamboglia AL, Lemos García F, Abadie M, Casal B, Consolandich Roballo N, Ruiz Larraburu MJ, *et al.*

Características de los niños hospitalizados que recibieron transfusiones de sangre desplasmatazada durante el 2019.

Hospital Pediátrico-Centro Hospitalario Pereira Rossell. Salud Mil [Internet]. 20 de febrero de 2024 [DD de MM de AAAA]; 43(1):e301. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/428>

DOI: 10.35954/SM2024.43.1.4.e301.

## RESUMEN

**Introducción:** la terapia transfusional es un procedimiento terapéutico que ha contribuido a disminuir la mortalidad, y mejorar la calidad de vida de pacientes con diversas patologías. La utilización de guías en la práctica transfusional, contribuye a la utilización racional de las mismas.

Recibido para evaluación: noviembre 2023.

Aceptado para publicación: febrero 2024.

Correspondencia: Centro Hospitalario Pereira Rossell. Bulevard Artigas 1590. C.P. 11.600. Montevideo, Uruguay.

E-mail de contacto: anitacasuriaga7@gmail.com





**Objetivo:** describir las características de los niños de 1 mes a 14 años 11 meses hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell durante el 2019 que recibieron transfusión de sangre desplasmaticada.

**Metodología:** estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyeron los niños entre 1 mes y 14 años 11 meses asistidos en emergencia, unidad de reanimación, cuidados moderados, intermedios e intensivos del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Variables: edad, sexo, área de asistencia, motivo de ingreso, indicación de transfusión, cifras de Hb pre y post-transfusión, clasificación de la anemia, dosis.

**Resultados:** se incluyeron 160 transfusiones correspondientes a 97 pacientes, 56% eran de sexo masculino. Media de edad 3 años, 52% < 1 año. El motivo de ingreso más frecuente fue patología respiratoria infecciosa 37%. El 79% fueron transfundidos en unidad de cuidados intermedios e intensivos. Media Hb pre-transfusión 7,45 g/dL y post-transfusión de 10,1 g/dL. Predominó la anemia moderada, normocítica-normocrómica, pura. La dosis media de sangre desplasmaticada transfundida fue 12 cc/kg.

**Conclusiones:** en esta serie predominaron los pacientes de sexo masculino y menores a un año que ingresaron principalmente por patología respiratoria infecciosa. La mayoría de los pacientes transfundidos estaban en cuidados intensivos.

Futuros estudios de diseño prospectivo que incluyan pacientes de todos los escenarios asistenciales y de otros prestadores de salud, contribuirán a continuar el estudio de los pacientes transfundidos y a la elaboración de recomendaciones o protocolos locales.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia Ferropénica; Medicina Transfusional; Reacción a la Transfusión; Transfusión Sanguínea.

## ABSTRACT

**Introduction:** Transfusion therapy is a therapeutic procedure that has contributed to reducing mortality and improving the quality of life of patients with various pathologies. The use of guides in transfusion practice contributes to their rational use.

**Objective:** To describe the characteristics of children from 1 month to 14 years 11 months who were hospitalized in the Centro Hospitalario Pereira Rossell during 2019 who received a red blood cell transfusion.

**Methodology:** Retrospective descriptive study. Children aged 1 month to 14 years and 11 months assisted in the emergency, moderate, intermediate and intensive care of the Centro Hospitalario Pereira Rossell were included in the study. Variables: age, sex, area of care, reason for admission, indication for transfusion, Hb figures before and after transfusion, classification of anaemia, dose. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee.

**Results:** 160 transfusions corresponding to 97 patients were included, 56% were male. Mean age 3 years, 52% <1 year. The most frequent reason for admission was infectious respiratory disease 37%. 79% were transfused in the intermediate and intensive care unit. Mean Hb pre-transfusion 7.45 g/dL and post-transfusion of 10.1 g/dL. Moderate, normocytic-normochromic, pure anaemia predominated. The mean dose of deplasmaticated blood transfused was 12 cc/kg.

**Conclusions:** In this series, male patients less than one year of age predominated, admitted mainly for infectious respiratory disease. Most of the transfused patients were in intensive care.

Future studies of prospective design that include patients from all healthcare settings and from other healthcare providers, will contribute to continuing the study of transfused patients and to the development of local recommendations or protocols.

**KEYWORDS:** Anemia, Iron-Deficiency; Transfusion Medicine; Transfusion Reaction; Blood Transfusion.

## RESUMO

**Introdução:** a terapia transfusional é um procedimento terapêutico que tem contribuído para reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida de pacientes com diversas patologias. A utilização de diretrizes na prática transfusional contribui para o seu uso racional.

**Objetivo:** descrever as características das crianças de 1 mês a 14 anos e 11 meses internadas no Centro Hospitalario Pereira Rossell durante o ano de 2019 que receberam transfusão de sangue desplasmatazado.

**Metodologia:** estudo descritivo retrospectivo. Foram incluídas crianças com idade entre 1 mês e 14 anos e 11 meses atendidas na emergência, unidade de reanimação, cuidados moderados, intermediários e intensivos do Centro Hospitalario Pereira Rossell. Variáveis: idade, sexo, área de atendimento, motivo da admissão, indicação de transfusão, valores de Hb pré e pós-transfusão, classificação da anemia, dose.

**Resultados:** foram incluídas 160 transfusões correspondentes a 97 pacientes, 56% eram do sexo masculino. A idade média foi de 3 anos, 52% < 1 ano. O motivo mais frequente de admissão foi patologia respiratória infecciosa (37%). 79% foram transfundidos na unidade de tratamento intermediário e intensivo. Hb média pré-transfusional de 7,45 g/dL e Hb pós-transfusional de 10,1 g/dL. Predominou a anemia moderada, normocítica-normocrômica e pura. A dose média de sangue desplasmatazado transfundida foi de 12 cc/kg.

**Conclusões:** nesta série, houve uma predominância de pacientes do sexo masculino com menos de um ano de idade que foram admitidos principalmente por patologia respiratória infecciosa. A maioria dos pacientes transfundidos estava em tratamento intensivo.

Estudos prospectivos futuros incluindo pacientes de todos os ambientes de atendimento e outros prestadores de serviços de saúde, contribuirão para um estudo mais aprofundado dos pacientes transfundidos e para o desenvolvimento de recomendações ou protocolos locais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anemia Ferropriva; Medicina Transfusional; Reação Transfusional; Transfusão de Sangue.

## INTRODUCCIÓN

La medicina transfusional en su aplicación clínica comprende la transfusión de sangre desplasmatazada (SD) y hemocomponentes, los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, la inmunoterapia y la terapia celular. Tiene como propósito el restablecimiento de la salud, corrección de un déficit orgánico tanto cuantitativo como cualitativo, en pacientes con patologías sin otra alternativa terapéutica. Esta disciplina abarca toda la cadena transfusional comenzando por la selección de los donantes, la extracción de sangre, el procesamiento y el análisis de los componentes sanguíneos hasta la distribución, administración y seguimiento de los receptores (1-4).

La transfusión es una práctica clínica frecuente que ha crecido de manera exponencial a lo largo de los años, con beneficios únicos, indiscutibles y

capaces de salvar vidas cuando es correctamente indicada. Sin embargo, es costosa y son frecuentes las reacciones adversas, siendo importante valorar tanto sus riesgos como sus beneficios.

La transfusión en pediatría exige al clínico tener en cuenta la fisiología, desarrollo y estado madurativo del niño y adolescente. En niños el volumen sanguíneo y la concentración de hemoglobina varían por edad y peso corporal (1,5-7).

Respecto a las indicaciones de la transfusión de SD es fundamental que sean individualizadas y tomar en cuenta diversos parámetros, como la edad, la etiología de la anemia, la clínica del paciente y los estudios complementarios. Las manifestaciones clínicas más importantes a considerar son síntomas y signos de hipoxia, cianosis, taquicardia, hipotensión, dificultad respiratoria, compromiso de conciencia, entre otros. Estos tienen mayor peso a la hora de indicar una transfusión,



ya que la cifra de hemoglobina por sí misma no refleja la tolerancia de la anemia (1).

En cuanto a los valores de hemoglobina en las indicaciones, en los últimos años se ha postulado que el uso de una estrategia restrictiva, que decide iniciar la transfusión con valores de hemoglobina menores a 7 g/dl, conseguía resultados funcionales similares en comparación con la estrategia liberal, que utiliza valores de hemoglobina de 10 g/dl. Se concluyó que no solo se obtienen los mismos beneficios con una terapia restrictiva, sino que también se reduce el número de pacientes que reciben transfusiones y número de unidades transfundidas, evitando potenciales riesgos y ahorrando recursos (1,4,6,7).

Las reacciones adversas asociadas al uso de SD son más frecuentes en la población pediátrica. Se clasifican en agudas (< 24hs) y tardías (> 24hs) e inmunológicas y no inmunológicas. Las dos más frecuentes son la reacción febril no hemolítica y la reacción alérgica. La lesión pulmonar aguda por transfusión (TRALI) es la que tiene mayor mortalidad. TRALI y la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO) son responsables de más de la mitad de las defunciones asociadas a transfusiones (1,2,8,9).

A pesar de la importancia e implicancias de este tratamiento, existen escasas comunicaciones locales e internacionales al respecto. La bibliografía disponible aborda situaciones específicas (2,3).

En este contexto, se propone la realización de la presente investigación. La pandemia generada por SARS-CoV-2, impactó negativamente en el número de donantes de sangre, así como en la realización de transfusiones y procedimientos. Por este motivo, el período de tiempo seleccionado para la investigación es el año 2019. Se realizó la investigación en el Hospital Pediátrico (HP) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

El CHPR es un prestador integral de salud, de referencia en la asistencia de niños del subsector público del país.

## OBJETIVO

Describir las características de los niños de 1 mes a 14 años 11 meses hospitalizados en el HP-CHPR durante el año 2019 que recibieron transfusión de SD.

## METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, retrospectivo en el que se incluyeron todos los niños entre un mes y catorce años y once meses hospitalizados en HP-CHPR que recibieron transfusiones de SD en emergencia, unidad de reanimación, unidades de cuidados moderados e intensivos independientemente del motivo de la indicación durante el año 2019. Se excluyeron recién nacidos y pacientes asistidos en el Servicio de Hemato-Oncología.

Para el cálculo de la prevalencia se tomó en cuenta a todos los niños entre un mes y catorce años y once meses hospitalizados en HP-CHPR que recibieron transfusiones de SD durante el año 2019. La fuente de datos fue la Base de datos del sistema informático del Departamento de Medicina Transfusional (SISSAN) del Hospital Pereira Rossell e historias clínicas.

Las variables analizadas fueron: características de los niños (edad, sexo, peso, área de asistencia, antecedentes patológicos, transfusiones previas, motivo de ingreso) y características de la transfusión (indicación de transfusión, cifras de Hb pre y post-transfusión, otros índices hematimétricos, clasificación de la anemia, síndrome funcional anémico, dosis, número de transfusiones).

Los antecedentes patológicos se agruparon según la Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (10).

Los motivos de ingresos se agruparon en las siguientes categorías: Patología Infecciosa Respiratoria (neumonía bacteriana, neumonía viral, bronquiolitis); Patología Quirúrgica; Patología Infecciosa No Respiratoria (infecciones gastroenterológicas, Infecciones de piel, Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), Infecciones urinarias, Infecciones congénitas, Infecciones cardíacas, Infecciones por

catéter); Trauma; Anemia; Patología Respiratoria No Infecciosa (asma, obstrucción vía aérea superior, insuficiencia respiratoria); Crisis Epilépticas; Otras.

Existen tres situaciones clínicas principales en las que está indicada la terapia transfusional: para mantener o restaurar un volumen adecuado de sangre circulante (sangrado activo), para mantener y restaurar la capacidad del transporte del oxígeno de la sangre (anemia bien tolerada que se debe compensar) y para reponer componentes específicos de la sangre cuyo déficit produce manifestaciones clínicas (anemia mal tolerada) (1).

Las anemias se clasificaron según su severidad en leve (Hb 9-10,9 mg/dL), moderada (Hb 7-8,9 mg/dL) y severa (Hb menor a 7 mg/dL) (2,3); según su morfología utilizando los índices hematimétricos (VCM, HCM) con rangos de referencia para cada edad (2,4).

Se consideró anemia pura cuando únicamente estaba afectada la serie roja e impura cuando estaban afectadas concomitantemente la serie blanca o plaquetaria.

La dosis se valoró en función de los ml por kg de peso transfundidos o el cálculo de la transfusión según fórmula recomendada: volumen = (Hb deseada-Hb actual) x volumen sanguíneo (L)/Hb en la unidad de SD. El volumen sanguíneo en menores de 2 años se estima: peso (kg) x 0,08 y en mayores de 2 años peso (kg) x 0,07 (1).

Análisis estadístico: las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y las cuantitativas en medidas de resumen o tendencia central y dispersión. Para el análisis comparativo de los datos se utilizó el test de chi cuadrado.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico Excel.

Consideraciones éticas: se solicitó el aval del Comité de Ética institucional para la realización del presente trabajo de investigación.

Se utilizó una base de datos anonimizada.

Se aseguró la confidencialidad de los datos en todas las etapas del estudio.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se realizaron 5125 transfusiones, de las cuales 160 (3%) cumplieron con los criterios de inclusión. Los 160 actos transfusionales correspondieron a 97 pacientes, 31 de ellos recibieron transfusión de SD en más de una ocasión.

El 56% de los pacientes (n=54) eran de sexo masculino.

La media de edad fue 3 años (rango 1 mes a 14 años). El 52% (n=51) eran menores de un año ( $p < 0,05$ ) y el 41% (n=40) tenían grupo sanguíneo 0Rh positivo. Las características de los pacientes se muestran en tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=97).

| CARACTERÍSTICA                  | FA | FR (%) |
|---------------------------------|----|--------|
| <b>Sexo</b>                     |    |        |
| Masculino                       | 54 | 56     |
| Femenino                        | 43 | 44     |
| <b>Edad</b>                     |    |        |
| <1 año                          | 51 | 53     |
| 1-5 años                        | 24 | 25     |
| 6-10 años                       | 6  | 6      |
| >10 años                        | 16 | 16     |
| <b>Grupo sanguíneo</b>          |    |        |
| 0 RhD positivo                  | 40 | 41     |
| A RhD positivo                  | 39 | 40     |
| B RhD positivo                  | 5  | 6      |
| A RhD negativo                  | 4  | 4      |
| A BRhD positivo                 | 4  | 4      |
| 0 RhD negativo                  | 4  | 4      |
| B RhD negativo                  | 1  | 1      |
| <b>Antecedentes patológicos</b> |    |        |
| Si                              | 72 | 74     |
| No                              | 25 | 26     |

FA: frecuencia absoluta, FR: frecuencia relativa.



El 74% (n=72) de los pacientes tenían uno o más antecedentes patológicos a destacar ( $p < 0,05$ ).

Del total de estos pacientes, se hallaron 107 antecedentes patológicos, los cuales fueron agrupados según clasificación CIE-10, se muestran en tabla 2. De los 97 pacientes, el 6% (n=6) recibieron transfusiones previas, el 85% (n=82) no recibieron y en el 9% (n=9) no existía registro en la historia clínica de este dato.

Al analizar los motivos de ingreso, el más frecuente fue la patología respiratoria infecciosa representando el 37% (n= 36), de ellos 22 pacientes ingresaron en los meses de invierno. Los motivos de ingreso y el desglose de los mismos por edad se muestran en tablas 3 y 4.

En relación al área de asistencia, el 79% de las transfusiones se realizaron en la unidad de cuidados intermedios e intensivos (UCIN), el 9% en emergencia, el 7% en unidad de reanimación (URE) y el 5% en cuidados moderados.

En la tabla 5, se analizan los motivos de ingreso según el área de asistencia. Con fines prácticos se agruparon en pacientes críticos UCIN y URE, y no críticos (cuidados moderados y emergencia).

Con respecto a los motivos de transfusión, los mismos fueron agrupados en tres categorías: anemia bien tolerada que se debe compensar 37% (n=36), anemia mal tolerada 35% (n=34), sangrado activo 25% (n=24) y no se pudieron obtener datos en el 3% (n=3). En la tabla 6 se exponen los motivos de transfusión según el rango etario. La correlación entre los motivos de transfusión y los motivos de ingreso se muestra en tabla 7.

La clasificación de la anemia se realizó de acuerdo a su severidad, morfología y asociación con el compromiso de la serie blanca y/o plaquetaria. La clasificación de la misma se muestra en tabla 8. De las 160 transfusiones, se analizaron 134 hemogramas pre-transfusión ya que no se contó con el registro de 26 de ellas.

**Tabla 2.** Antecedentes patológicos agrupados según la Clasificación Internacional y Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10, edición 2020). (n=107).

| CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL Y ESTADÍSTICA DE ENFERMEDADES Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA SALUD (Cie-10, Edición 2020) | FA | FR (%) |
|--|----|--------|
| Ciertas afecciones originadas en el período perinatal  | 20 | 18,7   |
| Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas   | 18 | 16,8   |
| Enfermedades del aparato respiratorio  | 16 | 15,0   |
| Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas   | 11 | 10,3   |
| Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo inmunológico         | 10 | 9,3    |
| Enfermedades del aparato digestivo   | 6  | 5,6    |
| Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo neurológico   | 5  | 4,7    |
| Enfermedades del sistema nervioso  | 5  | 4,7    |
| Enfermedades del aparato circulatorio  | 5  | 4,7    |
| Enfermedades del aparato musculoesquelético y del tejido conectivo   | 4  | 3,7    |
| Embarazo, parto y puerperio  | 3  | 2,8    |
| Enfermedades del aparato genitourinario  | 2  | 1,9    |
| Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo  | 1  | 0,9    |
| Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios sanitarios                                    | 1  | 0,9    |

FA: frecuencia absoluta, FR: frecuencia relativa.

**Tabla 3.** Motivos de ingreso de los pacientes (n=97).

| MOTIVO DE INGRESO  | FA | FR (%) |
|--|----|--------|
| Patología infecciosa respiratoria (NB, NV, BQ)                 | 36 | 37     |
| Patología quirúrgica   | 15 | 15     |
| Patología infecciosa no respiratoria (IGE, IP, ISNC, ITU, etc) | 14 | 14     |
| Trauma   | 14 | 14     |
| Anemia   | 8  | 8      |
| Patología respiratoria no infecciosa (asma, OVAS)              | 5  | 5      |
| Crisis epilépticas   | 3  | 3      |
| Otras  | 2  | 2      |

FA: frecuencia absoluta, FR: frecuencia relativa NB: neumonía bacteriana, NV: neumonía viral, BQ: bronquiolitis. IGE: infecciones gastroenterológicas, IP: infecciones de piel, ISNC: infecciones del SNC, ITU: infecciones urinarias. OVAS: obstrucción vía aérea superior.

**Tabla 4.** Motivos de ingreso según el rango etario. (n=97).

| EDAD:                                | <1 año<br>FA | 1-5 años<br>FA | 5-10 años<br>FA | >10 años<br>FA |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|----------------|
| Patología respiratoria infecciosa    | 28           | 7              | 0               | 1              |
| Patología quirúrgica                 | 6            | 1              | 3               | 5              |
| Infecciones                          | 10           | 2              | 0               | 2              |
| Traumatismos                         | 0            | 6              | 2               | 6              |
| Anemia                               | 3            | 3              | 1               | 1              |
| Patología respiratoria no infecciosa | 2            | 3              | 0               | 0              |
| Crisis epilépticas                   | 1            | 1              | 0               | 1              |
| Otras                                | 1            | 1              | 0               | 0              |

FA: frecuencia absoluta.

**Tabla 5.** Motivo de ingreso según la gravedad del paciente (n=97).

| Patología                            | Pacientes críticos<br>(UCIN, URE) FA | Pacientes no críticos<br>(cuidados moderados/emergencia) FA |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Patología respiratoria infecciosa    | 34                                   | 2   |
| Patología quirúrgica                 | 14                                   | 1   |
| Infecciones                          | 10                                   | 3   |
| Traumatismos                         | 12                                   | 2   |
| Anemia                               | 0                                    | 8   |
| Patología respiratoria no infecciosa | 4                                    | 1   |
| Crisis Epilépticas                   | 2                                    | 1   |
| Otras                                | 3                                    | 0   |

UCIN: unidad de cuidados intensivos, URE: unidad de reanimación y estabilización, FA: frecuencia absoluta.

**Tabla 6.** Motivo de transfusión según rango etario (n=97).

| Edad      | Anemia que se debe compensar FA | Anemia mal tolerada FA | Sangrado activo FA | No hay datos FA |
|-----------|---------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|
| <1 año    | 27                              | 21                     | 2                  | 1               |
| 1-5 años  | 7                               | 11                     | 5                  | 1               |
| 5-10 años | 0                               | 1                      | 5                  | 0               |
| >10 años  | 2                               | 1                      | 12                 | 1               |

FA: frecuencia absoluta.

**Tabla 7.** Motivo de transfusión según el motivo de ingreso (n=97).

| Motivo de ingreso                    | Motivo de transfusión           |                        |                    |                 |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------|-----------------|
|                                      | Anemia que se debe compensar FA | Anemia mal tolerada FA | Sangrado activo FA | No hay datos FA |
| Patología infecciosa-respiratoria    | 19                              | 17                     | 0                  | 0               |
| Patología quirúrgica                 | 3                               | 3                      | 9                  | 0               |
| Patología infecciosa no respiratoria | 8                               | 4                      | 1                  | 1               |
| Trauma                               | 1                               | 0                      | 12                 | 1               |
| Anemia                               | 0                               | 7                      | 1                  | 0               |
| Patología respiratoria no infecciosa | 2                               | 1                      | 1                  | 1               |
| Crisis comicial                      | 2                               | 1                      | 0                  | 0               |
| Otras                                | 1                               | 1                      | 0                  | 0               |

FA: frecuencia absoluta

**Tabla 8.** Clasificación de las anemias (n=134).

| CLASIFICACIÓN   | FA  | FR (%) |
|---|-----|--------|
| <b>Según severidad</b>  |     |        |
| Leve  | 20  | 15     |
| Moderada  | 72  | 54     |
| Severa  | 42  | 31     |
| <b>Según morfología</b>   |     |        |
| Microcítica Hipocrómica   | 22  | 16     |
| Normocítica Normocrómica  | 103 | 77     |
| Normocítica Hipocrómica   | 3   | 2      |
| Macroscítica Normocrómica   | 4   | 3      |
| Macroscítica Hiperocrómica  | 2   | 2      |
| <b>Según asociación con afectación de otras series sanguíneas</b> |     |        |
| Pura  | 115 | 86     |
| Impura  | 19  | 14     |

FA: frecuencia absoluta, FR: frecuencia relativa.

El rango de hemoglobina pre transfusión fue de 3,1 a 11,8 g/dL, con una media de 7,45 g/dL y una mediana de 7,55 g/dL.

De los 160 actos transfusionales, se incluyeron 107 transfusiones para el análisis de las dosis administradas. Las restantes fueron excluidas por no contar con el dato en los registros médicos. El rango fue de 2,5 a 20 cc/kg de SD y la dosis media 12 cc/kg de SD. Recibieron <10 cc/kg el 17% (n=27), entre 10-16cc/kg 39% (n=62) y >16cc/kg 11% (n=18).

Se utilizaron distintos tipos de concentrados. De las transfusiones analizadas, 51% (n=82) corresponden a concentrados normales y 49% (n=78) a concentrados modificados, dentro de ellos 69% fueron irradiados (n=54) y 31% leucorreducidos (n=24).

En cuanto a la hemoglobina post-transfusión, el rango fue de 4,7 a 15,8 g/dL y tanto la media como la mediana de 10,1 g/dL. De las 160 transfusiones, se realizaron 119 hemogramas en las primeras 48 horas posteriores a la transfusión para el control de la hemoglobina. De las 41 transfusiones restantes, no se contó con estudio de la Hb post transfusional en base a este criterio temporal.

Del total de los pacientes, 13% recibieron hierro junto con la transfusión: 7% por vía intravenosa, 5% por vía oral y un paciente recibió ambos.

Dentro de las anemias microcíticas hipocrómicas (n=22), 36% (n=8) fueron tratadas con hierro vía oral o intravenoso, 50% (n=11) no recibieron y del 14% (n=3) no existían datos.

## DISCUSIÓN

Esta serie representa la primera comunicación nacional que aborda la caracterización de las transfusiones en la población pediátrica.

Se observó predominio en el sexo masculino y más de la mitad de los pacientes que recibieron transfusiones eran menores de 1 año. La inmadurez inmunitaria, sumada a las características anatómicas y fisiológicas de este grupo etario, determina un mayor riesgo biológico y por ende

los hace especialmente vulnerables al desarrollo de enfermedades graves. Esto puede explicar el predominio estadísticamente significativo de este grupo entre los pacientes transfundidos (11-13).

En cuanto al grupo sanguíneo, la mayoría de los pacientes se distribuyeron entre los grupos 0Rh positivo y A RhD positivo. Este hallazgo, coincide con los grupos más prevalentes descritos en la comunicación local de Acosta y cols. en el año 2015 (14).

Es importante destacar que la gran mayoría de los pacientes, presentaban antecedentes personales patológicos a destacar. Dentro de estos, predominaban las afecciones originadas en el período perinatal, que incluye pacientes pretérminos, población más propensa al desarrollo de problemas de salud. A esto le siguen las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas y en un tercer lugar las enfermedades del aparato respiratorio. A pesar de que la mayoría de los pacientes presentaban antecedentes patológicos, solo un pequeño porcentaje de los mismos había recibido transfusiones previas al período de estudio.

En relación a los motivos de ingreso, aproximadamente la mitad de los mismos fueron por patología respiratoria infecciosa, y dentro de ellos los más frecuentes fueron bronquiolitis y neumonía aguda bacteriana. Ambas patologías constituyen una importante causa de morbi-mortalidad en pediatría y son un motivo frecuente de admisión hospitalaria. Por otro lado, si consideramos que la mayoría de los pacientes eran pequeños y fundamentalmente menores a 1 año, por las características anteriormente descritas de este grupo, es esperable que cursaran con enfermedad más grave, con insuficiencia respiratoria y con mayor requerimiento de ingreso a unidades de cuidados intensivos. En comunicaciones locales previas como la de Martínez y cols. del año 2017, se observó que la insuficiencia respiratoria fue la principal causa de prescripción de transfusión de SD en niños con enfermedad respiratoria aguda (3,15,16).



La patología quirúrgica y los traumatismos, también fueron motivos frecuentes de ingreso y en ellos la principal causa de prescripción de la transfusión fue sangrado activo.

Al analizar el área de asistencia, se observó un predominio estadísticamente significativo de niños asistidos en la unidad de cuidados intensivos. Este es un hallazgo esperable, ya que los niños críticamente enfermos, presentan una elevada prevalencia de anemia que asciende a 74% en aquellos cuya estadía supera los 2 días. Se estima que entre un 15-50% de los niños ingresados en unidades de terapia intensiva recibirán una transfusión de SD durante su estadía. La etiología de dicha anemia es multifactorial: pérdidas sanguíneas, inadecuada eritropoyesis, y en menor medida por hemodilución generada por la reposición con volumen. Las pérdidas sanguíneas representan la causa más frecuente. Por otro lado, los mecanismos compensatorios para mantener una adecuada disponibilidad de oxígeno suelen estar comprometidos en los niños gravemente enfermos. Todos los mecanismos anteriormente descritos, explican el hallazgo observado en esta serie. Sin embargo, a pesar de tratarse de una práctica frecuente, en los últimos años numerosos estudios han postulado que una actitud conservadora en cuanto a la transfusión de SD permite obtener iguales o mejores resultados que las liberales en estos pacientes. Recientemente se han generado iniciativas locales para contribuir a la protocolización de la indicación de transfusiones en niños críticamente enfermos. Continuar esta línea de trabajo, contribuirá a la prescripción racional de las mismas y minimizará los efectos adversos y alteraciones fisiológicas, metabólicas e inmunomoduladoras asociadas (1,3,15-18).

No se encontró predominancia en el motivo de transfusión, la anemia mal tolerada y la anemia bien tolerada que debió ser compensada se distribuyeron de forma equitativa, mientras que el sangrado activo fue levemente menor. Esto último

podría deberse a la nula incidencia de trauma observada en los menores de un año, quienes fueron la población más transfundida.

En cuanto a la clasificación de las anemias, las más frecuentes fueron las anemias moderadas, normocíticas, normocrómicas y puras. Estos hallazgos se condicen tanto con los motivos de ingreso más frecuente que fue la patología infecciosa respiratoria, cómo con los otros motivos de ingreso más frecuentes lo que sugiere una etiología inflamatoria de la anemia (19,20).

Es importante destacar que aun cuando la anemia más frecuente en pediatría es la ferropénica, en esta serie no fue la predominante. Este hallazgo, seguramente pueda explicarse por qué la mayoría de las anemias de etiología carencial no tienen presentaciones severas.

Al analizar la media de la cifra de Hb pre transfusión, los hallazgos fueron similares a los comunicados en otras series como la de Martínez y cols. en la cual las cifras se encontraban por encima de 7 g/dL, punto de corte planteado por la estrategia restrictiva. Este hallazgo, podría suponer que a pesar de las recomendaciones internacionales al respecto, en la práctica clínica la adherencia a las mismas es baja (3,15-18).

Futuros estudios, con otro tipo de diseño permitirán analizar en forma más adecuada estos hallazgos. En cuanto a la hemoglobina post-transfusional consideramos que es un importante para valorar, junto con la clínica, la respuesta del paciente. Los resultados hallados reflejan el beneficio indiscutido de esta terapéutica.

Las dosis administradas de transfusión de SD fueron expresadas en cc/kg, no hubo ningún registro que fuera calculado por la fórmula recomendada. En un tercio de los pacientes no se explicitaba la dosis o esta era superior a la dosis máxima recomendada (20 cc/kg), por lo que fue considerado un error. El mismo puede deberse al registro en la base de datos del departamento de medicina trans-

fusional, que en ocasiones informa el volumen en ml que sale del banco de sangre que puede no corresponderse con la dosis administrada al paciente. Creemos de vital importancia el correcto registro de la dosis en la historia clínica como se realiza con cualquier otra directiva terapéutica. En vistas al tratamiento con hierro en aquellos pacientes con anemia microcítica e hipocrómica, más de la mitad no lo recibió. Consideramos que si bien la transfusión es un recurso valioso en casos graves, no debería sustituir sino complementar al tratamiento de base de la anemia ferropénica.

### **Fortalezas y debilidades del estudio**

Esta serie, representa la primera comunicación nacional que abarca globalmente los niños, niñas y adolescentes hospitalizados en diversos escenarios asistenciales, que recibieron transfusiones de SD y que no se restringe a pacientes críticamente enfermos o con una patología determinada.

Como debilidades, presenta algunos sesgos metodológicos. Los mismos se vinculan a la selección de la muestra, que fue realizada mediante técnicas de muestreo no aleatorizado (por conveniencia), en la que se excluyeron pacientes con elevada prevalencia de transfusiones (unidad neonatal y hemato-oncológicos). Por otro lado, la realización del mismo en un hospital de referencia nacional y universitario determina que los pacientes asistidos tengan mayor complejidad y gravedad e influye en la frecuencia de la prescripción del acto transfusional.

Otra limitante observada, se vincula a la calidad de los registros médicos en la que se observó un importante sub-registro de datos.

El tipo de diseño, con recolección retrospectiva de los datos, hace que la obtención de los mismos dependa fundamentalmente de la calidad de los registros médicos, que como mencionamos fue insuficiente.

### **CONCLUSIONES**

En esta serie predominaron los pacientes de sexo masculino y menores a un año que ingresaron principalmente por patología respiratoria. UCIN fue el área de asistencia donde se llevaron a cabo la mayor cantidad de actos transfusionales. El motivo menos prevalente fue el sangrado activo, hallazgo que se podría explicar por la nula incidencia de trauma observada en los menores de un año. Para determinar la necesidad de transfusión de SD, es necesario realizar una evaluación individualizada de cada paciente que considere la combinación de: las manifestaciones clínicas, la tolerancia individual, la etiología de la anemia, la existencia de comorbilidades y los resultados de los estudios complementarios.

Futuros estudios, de diseño prospectivo, que incluyan pacientes de todos los escenarios asistenciales y de otros prestadores de salud, contribuirán a continuar el estudio de los pacientes transfundidos y a la elaboración de recomendaciones o protocolos locales.

#### **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) Lemos García F, Boggia B, Decaro J. Medicina Transfusional Pediátrica. En: Lemos García F. Medicina Transfusional Pediátrica. Cap. 1. [1a. ed.] Montevideo : Javier Cuadrado, 2020. p. 13-18.
- (2) Torres D, Silvera F, Borbonet D. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2018 Ago [citado 2023 Nov 20]; 89(4):264-270. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492018000500264&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492018000500264&lng=es)
- (3) Martínez J, Telechea H, Boggia B, Menchaca A. Transfusión de glóbulos rojos en niños con enfermedad respiratoria aguda. Necesidad de protocolización. Arch de Ped Urug 2017; 88(4):199-204. Disponible en: [https://www.sup.org.uy/archivos-de-pediatria/adp88-4/web/pdf/adp88-4\\_martinez-transfusion.pdf](https://www.sup.org.uy/archivos-de-pediatria/adp88-4/web/pdf/adp88-4_martinez-transfusion.pdf) [Consulta 11/09/2020].
- (4) Contreras DM, Martínez MC. Medicina Transfusional en el Siglo XXI. Rev Med Clin Condes 2015; 26(6):726-743. DOI:10.1016/j.rmclc.2015.11.002. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015001492> [Consulta 11/09/2020].
- (5) Martínez Pérez J, Bojorge Fonseca O. El ejercicio de la medicina transfusional basada en evidencias. Tesis de grado 2015, 79 p. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Instituto Politécnico de la Salud. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/53103341.pdf> [Consulta 11/09/2020].
- (6) Del Pozo A. Medicina transfusional: concepto actual. Med Infant 1993; 1(2):82-85. Disponible en: [https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/1994/i\\_2\\_082.pdf](https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/1994/i_2_082.pdf) [Consulta 11/09/2020].
- (7) Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra : OMS, 2002. 6 p. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67532/WHO\\_EDM\\_2002.3\\_spa.pdf;jsessionid=080B6B367BB5FB0C7DE528A3513AE-B47?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67532/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf;jsessionid=080B6B367BB5FB0C7DE528A3513AE-B47?sequence=1) [Consulta 11/09/2020].
- (8) Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI, Fung MK, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. Transfusion 2018; 58(1):60-69. DOI: 10.1111/trf.14359
- (9) Simpson J, Kinsey S. Paediatric transfusion. Vox Sang 2001 Jul; 81(1):1-5. DOI: 10.1046/j.1423-0410.2001.00077.x.
- (10) Clasificación Internacional de Enfermedades. 10a. revisión. 4a. ed. española. Modificación clínica. eCIE10ES edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos. 2022. Disponible en: [https://ecie.maps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_mc.html](https://ecie.maps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html) [Consulta 11/09/2020].
- (11) Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Pediatría Integral 2016; XX(5):287-308. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05\\_WEB.pdf#page=7](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05_WEB.pdf#page=7) [Consulta 11/09/2020].
- (12) Baeza Goñi A, Schonhaut L. Hospitalización del lactante. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2012 Jun [citado 2020 Set 13]; 83(3):290-294. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062012000300011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000300011&lng=es) <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000300011>
- (13) De Oliveira PR, Da Costa JR, de Freitas Mathias TA. Hospitalizaciones en menores de cinco años por causas evitables. Rev Latino-Am. Enfermagem 2012; 20(1):1-9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/wZR-dGPx4MJR6Jx69X5pHmrJ/?format=pdf&lang=es> [Consulta 11/09/2020].

- (14) Rodríguez J, Dackiewicz N, Toer D. La gestión hospitalaria centrada en el paciente. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(1):55-58. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.55>
- (15) Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, *et al.* Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356(16):1609-19. DOI: 10.1056/NEJMoa066240.
- (16) Akyildiz B, Ulgen Tekerek N, Pamukcu O, Dursun A, Karakukcu M, Narin N, *et al.* Comprehensive analysis of liberal and restrictive transfusion strategies in pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2018; 64(2):118-25. DOI: 10.1093/tropej/fmx037.
- (17) Sloniewsky D. Anemia and transfusion in critically ill pediatric patients: a review of etiology, management, and outcomes. *Critical Care Clinics* 2013; 29(2):301-317. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.11.005.
- (18) Athar MK, Puri N, Gerber DR. Anemia and blood transfusions in critically ill patients. *J Blood Transfus* 2012; 2012:629204. DOI: 10.1155/2012/629204.
- (19) Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. p. 1914.
- (20) Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13(2-3):183-190. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2003.v13n2-3/183-190/es> [Consulta 11/09/2023].

#### CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

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

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



## <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanoparticle for hybrid image.

<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagen híbrida

<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagem híbrida.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.5.e302>


Stephanie Simois <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0545-2180>


Agostina Cammarata <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-2828-5194>


Romina Glisoni <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7845-1800>

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

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

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

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

Pablo Cabral <sup>h</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

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

(b,c) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Instituto de Nanobiotecnología NANOBIOTEC (UBA-CONICET). Buenos Aires, Argentina.

(f) Universidad de la República, Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Montevideo, Uruguay.

### Citation this article / Cómo citar este artículo / Como citar este artigo

Simois S, Cammarata A, Glisoni R, Cabrera M, Tassano M, Gambini JP, *et al.* <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanoparticle for hybrid image. *Salud Mil* [Internet]. 20 February 2024 [cited DD MM YYYY];43(1):e302. Available from: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/421> DOI: 10.35954/SM2024.43.1.5.e302.

## ABSTRACT

**Introduction:** Currently nanotechnology has radically changed the diagnosis of many human pathologies. The aim of this work is to obtain silver nanoparticles for hybrid imaging (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG) having potential clinical imaging applications.

**Materials and methods:** We mixed 2 ml of ascorbic acid (1.7 x 10<sup>-4</sup> M), 5 mCi of <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, 2 ml of citric acid (8.0 x 10<sup>-4</sup> M) and 0.5 ml of silver nitrate (2.5 x 10<sup>-3</sup> M). Solution pH was 5, and it was shaken for 20 minutes at 37° C. Afterwards, 2 μL of Indocyanine Green (1.3 x 10<sup>-3</sup> M) was added (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). Physicochemical properties of the solution were characterized by UV (λ<sub>1</sub> = 420 nm, λ<sub>2</sub> = 254 nm) and gamma detector. Fluorescence image, particle size and IR spectrum were evaluated.

**Results:** Silver nanoparticles were obtained in aqueous solution a pH of 5. Their pH, color and spectrum were stable for seven days. Furthermore, the principal peak characterized by HPLC, UV and Gamma detector had similar retention times. Its UV spectrum showed an absorption band of 420 nm, which corresponds to the plasmon absorption band of these nanoparticles. The particle size was 46 nm ± 1.5 nm. The IR spectrum showed absorption bands in 3193, 2624, 1596 y 1212 cm<sup>-1</sup>.

Received for review: November 2023.

Accepted for publication: February 2024.

Correspondence: Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Mataojo 2055, P.O. 11400, Montevideo, Uruguay. Tel: (+5982) 5250901/108; fax: (+5982) 5250895.

Contact e-mail: pabloc7@gmail.com

**Conclusions:** We describe for the first time in literature the synthesis of hybrid (radioactive and fluorescent) silver nanoparticles. Their physiochemical properties were characterized, being stable and their labelling was reproducible having potential biomedical applications.

**KEYWORDS:** Silver Compounds; <sup>99m</sup>Tc-HID; Sodium Pertechnetate Tc 99m; Metal Nanoparticles; Indocyanine Green.

## RESUMEN

**Introducción:** actualmente la nanotecnología ha cambiado radicalmente el diagnóstico de muchas patologías humanas. El objetivo de este trabajo es obtener nanopartículas de plata para imagen híbrida (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG) que tengan potenciales aplicaciones clínicas en imagen.

**Materiales y métodos:** se mezclaron 2 ml de ácido ascórbico ( $1.7 \times 10^{-4}$  M), 5 mCi de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, 2 ml de ácido cítrico ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) y 0.5 ml de nitrato de plata ( $2.5 \times 10^{-3}$  M). El pH de la solución fue 5, y se agitó durante 20 minutos a 37° C. A continuación, se añadieron 2 µl de verde de indocianina ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). Las propiedades fisicoquímicas de la solución se caracterizaron mediante UV ( $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm) y detector gamma. Se evaluaron la imagen de fluorescencia, el tamaño de las partículas y el espectro IR.

**Resultados:** se obtuvieron nanopartículas de plata en solución acuosa a un pH de 5. Su pH, color y espectro fueron estables durante siete días. Además, el pico principal caracterizado por HPLC, UV y detector Gamma tenía tiempos de retención similares. Su espectro UV mostró una banda de absorción de 420 nm, que corresponde a la banda de absorción plasmónica de estas nanopartículas. El tamaño de las partículas era de  $46 \text{ nm} \pm 1,5 \text{ nm}$ . El espectro IR mostró bandas de absorción en 3193, 2624, 1596 y 1212  $\text{cm}^{-1}$ .

**Conclusiones:** describimos por primera vez en la literatura la síntesis de nanopartículas de plata híbridas (radioactivas y fluorescentes). Se caracterizaron sus propiedades fisicoquímicas, siendo estables y su etiquetado fue reproducible teniendo potenciales aplicaciones biomédicas.

**PALABRAS CLAVE:** Compuestos de Plata; Lidofenina de Tecnecio Tc 99m; Nanopartículas del Metal; Pertechnetato de Sodio Tc 99m; Verde de Indocianina.

## RESUMO

**Introdução:** Atualmente, a nanotecnologia mudou radicalmente o diagnóstico de muitas patologias humanas. O objetivo deste trabalho é obter nanopartículas de prata para imagens híbridas (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG) com possíveis aplicações de imagens clínicas.

**Materiais e métodos:** Misturamos 2 ml de ácido ascórbico ( $1.7 \times 10^{-4}$  M), 5 mCi de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, 2 ml de ácido cítrico ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) e 0.5 ml de nitrato de prata ( $2.5 \times 10^{-3}$  M). O pH da solução era 5 e ela foi agitada por 20 minutos a 37° C. Em seguida, foram adicionados 2 µL de indocianina verde ( $1,3 \times 10^{-3}$  M) (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). As propriedades físico-químicas da solução foram caracterizadas por UV ( $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm) e detector gama. A imagem de fluorescência, o tamanho das partículas e o espectro de infravermelho foram avaliados.

**Resultados:** As nanopartículas de prata foram obtidas em solução aquosa com pH de 5. Seu pH, cor e espectro permaneceram estáveis por sete dias. Além disso, o pico principal caracterizado por HPLC, UV e detector gama teve tempos de retenção semelhantes. Seu espectro de UV mostrou uma banda



de absorção de 420 nm, que corresponde à banda de absorção plasmônica dessas nanopartículas. O tamanho da partícula foi de 46 nm  $\pm$  1,5 nm. O espectro de IV mostrou bandas de absorção em 3193, 2624, 1596 e 1212  $\text{cm}^{-1}$ .

**Conclusões:** Descrevemos pela primeira vez na literatura a síntese de nanopartículas de prata híbridas (radioativas e fluorescentes). Suas propriedades físico-químicas foram caracterizadas, sendo estáveis e sua rotulagem foi reprodutível, com possíveis aplicações biomédicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Compostos de Prata; Lidofenina-99mTc; Nanopartículas Metálicas; Pertecnetato Tc 99m de Sódio; Verde de Indocianina.

## INTRODUCTION

Silver, represented by Ag symbol, has been used for many years as a precious metal. This metal is characterized for both its brilliant color and some important properties; such as ductility and malleability. Since silver comes from the d block of the periodic table, it is a transition metal (group 11 and period 5). Its atomic mass corresponds to 107.8682, its density is 10.49  $\text{g/cm}^3$ , its melting point is 962° C, and finally 2162° C corresponds to its boiling point. Almost all of silver chemical compounds have an oxidation number of +1. Moreover, silver's antibacterial properties have been widely studied because the toxicity in human cells is considerably lower than to bacteria (1,2).

Nanotechnology has many definitions and applications. However, all definitions highlight the design and development of highly ordered bottom-up nanostructured materials that offer specific responses when exposed to certain stimuli (3,4).

In contemporary industrial contexts, metallic nanoparticles have gained substantial prominence, finding diverse applications across sectors such as electronics, biology, and medicine (5).

This growing prominence is attributed to the expanding significance of nanoscale chemical entities in recent decades, driven by their multifaceted and pioneering prospects. The inherent potential within metallic nanoparticles enables precise manipulation of parameters like shape, size, color, and surface characteristics, empowering researchers with control over their properties.

Silver nanoparticles (AgNPs) have been particularly studied in order to use them in biomedical applications, for instance, they have proved to have antibacterial properties (6-8).

Furthermore, there are a many chemical methods that describe the synthesis and characterization of nanoparticles. Providing that different reducing and stabilizing agents are used, AgNPs become soluble in aqueous solution showing powerful optical and biomedical properties (9,10).

Cancer represents a global health challenge, arising from a complex interplay of environmental factors and genetic mutations. These mutations trigger a cascade of molecular events at the cellular level, ultimately culminating in the formation of tumors. Persistent exposure to low levels of oxidative stress has been identified as a potential contributor to cancer initiation by evading apoptosis (11).

Numerous investigations have demonstrated the intracellular localization of AgNPs within the perinuclear space of the cytoplasm and endolysosomal compartments as they enter cells via endocytosis (12).

AgNPs disrupt cellular respiration and generate reactive oxygen species (ROS). This detrimental impact on cells leads to oxidative stress, DNA damage, apoptosis induction, and mitochondrial impairment in cancer cells (13-16).

The concept of theranostics, which amalgamates diagnostics and therapy, finds application in biosynthesized AgNPs due to their dual functionality. These AgNPs exhibit anti-cancer

properties and are employed in targeted drug delivery and bioimaging vehicles.

In medical imaging, nuclear imaging techniques emerge as indispensable tools, primarily including positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). These techniques exhibit an exceptional capability to provide quantitative insights into biological phenomena *in vivo*. However, the clinical utility of these methods is tempered by their limitation of relatively low spatial resolution (17,18).

Conversely, fluorescent imaging stands as a compelling alternative with notably enhanced spatial resolution. Even more, indocyanine green (ICG), whose light-responsive attributes harness the precision of fluorescent imaging for real-time intraoperative delineation, resonating as an adept complement to nuclear imaging modalities. The aim of this work is to obtain silver nanoparticles for hybrid imaging (radioactive / fluorescent) (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG), with potential theranostic agent.

## MATERIALS AND METHODS

The materials used were silver nitrate (99.9%, Sigma Aldrich), ascorbic acid (Sigma Aldrich), citric acid (May & Baker LTD Dagenham England), sodium hydroxide (Anedra), indocyanine green (ICG) (Hub Pharmaceuticals.), Generator <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc (Technonuclear).

### 1. Fluorescent silver nanoparticles synthesis (AgNPs-ICG)

We mixed 20 ml of ascorbic acid ( $1.7 \times 10^{-4}$  M) with 20 ml of citric acid ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) and 5 ml of the silver nitrate solution ( $2.5 \times 10^{-3}$  M), constantly shaking at 90 rpm and 37° C. Solution pH was modified to 6 using a solution of 0.1 M sodium hydroxide, and it was shaken for 20 minutes at a controlled temperature of 37° C. Then, 20  $\mu$ L of ICG ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) were added (AgNPs-ICG). The nanoparticles were evaluated by size molecular exclusion chromatography, using PD-10 Sephadex G25 (Cytiva), mobile fase 0.9% NaCl,

taken fractions of 1 mL. Subsequent to this, a UV-visible analysis spanning the spectral range of 200 to 700 nm was executed to discern spectral shifts and changes in the suspension's hue for a period of 7 days.

### 2. Labelling of AgNPs-ICG with <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG)

The synthesis process commenced with the combination of 2 ml of ascorbic acid ( $1.7 \times 10^{-4}$  M) and 5 mCi of <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>. This mixture was integrated with 2 ml of citric acid ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) and then added 0.5 ml of a silver nitrate solution ( $2.5 \times 10^{-3}$  M), ensuring continuous agitation throughout.

Adjusting the pH to 6 was achieved by introducing a 0.1 M solution of sodium hydroxide, followed by vigorous shaking for duration of 20 minutes at a controlled temperature of 37° C.

Subsequently, 2  $\mu$ L of ICG ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) were introduced, culminating in the formation of the designated compound, denoted as <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG.

### 3. HPLC analysis (high-performance liquid chromatography)

Nanoparticles suspension were analyzed by size-exclusion chromatographic high-performance liquid chromatography (SE-HPLC) was performed on a TSKgel G300SW XL 7.8 mm x 30 cm column (Tosoh Bioscience, LLC, Japan) eluted with double distilled water, at a flow rate of 1 mL/min; with an Agilent 1200 series equipment, with diode array detection NaI(Tl) scintillation detectors, sample injection volume of 25  $\mu$ L and detector UV  $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm. Isocratic run time was 20 minutes.

### 4. Fluorescence imaging

One ml of AgNPs-ICG suspension was added to an Eppendorf tube and its fluorescence was measured in a *in vivo* MS FX PRO equipment (BRUKER Corporation). Analysis of the optical signal capture was performed using Bruker MI



Software. Fluorescence filters were as follows: ICG excitation = 760-785 and emission = 820-840. Fluorescence intensity for each of the probes was determined and reported as mean fluorescent intensity (MFI).

## 5. Particle size and IR Spectrum

AgNPs-ICG suspension size was determined in a Zetasizer equipment (DLS, Zetasizer Nano-ZS, Malvern Instruments). An AgNPs-ICG suspension was concentrated in nitrogen steam, and a sample of it was included in the sample-holder of an Agilent IR equipment with ATR module (Attenuated total reflectance Fourier transform infrared).

## RESULTS

Silver nanoparticles, denoted as AgNPs-ICG, were synthesized in an aqueous milieu, employing a controlled temperature of 37° C with continuous agitation at 90 rpm. The solution's pH was calibrated to 6, laying the foundation for subsequent analyses. A UV-visible spectroscopic evaluation was conducted within the wavelength range of 200 to 700 nm, revealing an absorption peak at 408 nm, congruent with the characteristic plasmon absorption spectrum of these nanoparticles (19).

These parameters, along with the visual attributes of the suspension, underwent study over a duration of 7 days, affirming their stability without discernible alterations (Figure 1).

To ascertain the composition and characteristics of the AgNPs-ICG, we employed molecular exclusion chromatography via a PD10 column. The profiles of this analysis are depicted in Figure 2.

Intriguingly, the profiles distinctly reveal that the indocyanine green-loaded nanoparticles exhibit elution at an expedited rate, and their elution profile distinctly diverges from that of the free ICG. The nanoparticles were studied utilizing infrared spectrometry, revealing distinctive spectral bands at 3193, 2624, 1596, and 1212  $\text{cm}^{-1}$  (Figure 3).

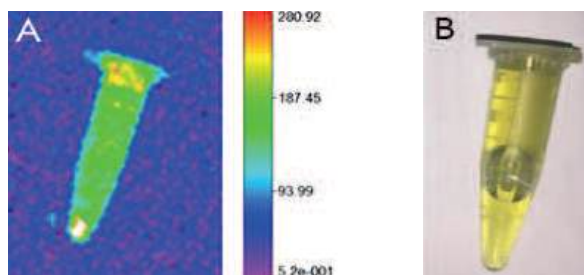


Figure 1A. Fluorescent image of AgNPs-ICG.

Figure 1B. Visible image of AgNPs-ICG.

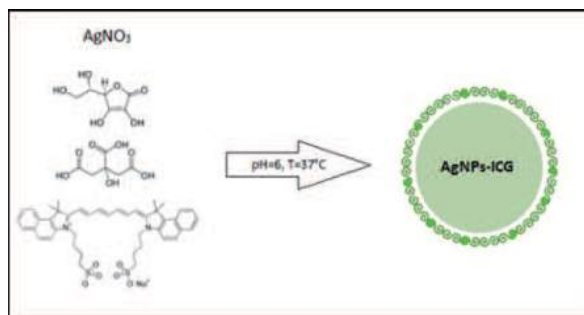


Figure 1C. Obtaining scheme of AgNPs-ICG.

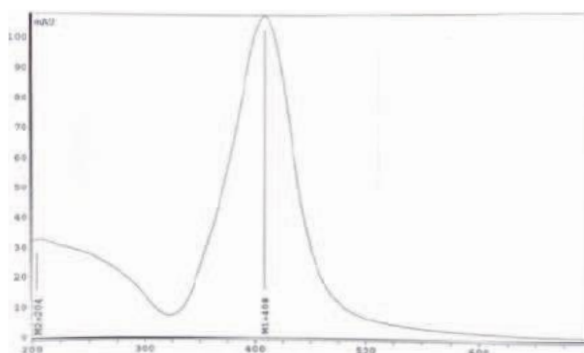


Figure 1D. UV visible spectrum of AgNPs-ICG.

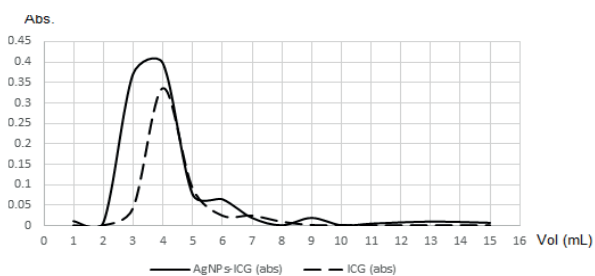


Figure 2. Size exclusion chromatography (PD-10).

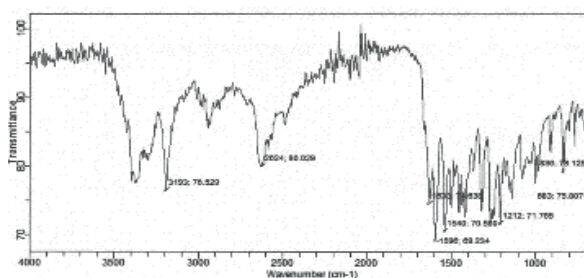


Figure 3. IR spectrum of AgNPs-ICG.

To elucidate their dimensional attributes, the AgNPs-ICG suspension's particle size was assessed employing laser light scattering equipment and singular-mode distribution was observed. This distribution presented a hydrodynamic diameter of  $46.8 \pm 1.7$  nm, indicative of a well-defined and tightly regulated particle size, accompanied by a PDI value of  $0.317 \pm 0.041$  (Figure 4).

The labelling process with <sup>99m</sup>Tc was successful, as the AgNPs-ICG nanoparticles were effectively loaded with <sup>99m</sup>Tc, resulting in the formation of <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG (Figure 5).

The radiochemical assessment of <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG nanoparticles via HPLC revealed a noteworthy concordance between the UV and gamma chromatograms, underscored by a confluence of retention times at the peak. This principal peak unveiled a distinct absorption band at 420 nm within its spectrum (Figure 6A).

Differentiating itself from pertechnetate, which exhibited a retention time of 11.6 minutes, the principal peak of the <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG nanoparticles demonstrated a distinct retention time of 7.2 minutes. This divergence in retention times serves as a robust indicator, indicating a radiochemical purity close to 100% (Figure 6B).

### DISCUSSION

The different applications of metallic nanoparticles, particularly silver ones, have been studied since last decades. Specially, the development of radioactive-fluorescent hybrid agents is of great biomedical importance; they can be used for diagnosis and guide therapy in operating room through *in vivo* molecular imaging (20).

Ag NPs have emerged as promising nanomaterial-based radiosensitizers, enhancing the radiation-induced eradication of glioma cells, as demonstrated by Liu *et al.* in 2013 (21).

Treatment of cancer cells with Ag NPs exhibits dose-dependent cytotoxicity.

Smaller-sized NPs, such as 20 nm and 50 nm,

exhibit heightened cytotoxicity at relatively lower radiation doses. In hypoxic glioma cells, treatment with Ag NPs in combination with radiotherapy significantly augments anti-glioma effects, resulting in enhanced radiation efficacy. This effect may be attributed to increased apoptosis activity and robust autophagy induction (22).

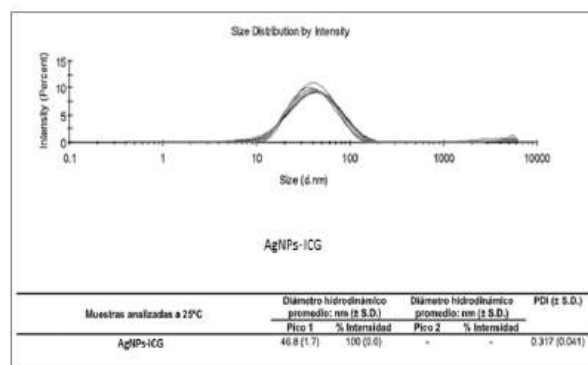


Figure 4. Particle size and IR spectra of AgNPs-ICG.

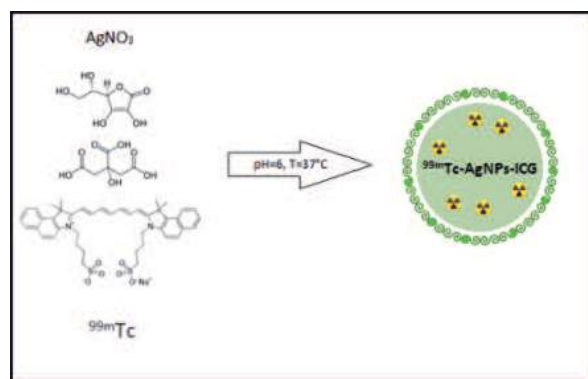


Figure 5. Labeling scheme of hybrid silver nanoparticles (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG).

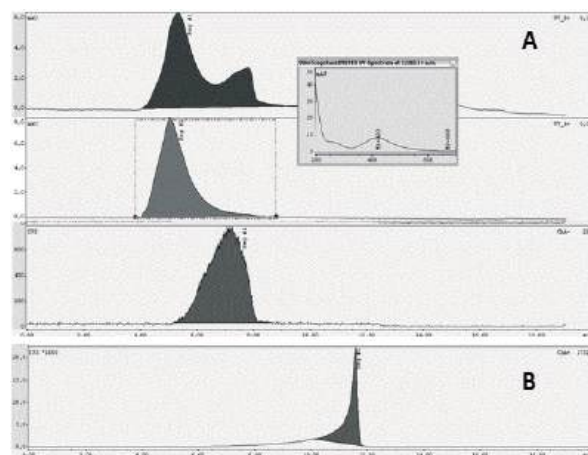


Figure 6A. HPLC perf of: <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG.

Figure 6B. HPLC perf of: Pertechnetate.



A recent study has shown promise by using modified Ag NPs coated with bovine serum albumin (BSA) and conjugated with verapamil (VRP). These modified Ag NPs have demonstrated effective accumulation in tumor cells, offering significant potential as high-efficiency nano radiosensitizers for glioma radiotherapy (23).

In the present study, we have synthesized and characterized fluorescent nanoparticles, denoted as AgNPs-ICG as potential theranostic agent. Fluorescent labelling is commonly used to monitor the biodistribution of nanomedicines. However, meaningful interpretation of the results requires that the fluorescent label remains attached to the nanomedicine. In this work, we explore the stability of AgNPs-ICG, wherein we assessed their size, and distribution. It was observed that these nanoparticles exhibited a uniform single-mode distribution, indicative of a highly controlled synthesis process. This consistency in size distribution is vital for their intended applications, particularly in the context of *in vivo* use, where uniformity can be crucial for ensuring consistent behavior and interactions within biological systems. Furthermore, an examination of the hydrodynamic diameter of the AgNPs-ICG was conducted, revealing a mean diameter of  $46.8 \pm 1.7$  nm. This specific size range is a notable achievement, as it aligns well with the optimal dimension desirable for biomedical applications. Such dimensions have been associated with enhanced cellular uptake, prolonged circulation times, and minimized potential for clearance by the reticuloendothelial system, thereby highlighting the nanoparticles' suitability for *in vivo* use (24).

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) analysis show different stretches of bonds shown at different peaks; 2624—C—H; O—H, 1638—C=C, and 1212—C=O. Peaks near  $3420\text{ cm}^{-1}$  and  $2950\text{ cm}^{-1}$  assigned to OH stretching and aldehydic C—H stretching, respectively. The peak near  $833\text{ cm}^{-1}$  assigned to C=CH<sub>2</sub>. FTIR spectra of silver

nanoparticles exhibited prominent peaks at 2950 and  $1638\text{ cm}^{-1}$ . The band 1370 developed for C—C stretching (25).

These observations collectively support the presence of silver nanoparticles and their interaction with organic ligands. These ligands likely engage with silver (Ag) through surface bonds formed between the most electronegative atoms and Ag's d orbitals. This interaction enables the aqueous stabilization of nanoparticles, yielding biocompatible attributes (26).

Moreover, our investigation extended to an assessment of the nanoparticles' stability over a period of 7 days, where the nanoparticles exhibited a remarkable stability profile, showcasing negligible alterations in their core properties. In addition to its primary function as a dye, ICG possesses the ability to convert light into heat and generate free radicals when activated by light (27).

These unique properties make ICG a promising candidate for serving as an effective photosensitizer in the context of photothermal therapy (PTT) for cancer treatment. It's worth noting that the cytotoxic effects of AgNPs are primarily observed at high concentrations, often in the range of several hundred micromolar concentrations (28).

To enhance their potential for cancer treatment, one effective approach is to load anti-cancer drugs or photosensitizers like ICG onto AgNPs. Furthermore, AgNPs serve as excellent nano carriers, particularly for heat-sensitive and water soluble compounds such as ICG. This advantage stems from the synthesis process of AgNPs, which doesn't necessitate the use of organic solvents or heating, making it highly favorable for these applications (29).

Taking our study further, we explore the dual labeled nanoparticles, namely <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG. This dual-labeling strategy, incorporating both radioactive and fluorescent moieties, holds immense potential for diverse applications

ranging from simultaneous imaging to targeted therapeutic interventions.

The HPLC-based analysis revealed that the dual-labeled nanoparticles exhibited a stable profile. The presence of both UV and GAMMA detectors enabled a comprehensive assessment of the nanoparticles' integrity, ensuring that both their fluorescent and radioactive components remained well-preserved over the course of the study.

The UV spectrum analysis unveiled a distinctive superficial plasmon resonance peak spanning the wavelength range of 400 to 450 nm, a hallmark feature that signifies the successful synthesis of silver nanoparticles (30).

We utilized HPLC with GAMMA detection to explore further. The resulting chromatogram revealed a unique peak, indicating the labeled nanoparticles (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). This distinct peak differed significantly from the chromatogram of free Pertechnetate, confirming the specific presence of the labeled nanoparticles.

This differentiation highlights the successful integration of the radioactive label (<sup>99m</sup>Tc) onto the AgNPs-ICG structure. The development of hybrid (fluorescent-radioactive) silver nanoparticles may open the path to novel diagnostic and therapeutic agents. Our study describes for the first time to our knowledge the development of silver hybrid (radioactive and fluorescent) nanoparticles. Their physiochemical properties were characterized being stable and their labelling was reproducible having potential biomedical applications.

## CONCLUSIONS

In this study, we successfully synthesized silver nanoparticles (AgNPs) for the development of a hybrid imaging agent, <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG, with promising potential as a theranostic agent. We characterized the AgNPs-ICG nanoparticles through various techniques, including infrared spectrometry and laser light scattering, which

revealed a well-defined and tightly regulated particle size with a hydrodynamic diameter of  $46.8 \pm 1.7$  nm and a low polydispersity index (PDI) value of  $0.317 \pm 0.041$ . Subsequent loading of <sup>99m</sup>Tc onto the AgNPs-ICG nanoparticles was successful, resulting in the formation of <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG with nearly 100% radiochemical purity. The development of <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG opens exciting avenues for improved cancer diagnosis, treatment, and research, along with potential applications in various medical fields including: Image-Guided Surgery, Cancer Diagnosis and Treatment, Personalized Medicine and Treatment Response Monitoring.

Further research and clinical studies will be vital in realizing the full potential of this innovative theranostic agent.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest. The study was carried out with the authors' own resources and/or those of the institution they represent.

## REFERENCES

- (1) Burduşel AC, Gherasim O, Grumezescu AM, Mogoantă L, Fica A, *et al.* Applications of Silver Nanoparticles: An Up-to-Date Overview. *Nanomaterials (Basel)* 2018 Sep; 8(9):681. DOI: 10.3390/nano8090681.
- (2) Clement JL, Jarrett PS. Antibacterial Silver. *Met Based Drugs* 1994; 1(5-6):467-482. DOI: 10.1155/MBD.1994.467.
- (3) Saji VS, Choe HC, Young KW. Nanotechnology in biomedical applications—a review. *Int J Nano Biomater* 2010; 3:119-139. DOI: 10.1504/IJNB.2010.037801.
- (4) Heiligtag FJ, Niederberger M. The fascinating world of nanoparticle research. *Mater Today* 2013; 16:262-271. DOI: 10.1016/j.mattod.2013.07.004.



- (5) Syafiuddin A, Salmiati Salim MR, Kueh ABH, Hadibarata T, Nur H. A Review of silver nanoparticles: Research trends, global consumption, synthesis, properties, and future Challenges. *J Clin Chem Soc* 2017; 64:732-756. DOI: 10.1002/jccs.201700067.
- (6) Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2016 Sep 13; 17(9):piiE1534. DOI: 10.3390/ijms17091534.
- (7) Rao CNR, Müller A, Cheetham AK. Nanomaterials – An Introduction. Cap. 1, p.1-11. <https://doi.org/10.1002/352760247X.ch1>. Sastry M. Moving Nanoparticles Around: Phase-Transfer Processes in Nanomaterials Synthesis. Cap. 3, p.31-50. <https://doi.org/10.1002/352760247X.ch3>. In: Rao CNR, Müller A, Cheetham AK (Eds.). *The Chemistry of Nanomaterials. Synthesis, Properties and Applications* Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
- (8) Ouay BL, Stellacci F. Antibacterial activity of silver nanoparticles: A surface science insight. *Nano Today* 2015; 10:339-354. DOI: 10.1016/j.nantod.2015.04.002.
- (9) Mie G. Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen. *Annalen der Physik* 1908; 330(3):377-445. DOI: 10.1002/andp.19083300302.
- (10) Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1534. DOI: 10.3390/ijms17091534.
- (11) Ghosh R, Girigoswami K. NADH dehydrogenase subunits are overexpressed in cells exposed repeatedly to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Mutat Res* 2008; 638(1-2):210-215. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.08.008
- (12) Asharani PV, Hande MP, Valiyaveetil S. Anti-proliferative activity of silver nanoparticles. *BMC Cell Biol* 2009; 10:65. Published 2009 Sep 17. DOI: 10.1186/1471-2121-10-65.
- (13) Hsin YH, Chen CF, Huang S, Shih TS, Lai PS, Chueh PJ. The apoptotic effect of nanosilver is mediated by a ROS- and JNK-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells [published correction appears in *Toxicol Lett* 2008 Mar 10; 185(2):142]. *Toxicol Lett* 2008; 179(3):130-139. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.04.015.
- (14) Sanpui P, Chattopadhyay A, Ghosh SS. Induction of apoptosis in cancer cells at low silver nanoparticle concentrations using chitosan nanocarrier. *ACS Appl Mater Interfaces* 2011; 3(2):218-228. DOI: 10.1021/am100840c.
- (15) Ahamed M, Karns M, Goodson M, Rowe J, Hussain SM, Schlager JJ, *et al.* DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 233(3):404-410. DOI: 10.1016/j.taap.2008.09.015.
- (16) Sukirtha R, Priyanka KM, Antony JJ, Kamalakkannan S, Thangam R, Gunasekaran P, *et al.* Cytotoxic effect of green synthesized silver nanoparticles using *Melia azedarach* against in vitro HeLa cell lines and lymphoma mice model. *Process Biochem* 2012; 47:273-279. DOI: 10.1016/j.procbio.2011.11.003.
- (17) Chen D, Dougherty CA, Yang D, Wu H, Hong H. Radioactive Nanomaterials for Multimodality Imaging. *Tomography* 2016 Mar; 2(1):3-16. DOI: 10.18383/j.tom.2016.00121.
- (18) Gambini JP, Silvera E, Musetti M, Quinn T, Zhong Yang G, Matalonga S, *et al.* <sup>99m</sup>Tc nanocolloid indocyanine green: An hybrid tracer for breast sentinel node procedures. *J Nucl Med* 2019 May 1; (60)supplement 1:1231.

- (19) Ider M, Abderrafi K, Eddahbi A, Ouaskit S, Kassiba A. Silver Metallic Nanoparticles with Surface Plasmon Resonance: Synthesis and Characterizations. *J Clust Sci* 2017; 28:1051-1069. DOI: 10.1007/s10876-016-1080-1.
- (20) Herrmann K, Nieweg OE, Povoski SP (Eds.). Radioguided surgery. Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice. Switzerland: Springer International, 2016.
- (21) Liu P, Huang Z, Chen Z, Xu R, Wu H, Zang F, *et al.* Silver nanoparticles: a novel radiation sensitizer for glioma? *Nanoscale* 2013; 5(23):11829-11836. DOI: 10.1039/c3nr01351k.
- (22) Liu Z, Tan H, Zhang X, Zhou Z, Hu X, Zhang H, *et al.* Enhancement of radiotherapy efficacy by silver nanoparticles in hypoxic glioma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018; 46(sup3):S922-S930. DOI: 10.1080/21691401.2018.1518912.
- (23) Zhao J, Li D, Ma J, Yang H, Chen W, Cao Y, *et al.* Increasing the accumulation of aptamer AS1411 and verapamil conjugated silver nanoparticles in tumor cells to enhance the radiosensitivity of glioma. *Nanotechnology* 2021; 32(14):145102. DOI: 10.1088/1361-6528/abd20a.
- (24) Lee SH, Jun BH. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci* 2019 Feb 17; 20(4):865. DOI: 10.3390/ijms20040865.
- (25) Marimuthu S, Rahuman AA, Rajakumar G, Santhoshkumar T, Kirthi AV, Jayaseelan C, *et al.* Evaluation of green synthesized silver nanoparticles against parasites. *Parasitology Research* 2011; 108(6):1541-1549. DOI: 10.1007/s00436-010-2212-4.
- (26) Frost MS, Dempsey MJ, Whitehead DE. The response of citrate functionalised gold and silver nanoparticles to the addition of heavy metal ions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2017 Apr 5; 518:15-24. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.12.036.
- (27) Sheng Z, Hu D, Xue M, He M, Gong P, Cai L. Indocyanine Green Nanoparticles for Theranostic Applications. *Nano-Micro Lett* 2013; 5:145-150. DOI: 10.1007/BF03353743.
- (28) Ding J, Chen G, Chen G, Guo M. One-Pot Synthesis of Epirubicin-Capped Silver Nanoparticles and Their Anticancer Activity against Hep G2 Cells. *Pharmaceutics* 2019 Mar 15; 11(3):123. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030123.
- (29) De Matteis V, Cascione M, Toma CC, Leporatti S. Silver Nanoparticles: Synthetic Routes, In Vitro Toxicity and Theranostic Applications for Cancer Disease. *Nanomaterials (Basel)* 2018 May 10; 8(5):319. DOI: 10.3390/nano8050319.
- (30) Gonzalez AL, Noguezn C, Beranek J, Barnard AS. Size, Shape, Stability, and Color of Plasmonic Silver Nanoparticles. *J Phys Chem C* 2014; 118:9128-9136. DOI: 10.1021/jp5018168.

**CONTRIBUTIONS TO THE MANUSCRIPT:**

- (a) Conception; design; data acquisition; data analysis; interpretation and discussion of results; drafting and critical revision; and approval of the final version.
- (b) Design; Data Acquisition.
- (c) Design; Data Acquisition.
- (d) Data analysis; interpretation and discussion of results; drafting and critical revision.
- (e) Data analysis; interpretation and discussion of results; drafting and critical revision.
- (f) Design; data analysis; interpretation and discussion of results; critical writing and review.
- (g) Data analysis; interpretation and discussion of results; critical writing and review.
- (h) Conception; design; data analysis; interpretation and discussion of results; drafting and critical revision; and approval of the final version.


**NOTE: This article was approved by the Editorial Committee.**




# <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagen híbrida

<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagem híbrida.

<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanoparticle for hybrid image.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.6.e303>


Stephanie Simois <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0545-2180>


Agostina Cammarata <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-2828-5194>

Romina Glisoni <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7845-1800>

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

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

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

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

Pablo Cabral <sup>h</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

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

(b,c) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Instituto de Nanobiotecnología NANOBIOTEC (UBA-CONICET). Buenos Aires, Argentina.

(f) Universidad de la República, Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Montevideo, Uruguay.

## Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Simois S, Cammarata A, Glisoni R, Cabrera M, Tassano M, Gambini JP, *et al.* <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG: nanopartícula para imagen híbrida. Salud Mil [Internet]. 20 de febrero de 2024 [citado DD de MM de AAAA];43(1):e303. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/423> DOI: 10.35954/SM2024.43.1.6.e303.

## RESUMEN

**Introducción:** actualmente la nanotecnología ha cambiado radicalmente el diagnóstico de muchas patologías humanas. El objetivo de este trabajo es obtener nanopartículas de plata para imagen híbrida (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG) que tengan potenciales aplicaciones clínicas en imagen.

**Materiales y métodos:** se mezclaron 2 ml de ácido ascórbico ( $1.7 \times 10^{-4}$  M), 5 mCi de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, 2 ml de ácido cítrico ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) y 0.5 ml de nitrato de plata ( $2.5 \times 10^{-3}$  M). El pH de la solución fue 5, y se agitó durante 20 minutos a 37° C. A continuación, se añadieron 2 µl de verde de indocianina ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). Las propiedades fisicoquímicas de la solución se caracterizaron mediante UV ( $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm) y detector gamma. Se evaluaron la imagen de fluorescencia, el tamaño de las partículas y el espectro IR.

**Resultados:** se obtuvieron nanopartículas de plata en solución acuosa a un pH de 5. Su pH, color y espectro fueron estables durante siete días. Además, el pico principal caracterizado por HPLC, UV y detector Gamma tenía tiempos de retención similares. Su espectro UV mostró una banda de absorción de 420 nm, que corresponde a la banda de absorción plasmónica de estas nanopartículas. El tamaño de las partículas era de  $46 \text{ nm} \pm 1,5 \text{ nm}$ . El espectro IR mostró bandas de absorción en 3193, 2624, 1596 y 1212 cm<sup>-1</sup>.

Recibido para evaluación: noviembre 2023.

Aceptado para publicación: febrero 2024.

Correspondencia: Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Mataojo 2055, C.P. 11400, Montevideo, Uruguay. Tel: (+5982) 5250901/108; fax: (+5982) 5250895.

E-mail de contacto: pabloc7@gmail.com

**Conclusiones:** describimos por primera vez en la literatura la síntesis de nanopartículas de plata híbridas (radioactivas y fluorescentes). Se caracterizaron sus propiedades fisicoquímicas, siendo estables y su etiquetado fue reproducible teniendo potenciales aplicaciones biomédicas.

**PALABRAS CLAVE:** Compuestos de Plata; Lidofenina de Tecnecio Tc 99m; Nanopartículas del Metal; Pertechnetato de Sodio Tc 99m; Verde de Indocianina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Currently nanotechnology has radically changed the diagnosis of many human pathologies. The aim of this work is to obtain silver nanoparticles for hybrid imaging (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG) having potential clinical imaging applications.

**Materials and methods:** We mixed 2 ml of ascorbic acid ( $1.7 \times 10^{-4}$  M), 5 mCi of <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>; 2 ml of citric acid ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) and 0.5 ml of silver nitrate ( $2.5 \times 10^{-3}$  M). Solution pH was 5, and it was shaken for 20 minutes at 37° C. Afterwards, 2 µL of Indocyanine Green ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) was added (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). Physicochemical properties of the solution were characterized by UV ( $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm) and gamma detector. Fluorescence image, particle size and IR spectrum were evaluated.

**Results:** Silver nanoparticles were obtained in aqueous solution a pH of 5. Their pH, color and spectrum were stable for seven days. Furthermore, the principal peak characterized by HPLC, UV and Gamma detector had similar retention times. Its UV spectrum showed an absorption band of 420 nm, which corresponds to the plasmon absorption band of these nanoparticles. The particle size was  $46 \text{ nm} \pm 1.5 \text{ nm}$ . The IR spectrum showed absorption bands in 3193, 2624, 1596 y 1212  $\text{cm}^{-1}$ .

**Conclusions:** We describe for the first time in literature the synthesis of hybrid (radioactive and fluorescent) silver nanoparticles. Their physicochemical properties were characterized, being stable and their labelling was reproducible having potential biomedical applications.

**KEYWORDS:** Silver Compounds; <sup>99m</sup>Tc-HID; Sodium Pertechnetate Tc 99m; Metal Nanoparticles; Indocyanine Green.

## RESUMO

**Introdução:** Atualmente, a nanotecnologia mudou radicalmente o diagnóstico de muitas patologias humanas. O objetivo deste trabalho é obter nanopartículas de prata para imagens híbridas (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG) com possíveis aplicações de imagens clínicas.

**Materiais e métodos:** Misturamos 2 ml de ácido ascórbico ( $1.7 \times 10^{-4}$  M), 5 mCi de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>; 2 ml de ácido cítrico ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) e 0.5 ml de nitrato de prata ( $2.5 \times 10^{-3}$  M). O pH da solução era 5 e ela foi agitada por 20 minutos a 37° C. Em seguida, foram adicionados 2 µL de indocianina verde ( $1,3 \times 10^{-3}$  M) (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG). As propriedades físico-químicas da solução foram caracterizadas por UV ( $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm) e detector gama. A imagem de fluorescência, o tamanho das partículas e o espectro de infravermelho foram avaliados.

**Resultados:** As nanopartículas de prata foram obtidas em solução aquosa com pH de 5. Seu pH, cor e espectro permaneceram estáveis por sete dias. Além disso, o pico principal caracterizado por HPLC, UV e detector gama teve tempos de retenção semelhantes. Seu espectro de UV mostrou uma banda



de absorção de 420 nm, que corresponde à banda de absorção plasmônica dessas nanopartículas. O tamanho da partícula foi de  $46 \text{ nm} \pm 1,5 \text{ nm}$ . O espectro de IV mostrou bandas de absorção em 3193, 2624, 1596 e  $1212 \text{ cm}^{-1}$ .

**Conclusões:** Descrevemos pela primeira vez na literatura a síntese de nanopartículas de prata híbridas (radioativas e fluorescentes). Suas propriedades físico-químicas foram caracterizadas, sendo estáveis e sua rotulagem foi reprodutível, com possíveis aplicações biomédicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Compostos de Prata; Lidofenina-99mTc; Nanopartículas Metálicas; Pertecnetato Tc 99m de Sódio; Verde de Indocianina.

## INTRODUCCIÓN

La plata, representada por el símbolo Ag, se utiliza desde hace muchos años como metal precioso. Este metal se caracteriza tanto por su color brillante como por algunas propiedades importantes, como la ductilidad y la maleabilidad. Dado que la plata procede del bloque d de la tabla periódica, es un metal de transición (grupo 11 y periodo 5). Su masa atómica corresponde a 107,8682, su densidad es de  $10,49 \text{ g/cm}^3$ , su punto de fusión es de  $962^\circ \text{ C}$ , y finalmente  $2162^\circ \text{ C}$  corresponde a su punto de ebullición. Casi todos los compuestos químicos de la plata tienen un número de oxidación +1. Además, las propiedades antibacterianas de la plata han sido ampliamente estudiadas porque la toxicidad en las células humanas es considerablemente menor que para las bacterias (1,2).

La nanotecnología tiene muchas definiciones y aplicaciones. Sin embargo, todas las definiciones destacan el diseño y desarrollo de materiales nanoestructurados altamente ordenados de abajo arriba que ofrecen respuestas específicas cuando se exponen a determinados estímulos (3,4).

En el contexto industrial actual, las nanopartículas (NP) metálicas han adquirido una gran importancia y han encontrado diversas aplicaciones en sectores como la electrónica, la biología y la medicina (5).

Este protagonismo paulatino se atribuye a la creciente importancia de las entidades químicas a nanoescala en las últimas décadas, impulsada por sus perspectivas polifacéticas y pioneras.

El potencial inherente a las nanopartículas metálicas propicia manipular con precisión parámetros

como la forma, el tamaño, el color y las características superficiales, lo que permite a los investigadores controlar sus propiedades.

Las nanopartículas de plata (AgNPs) se han estudiado especialmente para utilizarlas en aplicaciones biomédicas, por ejemplo, han demostrado tener propiedades antibacterianas (6-8).

Además, existen numerosos métodos químicos que describen la síntesis y caracterización de las nanopartículas. Siempre que se utilicen diferentes agentes reductores y estabilizadores, las AgNPs se vuelven solubles en solución acuosa mostrando potentes propiedades ópticas y biomédicas (9,10).

El cáncer representa un reto sanitario mundial, derivado de una compleja interacción de factores ambientales y mutaciones genéticas.

Estas mutaciones desencadenan una cascada de acontecimientos moleculares a nivel celular que, en última instancia, culminan en la formación de tumores. La exposición persistente a bajos niveles de estrés oxidativo se ha identificado como un posible factor que contribuye al inicio del cáncer al evadir la apoptosis (11).

Numerosas investigaciones han demostrado la localización intracelular de las AgNPs en el espacio perinuclear del citoplasma y en compartimentos endolisosomales cuando entran en las células por endocitosis (12).

Las AgNPs interrumpen la respiración celular y generan especies reactivas de oxígeno (ROS). Este impacto perjudicial sobre las células provoca estrés oxidativo, daños en el ADN, inducción de apoptosis y deterioro mitocondrial en las células cancerosas (13-16).

El concepto de teranóstica, que combina diagnóstico y terapia, encuentra aplicación en las AgNP biosintetizadas debido a su doble funcionalidad. Estas AgNPs exhiben propiedades anticancerígenas y se emplean en la administración selectiva de fármacos y en vehículos para bioimagen.

En el campo de la imagen médica, las técnicas de imagen nuclear se perfilan como herramientas indispensables, entre las que destacan la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión del fotón único (SPECT). Estas técnicas presentan una capacidad excepcional para proporcionar una visión cuantitativa de los fenómenos biológicos *in vivo*. Sin embargo, la utilidad clínica de estos métodos se ve atenuada por su limitación de una resolución espacial relativamente baja (17,18).

Por el contrario, las imágenes fluorescentes constituyen una alternativa convincente con una resolución espacial notablemente mejorada.

Más aún, la indocianina verde (ICG), cuyos atributos de respuesta a la luz aprovechan la precisión de la imagen fluorescente para la delineación intraoperatoria en tiempo real, resuena como un complemento adecuado a las modalidades de imagen nuclear. El objetivo de este trabajo es obtener nanopartículas de plata para la obtención de imágenes híbridas (radiactivas / fluorescentes) (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG), con potencial agente teranóstico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los materiales utilizados fueron nitrato de plata (99.9%, Sigma), ácido ascórbico (Sigma), ácido cítrico (May & Baker LTD Dagenham Inglaterra), hidróxido de sodio (Anedra), verde de indocianina (ICG) (Hub Pharmaceuticals.), Generador <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc (Tecnuclear).

### 1. Síntesis de nanopartículas de plata fluorescentes (AgNPs-ICG)

Se mezclaron 20 ml de ácido ascórbico ( $1.7 \times 10^4$  M) con 20 ml de ácido cítrico ( $8.0 \times 10^4$  M) y 5 ml de la solución de nitrato de plata ( $2.5 \times 10^{-3}$  M), agitando constantemente a 90 rpm y 37° C.

El pH de la solución se modificó a 6 utilizando una solución de hidróxido de sodio 0,1 M, y se agitó durante 20 minutos a una temperatura controlada de 37° C. A continuación, se añadieron 20  $\mu$ l de ICG ( $1.3 \times 10^{-3}$  M) (AgNPs-ICG). Las nanopartículas fueron evaluadas mediante cromatografía de exclusión molecular por tamaño, utilizando PD-10 Sephadex G25 (Cytiva), fase móvil 0.9% NaCl, tomando fracciones de 1 mL.

Posteriormente, se realizó un análisis UV-visible abarcando el rango espectral de 200 a 700 nm para discernir desplazamientos espectrales y cambios en la tonalidad de la suspensión durante un periodo de 7 días.

### 2. Marcaje de AgNPs-ICG con <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG)

El proceso de síntesis fue iniciado con la combinación de 2 ml de ácido ascórbico ( $1.7 \times 10^{-4}$  M) y 5 mCi de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Esta mezcla se integró con 2 ml de ácido cítrico ( $8.0 \times 10^{-4}$  M) y a continuación se añadieron 0,5 ml de una solución de nitrato de plata ( $2.5 \times 10^{-3}$  M), asegurando una agitación continua durante todo el proceso. Se ajustó el pH a 6 introduciendo una solución de hidróxido de sodio 0.1 M, seguida de agitación vigorosa durante 20 minutos a una temperatura controlada de 37° C.

Posteriormente, se introdujeron 2  $\mu$ l de ICG ( $1.3 \times 10^{-3}$  M), lo que culminó en la formación del compuesto designado, denominado <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG.

### 3. Análisis por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento)

La suspensión de nanopartículas fue analizada mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con exclusión por tamaño (SE-HPLC), que se realizó empleando una columna TSKgel G300SW XL de 7,8 mm x 30 cm (Tosoh Bioscience, LLC, Japón), eluida con agua bidestilada, a un flujo de 1 mL/min; con un equipo Agilent de la serie 1200, con detectores de centelleo NaI(Tl) de detección por matriz de diodos, volumen de inyección de muestra de 25  $\mu$ l y detector UV  $\lambda_1 = 420$  nm,  $\lambda_2 = 254$  nm. El método isocrático empleado fue de 20 minutos.

#### 4. Imágenes de fluorescencia

Un ml de suspensión de AgNPs-ICG fue añadido a un tubo Eppendorf y se determinó su fluorescencia en un equipo *in vivo* MS FX PRO (BRUKER Corporation). El análisis de la captura de la señal óptica se realizó empleando el software Bruker MI. Los filtros de fluorescencia fueron los siguientes: ICG excitación = 760-785 nm y emisión = 820-840 nm.

Se determinó la intensidad de fluorescencia para cada una de las sondas y se comunicó como intensidad media de fluorescencia (IMF).

#### 5. Tamaño de las partículas y espectro IR

El tamaño de la suspensión de AgNPs-ICG se determinó en un equipo Zetasizer (DLS, Zetasizer Nano-ZS, Malvern Instruments).

Una suspensión de AgNPs-ICG se concentró en vapor de nitrógeno, y una muestra de la misma se incluyó en el portamuestras de un equipo IR Agilent con módulo ATR (infrarrojo por transformada de Fourier de reflectancia total atenuada).

### RESULTADOS

Las nanopartículas de plata, denominadas AgNPs-ICG, se sintetizaron en un medio acuoso, empleando una temperatura controlada de 37° C con agitación continua a 90 rpm.

El pH de la solución se calibró a 6, sentando las bases para los análisis posteriores. Se realizó una evaluación espectroscópica UV-visible dentro del rango de longitudes de onda de 200 a 700 nm, revelando un pico de absorción a 408 nm, congruente con el espectro de absorción plasmónica característico de estas nanopartículas (19).

Estos parámetros, junto con los atributos visuales de la suspensión, se sometieron a estudio durante 7 días, afirmándose su estabilidad sin alteraciones perceptibles (figura 1).

Para determinar la composición y las características de las AgNPs-ICG, empleamos cromatografía de exclusión molecular mediante el empleo de una columna PD10. Los perfiles de este análisis se muestran en la figura 2.

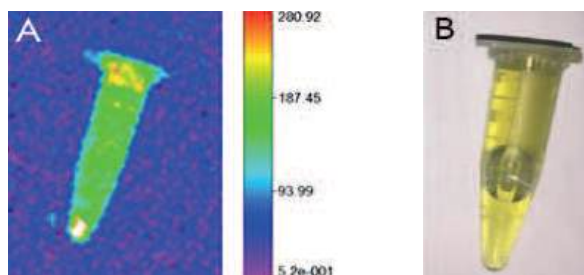


Figura 1A. Imagen fluorescente de AgNPs-ICG.

Figura 1B. Imagen visible de AgNPs-ICG.

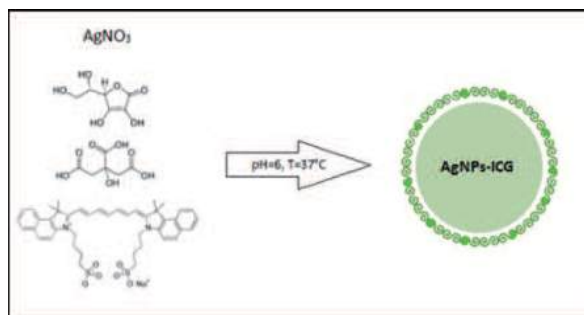


Figura 1C. Esquema de la obtención de AgNPs-ICG.

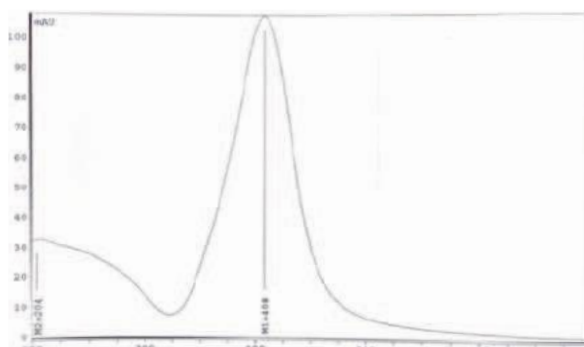


Figura 1D. Espectro UV visible de AgNPs-ICG.

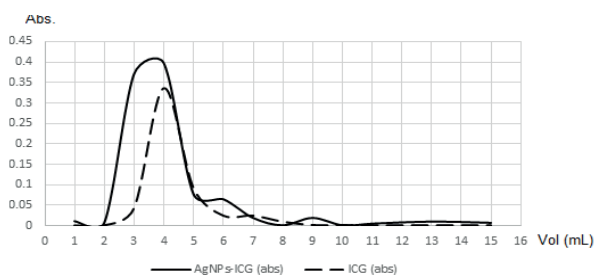


Figura 2. Cromatografía de exclusión molecular (PD-10).

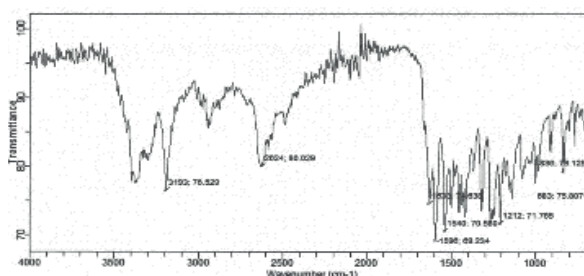


Figura 3. Espectro IR de AgNPs-ICG.

Curiosamente, los perfiles revelan claramente que las nanopartículas cargadas con verde de indocianina se eluyen a un ritmo acelerado, y su perfil de elución difiere claramente del del ICG libre.

Las nanopartículas fueron estudiadas mediante espectrometría infrarroja, revelando bandas espectrales distintivas en 3193, 2624, 1596 y 1212 cm<sup>-1</sup> (figura 3).

Para dilucidar sus atributos dimensionales, se evaluó el tamaño de partícula de la suspensión de AgNPs-ICG empleando un equipo de dispersión de luz láser y se observó una distribución monomodo. Esta distribución presentó un diámetro hidrodinámico de 46,8 ± 1,7 nm, indicativo de un tamaño de partícula bien definido y estrechamente regulado, acompañado de un valor de PDI de 0,317 ± 0,041 (figura 4).

El proceso de marcaje con <sup>99m</sup>Tc fue realizado exitosamente, ya que las nanopartículas AgNPs-ICG se cargaron eficazmente con <sup>99m</sup>Tc, dando lugar a la formación de <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG (figura 5).

La evaluación radioquímica de las nanopartículas <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG mediante HPLC reveló una notable concordancia entre los cromatogramas UV y gamma, subrayada por una confluencia de tiempos de retención en el pico. Este pico principal reveló una banda de absorción distintiva a 420 nm dentro de su espectro (figura 6A).

Diferenciándose del pertecnetato, que mostró un tiempo de retención de 11.6 minutos, el pico principal de las nanopartículas <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG demostró un tiempo de retención distinto de 7.2 minutos. Esta divergencia en los tiempos de retención sirve como un robusto indicador, demostrando una pureza radioquímica cercana al 100% (figura 6B).

### DISCUSIÓN

Las diferentes aplicaciones de las nanopartículas metálicas, en particular las de plata, se vienen estudiando desde las últimas décadas.

En especial, el desarrollo de agentes híbridos radiactivos-fluorescentes es de gran importancia biomédica; pueden utilizarse para el diagnóstico

y guiar la terapia en quirófano mediante la obtención de imágenes moleculares *in vivo* (20).

Las NPs de Ag han surgido como prometedores radiosensibilizadores basados en nanomateriales, mejorando la erradicación de células de glioma inducida por radiación, como demostraron Liu *et al.* en 2013 (21).

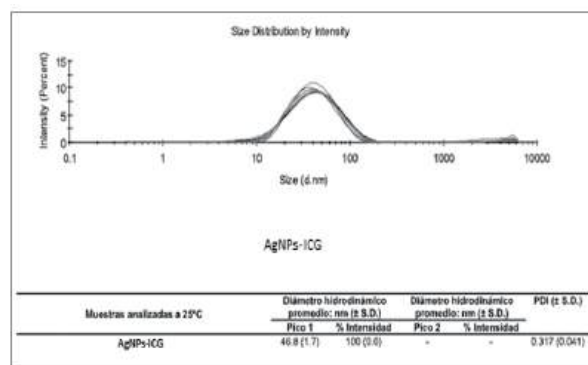


Figura 4. Tamaño de las partículas y espectro IR de AgNPs-ICG.

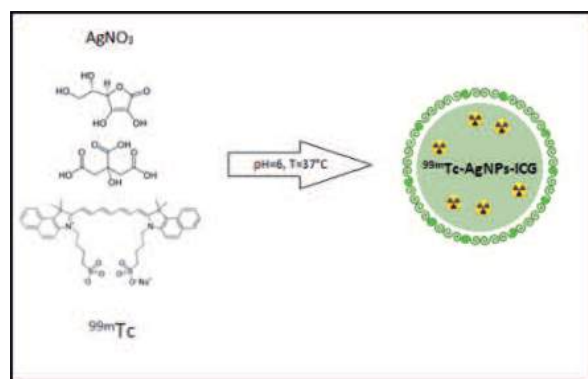


Figura 5. Esquema de la maracción de las nanopartículas de plata híbridas (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG).

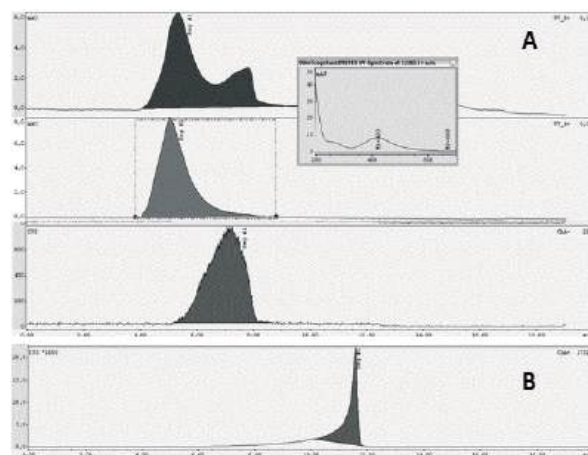


Figura 6A. Perfil de HPLC: <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG  
Figura 6B. Perfil de HPLC: Pertecnetato.



El tratamiento de células cancerosas con NPs de Ag muestra una citotoxicidad dependiente de la dosis. Las NPs de menor tamaño, como las de 20 nm y 50 nm, muestran una mayor citotoxicidad a dosis de radiación relativamente más bajas.

En células de glioma hipóxicas, el tratamiento con NPs de Ag en combinación con radioterapia aumenta significativamente los efectos antigliomatosos, lo que se traduce en una mayor eficacia de la radiación. Este efecto puede atribuirse a una mayor actividad de apoptosis y a una fuerte inducción de autofagia (22).

Un estudio reciente se ha mostrado prometedor al utilizar NPs de Ag modificadas recubiertas con albúmina sérica bovina (BSA) y conjugadas con verapamilo (VRP).

Estas NPs de Ag modificadas han demostrado una acumulación efectiva en células tumorales, representando ser potenciales nano radiosensibilizadores de alta eficiencia para la radioterapia de gliomas (23).

En el presente estudio, hemos sintetizado y caracterizado nanopartículas fluorescentes, denotadas como AgNPs-ICG como potencial agente terapéutico. El marcado fluorescente se utiliza habitualmente para controlar la biodistribución de nanomedicinas. Sin embargo, una interpretación significativa de los resultados es requerida para que el marcado fluorescente permanezca adherida a la nanomedicina. En este trabajo, exploramos la estabilidad de las AgNPs-ICG, para ello evaluamos su tamaño y distribución.

Se observó que estas nanopartículas presentaban una distribución monomodo uniforme, indicativa de un proceso de síntesis muy controlado. Esta uniformidad en la distribución del tamaño es vital para sus aplicaciones previstas, especialmente en el contexto del uso *in vivo*, donde la uniformidad puede ser crucial para garantizar un comportamiento e interacciones coherentes dentro de los sistemas biológicos. Además, fue realizado un análisis del diámetro hidrodinámico de las AgNPs-ICG, revelando un diámetro medio de  $46.8 \pm 1.7$  nm.

Este rango de tamaño específico es un logro notable, ya que se ajusta bien a la dimensión óptima deseable para aplicaciones biomédicas. Tales dimensiones se han asociado con una mayor capta-

ción celular, tiempos de circulación prolongados y un potencial minimizado de eliminación por el sistema reticuloendotelial, destacando así la idoneidad de las nanopartículas para su uso *in vivo* (24).

El análisis de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) muestra diferentes tramos de enlace con diferentes picos; 2624-C-H; O-H, 1638-C=C, y 1212-C=O.

Los picos cercanos a  $3420\text{ cm}^{-1}$  y  $2950\text{ cm}^{-1}$  se asignan al estiramiento OH y al estiramiento C-H aldehídico, respectivamente. El pico cercano a  $833\text{ cm}^{-1}$  se asignó a C=CH<sub>2</sub>. Los espectros FTIR de las nanopartículas de plata mostraron picos prominentes a 2950 y  $1638\text{ cm}^{-1}$ . La banda 1370 se desarrolló para el estiramiento C-C. (25).

Estas observaciones apoyan colectivamente la presencia de nanopartículas de plata y su interacción con ligandos orgánicos. Es probable que estos ligandos se unan a la plata (Ag) a través de enlaces superficiales formados entre los átomos más electronegativos y los orbitales d de Ag.

Esta interacción permite la estabilización acuosa de las nanopartículas, lo que les confiere atributos biocompatibles (26).

Además, nuestra investigación se extendió a una evaluación de la estabilidad de las nanopartículas durante un periodo de 7 días, en el que las nanopartículas exhibieron un perfil de estabilidad notable, mostrando alteraciones insignificantes en sus propiedades centrales.

Además de su función primaria como colorante, el ICG posee la capacidad de convertir la luz en calor y generar radicales libres cuando se activa con la luz (27).

Estas propiedades únicas hacen del ICG un candidato prometedor para servir como fotosensibilizador eficaz en el contexto de la terapia fototérmica (PTT) para el tratamiento del cáncer.

Cabe señalar que los efectos citotóxicos de las AgNPs se observan principalmente a altas concentraciones, a menudo en el rango de varios cientos de concentraciones micromolares (28).

Para aumentar su potencial en el tratamiento del cáncer, un método eficaz consiste en cargar fármacos anticancerígenos o fotosensibilizadores

como el ICG en las AgNP. Además, las AgNPs son excelentes nanotransportadores, especialmente para compuestos sensibles al calor y solubles en agua, como el ICG.

Esta ventaja se deriva del proceso de síntesis de las AgNPs, que no requiere el uso de disolventes orgánicos ni calentamiento, lo que las hace muy favorable para estas aplicaciones (29).

Profundizando en nuestro estudio, exploramos el marcado dual de las nanopartículas, concretamente <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG.

Esta estrategia de marcado dual, que incorpora tanto elementos radiactivos como fluorescentes, encierra un inmenso potencial para diversas aplicaciones que van desde la obtención simultánea de imágenes hasta las intervenciones terapéuticas dirigidas.

El análisis por HPLC reveló que las nanopartículas con doble marcado presentaban un perfil estable. La presencia de detectores UV y GAMMA permitió una evaluación exhaustiva de la integridad de las nanopartículas, garantizando que tanto sus componentes fluorescentes como radiactivos se mantuvieran bien conservados a lo largo del estudio.

El análisis del espectro UV reveló un pico distintivo de resonancia plasmónica superficial que abarcaba el rango de longitudes de onda de 400 a 450 nm, una característica distintiva que significa el éxito de la síntesis de nanopartículas de plata (30).

Utilizamos HPLC con detección GAMMA para explorar más a fondo. El cromatograma resultante reveló un pico único, que indicaba las nanopartículas marcadas (<sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG).

Este pico distintivo difería significativamente del cromatograma del pertecnetato libre, confirmando la presencia específica de las nanopartículas marcadas.

Esta diferenciación pone de manifiesto el éxito de la integración del marcado radiactivo (<sup>99m</sup>Tc) en la estructura AgNPs-ICG. El desarrollo de nanopartículas de plata híbridas (fluorescentes-radioactivas) podría abrir el camino a nuevos agentes diagnósticos y terapéuticos. Nuestro estudio describe por primera vez el desarrollo de nanopartículas híbridas de plata (radiactivas y fluorescentes). Fueron caracterizadas sus propiedades físico-

químicas, mostrando ser estables y su marcado fue reproducible, lo que les confiere potenciales aplicaciones biomédicas.

## CONCLUSIONES

Sintetizamos con éxito nanopartículas de plata (AgNPs) para el desarrollo de un agente de imagen híbrido, <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG, como un potencial agente teranóstico.

Caracterizamos las nanopartículas AgNPs-ICG mediante diversas técnicas, entre ellas la espectrometría infrarroja y dispersión de luz láser, que revelaron un tamaño de partícula bien definido y estrechamente regulado, con un diámetro hidrodinámico de  $46.8 \pm 1.7$  nm y un valor del índice de polidispersidad (PDI) bajo de  $0.317 \pm 0.041$ . La posterior carga de <sup>99m</sup>Tc en las nanopartículas de AgNPs-ICG fue exitosa, dando lugar a la formación de <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG con una pureza radioquímica cercana al 100%.

El desarrollo de <sup>99m</sup>Tc-AgNPs-ICG abre interesantes vías para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la investigación del cáncer, junto con potenciales aplicaciones en diversos campos médicos, entre ellos: cirugía guiada por imágenes, diagnóstico y tratamiento del cáncer, medicina personalizada y monitorización de la respuesta al tratamiento. Para aprovechar todo el potencial de este innovador agente teranóstico serán vitales nuevas investigaciones y estudios clínicos.

### 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) Burduşel AC, Gherasim O, Grumezescu AM, Mogoantă L, Fica A, *et al.* Applications of Silver Nanoparticles: An Up-to-Date Overview. *Nanomaterials* (Basel) 2018 Sep; 8(9):681. DOI: 10.3390/nano8090681.
- (2) Clement JL, Jarrett PS. Antibacterial Silver. *Met Based Drugs* 1994; 1(5-6):467-482. DOI: 10.1155/MBD.1994.467.



- (3) Saji VS, Choe HC, Young KWK. Nanotechnology in biomedical applications—a review. *Int J Nano Biomater* 2010; 3:119-139. DOI: 10.1504/IJNB.M.2010.037801.
- (4) Heiligtag FJ, Niederberger M. The fascinating world of nanoparticle research. *Mater Today* 2013; 16:262-271. DOI: 10.1016/j.mattod.2013.07.004.
- (5) Syafiuddin A, Salmiati Salim MR, Kueh ABH, Hadibarata T, Nur H. A Review of silver nanoparticles: Research trends, global consumption, synthesis, properties, and future Challenges. *J Clin Chem Soc* 2017; 64:732-756. DOI: 10.1002/jccs.201700067.
- (6) Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2016 Sep 13; 17(9):piiE1534. DOI: 10.3390/ijms17091534.
- (7) Rao CNR, Müller A, Cheetham AK. Nanomaterials – An Introduction. Cap. 1, p.1-11. <https://doi.org/10.1002/352760247X.ch1>. Sastry M. Moving Nanoparticles Around: Phase-Transfer Processes in Nanomaterials Synthesis. Cap. 3, p.31-50. <https://doi.org/10.1002/352760247X.ch3>. In: Rao CNR, Müller A, Cheetham AK (Eds.). *The Chemistry of Nanomaterials. Synthesis, Properties and Applications* Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
- (8) Ouay BL, Stellacci F. Antibacterial activity of silver nanoparticles: A surface science insight. *Nano Today* 2015; 10:339-354. DOI: 10.1016/j.nantod.2015.04.002.
- (9) Mie G. Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen. *Annalen der Physik* 1908; 330(3):377-445. DOI: 10.1002/andp.19083300302.
- (10) Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1534. DOI: 10.3390/ijms17091534.
- (11) Ghosh R, Girigoswami K. NADH dehydrogenase subunits are overexpressed in cells exposed repeatedly to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Mutat Res* 2008; 638(1-2):210-215. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2007.08.008
- (12) Asharani PV, Hande MP, Valiyaveetil S. Anti-proliferative activity of silver nanoparticles. *BMC Cell Biol* 2009; 10:65. Published 2009 Sep 17. DOI: 10.1186/1471-2121-10-65.
- (13) Hsin YH, Chen CF, Huang S, Shih TS, Lai PS, Chueh PJ. The apoptotic effect of nanosilver is mediated by a ROS- and JNK-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells [published correction appears in *Toxicol Lett* 2008 Mar 10; 185(2):142]. *Toxicol Lett* 2008; 179(3):130-139. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.04.015.
- (14) Sanpui P, Chattopadhyay A, Ghosh SS. Induction of apoptosis in cancer cells at low silver nanoparticle concentrations using chitosan nanocarrier. *ACS Appl Mater Interfaces* 2011; 3(2):218-228. DOI: 10.1021/am100840c.
- (15) Ahamed M, Karns M, Goodson M, Rowe J, Hussain SM, Schlager JJ, *et al.* DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 233(3):404-410. DOI: 10.1016/j.taap.2008.09.015.
- (16) Sukirtha R, Priyanka KM, Antony JJ, Kamalakkannan S, Thangam R, Gunasekaran P, *et al.* Cytotoxic effect of green synthesized silver nanoparticles using *Melia azedarach* against in vitro HeLa cell lines and lymphoma mice model. *Process Biochem* 2012; 47:273-279. DOI: 10.1016/j.procbio.2011.11.003.
- (17) Chen D, Dougherty CA, Yang D, Wu H, Hong H. Radioactive Nanomaterials for Multimodality Imaging. *Tomography* 2016 Mar; 2(1):3-16. DOI: 10.18383/j.tom.2016.00121.
- (18) Gambini JP, Silvera E, Musetti M, Quinn T, Zhong Yang G, Matalonga S, *et al.* <sup>99m</sup>Tc nanocolloid indocyanine green: An hybrid tracer for breast sentinel node procedures. *J Nucl Med* 2019 May 1; (60)supplement 1:1231.

(19) Ider M, Abderrafi K, Eddahbi A, Ouaskit S, Kassiba A. Silver Metallic Nanoparticles with Surface Plasmon Resonance: Synthesis and Characterizations.

J Clust Sci 2017; 28:1051-1069.

DOI: 10.1007/s10876-016-1080-1.

(20) Herrmann K, Nieweg OE, Povoski SP (Eds.). Radioguided surgery. Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice. Switzerland: Springer International, 2016.

(21) Liu P, Huang Z, Chen Z, Xu R, Wu H, Zang F, *et al.* Silver nanoparticles: a novel radiation sensitizer for glioma?

Nanoscale 2013; 5(23):11829-11836.

DOI: 10.1039/c3nr01351k.

(22) Liu Z, Tan H, Zhang X, Zhou Z, Hu X, Zhang H, *et al.* Enhancement of radiotherapy efficacy by silver nanoparticles in hypoxic glioma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2018; 46(sup3):S922-S930.

DOI: 10.1080/21691401.2018.1518912.

(23) Zhao J, Li D, Ma J, Yang H, Chen W, Cao Y, *et al.* Increasing the accumulation of aptamer AS1411 and verapamil conjugated silver nanoparticles in tumor cells to enhance the radiosensitivity of glioma. *Nanotechnology* 2021; 32(14):145102. DOI: 10.1088/1361-6528/abd20a.

(24) Lee SH, Jun BH. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine.

*Int J Mol Sci* 2019 Feb 17; 20(4):865.

DOI: 10.3390/ijms20040865.

(25) Marimuthu S, Rahuman AA, Rajakumar G, Santhoshkumar T, Kirthi AV, Jayaseelan C, *et al.*

Evaluation of green synthesized silver nanoparticles against parasites.

*Parasitology Research* 2011; 108(6):1541-1549.

DOI: 10.1007/s00436-010-2212-4.

(26) Frost MS, Dempsey MJ, Whitehead DE. The response of citrate functionalised gold and silver nanoparticles to the addition of heavy metal ions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2017 Apr 5; 518:15-24.

DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.12.036.

(27) Sheng Z, Hu D, Xue M, He M, Gong P, Cai L. Indocyanine Green Nanoparticles for Theranostic Applications. *Nano-Micro Lett* 2013; 5:145-150. DOI: 10.1007/BF03353743.

(28) Ding J, Chen G, Chen G, Guo M. One-Pot Synthesis of Epirubicin-Capped Silver Nanoparticles and Their Anticancer Activity against Hep G2 Cells. *Pharmaceutics* 2019 Mar 15; 11(3):123. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030123.

(29) De Matteis V, Cascione M, Toma CC, Leporatti S. Silver Nanoparticles: Synthetic Routes, In Vitro Toxicity and Theranostic Applications for Cancer Disease.

*Nanomaterials (Basel)* 2018 May 10; 8(5):319.

DOI: 10.3390/nano8050319.

(30) Gonzalez AL, Noguezn C, Beranek J, Barnard AS. Size, Shape, Stability, and Color of Plasmonic Silver Nanoparticles.

*J Phys Chem C* 2014; 118:9128-9136.

DOI: 10.1021/jp5018168.

#### CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción; diseño; adquisición de datos; análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica.
- (b) Diseño; Adquisición de datos.
- (c) Diseño; Adquisición de datos.
- (d) Análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica.
- (e) Análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica.
- (f) Diseño; análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica.
- (g) Análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica y aprobación de la versión final.
- (h) Concepción; diseño; análisis de datos; interpretación y discusión de resultados; redacción y revisión crítica.


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



## Mitos y verdades de la radioterapia. Breve revisión y guía práctica dirigida a médicos egresados, estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina y estudiantes de tecnicatura de radioterapia: preguntas y respuestas

**Myths and truths of radiotherapy. Brief review and practical guide aimed at graduate physicians, undergraduate medical school students and radiotherapy technician students: questions and answers.**


**Mitos e verdades da radioterapia. Uma breve revisão e um guia prático para graduados em medicina, estudantes de graduação em medicina e estudantes de técnico em radioterapia: perguntas e respostas.**


 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.8.e401>

Joaquin Carlos Ferrer Criado <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0875-7705>

Victoria Moran Ramos <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0009-0003-4030-6717>

Agustin Rosich <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7124-6425>

Karina Ochandorena <sup>d</sup>  <https://orcid.org/0009-0009-9156-0612>

Federico Lorenzo <sup>e</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-8929-7685>

- (a) Residente de la unidad académica de radioterapia. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.
- (b) Residente de pediatría, Clínica pediátrica A. Universidad de la República, Facultad de Medicina. Residente de CASMU. Montevideo, Uruguay.
- (c) Posgrado de la unidad académica de radioterapia. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.
- (d) Prof. Adj. de la Unidad Académica de Radioterapia. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.
- (e) Prof. Tit. de la Unidad Académica de Radioterapia. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

### Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Ferrer Criado JC, Moran Ramos V, Rosich A, Ochandorena K, Lorenzo F. Mitos y verdades de la radioterapia. Breve revisión y guía práctica dirigida a médicos egresados, estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina y estudiantes de tecnicatura de radioterapia: preguntas y respuestas. Salud Mil [Internet]. 2 de mayo de 2024 [citado DD de MM de AAAA];43(1):e401. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/429>  
DOI: 10.35954/SM2024.43.1.8.e401.

## RESUMEN

**Introducción:** los pacientes concurren habitualmente a la consulta preguntando por los posibles efectos tóxicos del tratamiento oncológico radiante sobre los tejidos normales. Esta breve revisión bibliográfica en formato de preguntas y respuestas, presenta mediante la evidencia científica y la

Recibido para evaluación: noviembre 2023.

Aceptado para publicación: enero 2024.

Correspondencia: Diego Lamas 1357, apto. 104. Montevideo, Uruguay. Tel. +598 099682258.

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

medicina basada en la evidencia, algunas de las preguntas con las que se encuentra el médico que trata o interactúa con un paciente con cáncer. El objetivo de esta revisión es apoyar en la respuesta que dará el médico general, oncólogo médico, físico médico y tecnólogos en radioterapia a esas interrogantes.

**Metodología:** se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática en Google Scholar, MedLine/PubMed y Scielo limitando a trabajos publicados en los últimos 10 años.

**Resultados:** tras consultas con profesionales directamente relacionados con la radioterapia, se identificaron las dudas recurrentes planteadas por los pacientes.

**Discusión:** con la información recopilada se dan respuesta a las interrogantes más frecuentes establecidas previamente.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias; Oncología por Radiación; Radiodermatitis; Radioterapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients routinely come to the office asking about the possible toxic effects of radiation oncology treatment on normal tissues. This brief literature review in question and answer format presents, through scientific evidence and evidence-based medicine, some of the questions encountered by the physician who treats or interacts with a cancer patient. The objective of this review is to support the response of general practitioners, medical oncologists, medical physicists and radiotherapy technologists to these questions.

**Methodology:** A non-systematic bibliographic search was carried out in Google Scholar, MedLine/PubMed and Scielo, limiting the search to works published in the last 10 years.

**Results:** After consultation with professionals directly related to radiotherapy, recurrent doubts raised by patients were identified.

**Discussion:** With the information gathered, answers were given to the most frequent questions previously established.

**KEYWORDS:** Neoplasms; Pelvic Neoplasms; Radiation Oncology; Radiodermatitis; Radiotherapy.

## RESUMO

**Introdução:** Os pacientes chegam rotineiramente à clínica perguntando sobre os possíveis efeitos tóxicos do tratamento oncológico por radiação nos tecidos normais. Esta breve revisão da literatura em formato de perguntas e respostas apresenta, por meio de evidências científicas e da medicina baseada em evidências, algumas das perguntas encontradas pelo médico que trata ou interage com um paciente com câncer. O objetivo desta revisão é apoiar a resposta de clínicos gerais, oncologistas médicos, físicos médicos e tecnólogos em radioterapia a essas perguntas.

**Metodologia:** foi realizada uma pesquisa não sistemática da literatura no Google Scholar, MedLine/PubMed e Scielo, limitando a pesquisa a artigos publicados nos últimos 10 anos.

**Resultados:** após consulta a profissionais diretamente relacionados à radioterapia, foram identificadas as dúvidas recorrentes levantadas pelos pacientes.

**Discussão:** com as informações coletadas, foram dadas respostas às dúvidas mais frequentes previamente estabelecidas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias; Oncologia; Radiodermite; Radioterapia.



## INTRODUCCIÓN

La Oncología Radioterápica es una especialidad médica de alta complejidad que se desarrolla en centros altamente especializados. En nuestro país, existe una adecuada cobertura en cuanto a número de equipos capaces de brindar atención a los usuarios tanto en sistema privado, con algunas limitaciones tecnológicas al nivel público (1).

Actualmente se está transitando una etapa de renovación y actualización tecnológica necesaria para que los tratamientos brindados en nuestro territorio tengan una mayor calidad acorde a las necesidades de la población (2).

El equipo humano formado por médicos radio oncólogos, tecnólogos y físicos médicos, es el encargado de asegurar que los tratamientos que se brindan al paciente sean seguros y confiables (3).

Los haces de radiaciones ionizantes con los que se realizan los tratamientos forman parte del espectro de ondas electromagnéticas de alta energía, lo que se conoce mejor como rayos X. El haz de radiación ionizante, no distingue entre célula benigna y maligna; las células que perdieron la capacidad de contribuir a la homeostasis corporal, y sufrieron su conversión en fenotipo maligno, tienen un aparato de reparación celular comprometido, por lo que las radiaciones ionizantes que son utilizados en la clínica, cumplen el objetivo final de eliminar dichas células del cuerpo, manteniendo vivas las células sanas con capacidad de reparación del ADN intacto. Aun así, sabemos que las radiaciones ionizantes pueden causar un daño importante en las células sanas. El daño objetivo puede ser producto de los efectos conocidos como determinísticos y estocásticos.

Los efectos determinísticos son aquellos que requieren de un umbral de dosis para producirse. Se sabe que a partir de una determinada dosis "x" absorbida, el efecto va a darse con una probabilidad dada, la que dependerá de algunas características del paciente entre las que se incluyen

edad, sexo, antecedentes personales patológicos, exposiciones ambientales y herencia. Cabe destacar que para los tratamientos, se busca lograr la cito reducción y eliminación de la neoplasia, ambos efectos determinísticos.

Los efectos estocásticos son aquellos que no dependen de una dosis umbral para que ocurran, pero, a medida que se incrementa la dosis, aumenta la probabilidad de que estos sucedan.

A diferencia de los efectos determinísticos, su intensidad no varía según la dosis: son de "todo o nada". Estos incluyen: efectos sobre la descendencia, aparición de segundas neoplasias, entre otros (4,5).

En general, tienen una latencia desde que se provoca el daño hasta que se ve el resultado final (6,7).

Con el pasar de los años y la experiencia adquirida, el equipo de profesionales involucrados en los tratamientos se encontrará con que los pacientes sufren efectos agudos y crónicos como resultado del tratamiento con radioterapia. Estos tienen su propia clasificación objetiva pero, para brindarles contención y atención de calidad a todas las personas que pasan por los distintos servicios de oncología radioterápica es fundamental que el equipo tratante esté al tanto de las preguntas que todo paciente puede tener en algún momento durante el transcurso del tratamiento con radioterapia. "¿Qué me puede pasar si me hago radioterapia?" es la pregunta clave y es responsabilidad del personal involucrado en el tratamiento, poder dar una respuesta clara, que informe al paciente y despeje sus dudas en este momento importante del proceso terapéutico oncológico (8).

## OBJETIVO

El objetivo principal del presente trabajo es contribuir con material de calidad que permita sumar a los ámbitos de discusión, para hacer más ameno el contacto con el público y los pacientes. Fueron seleccionadas las preguntas "tipo" como dispa-

doras de la presentación de la evidencia y el desarrollo de la respuesta a la incógnita planteada. Los profesionales de la salud en su conjunto están encargados de brindar información correcta sobre los tratamientos, permitiendo que los pacientes y sus acompañantes desarrollen herramientas de pensamiento crítico.

El futuro está en manos de los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud. La responsabilidad de acompañar a la población para responder las preguntas cruciales, “¿Qué debo esperar del tratamiento con radioterapia como paciente?, ¿Estoy accediendo al mejor tratamiento disponible?” recae sobre todo el equipo tratante. Este material es el inicio de un largo camino necesario para brindar una visión crítica y constructiva sobre la radioterapia y cuál debe ser su futuro en la asistencia integral de los pacientes con cáncer.

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: “Radiotherapy/adverse effects”; “Radiotherapy”; “radioterapia/efectos adversos”; “Oncología por Radiación”; “Radiodermatitis”.

Como motor de búsqueda de artículos se utilizó la plataforma de Google Scholar, la base de datos MedLine/PubMed y la biblioteca virtual Scielo, seleccionando los trabajos publicados en los últimos 10 años.

Fueron seleccionados los artículos relevantes mediante la lectura del resumen y el título. Se incluyeron materiales relacionados a conceptos de radioprotección y temas básicos de radioterapia provenientes de la literatura uruguaya e internacional. Además se consultaron recursos web tales como: American Cancer Society ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)), National Cancer Institute ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)), Global Coalition for Radiotherapy ([www.globalcoalition.org](http://www.globalcoalition.org)) y el Organismo Internacional de Energía Atómica ([www.iaea.org](http://www.iaea.org)).

## DISCUSIÓN

### Preguntas & respuestas

#### 1. ¿Qué es la radioterapia?

La radioterapia es un tratamiento de vanguardia que utiliza rayos de muy alta energía para el tratamiento de los tumores malignos, con el objetivo de matar, disminuir el volumen o controlar el crecimiento tumoral (9).

#### 2. ¿La radioterapia cura?

El 50 a 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer deberían ser tratados con radioterapia como modalidad terapéutica en algún momento de su enfermedad (10).

Para 2030, se estima que se podrían salvar más de un millón de vidas al año si todos los pacientes que deberían acceder a los tratamientos adecuados con radioterapia lo hicieran en tiempo y forma (11).

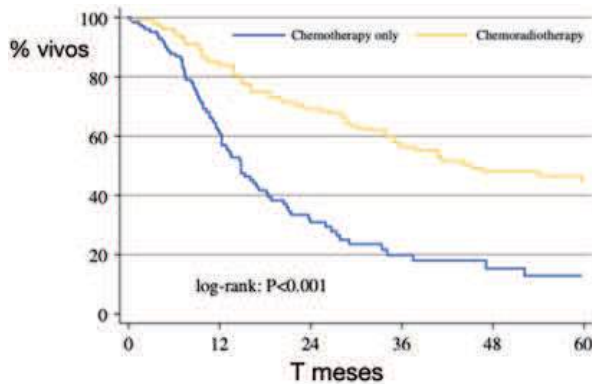
No conocemos el número exacto de pacientes que se curan como resultado del tratamiento radiante, pero si sabemos que, como tratamiento local y regional se logra (con o sin el agregado de tratamientos sistémicos) el control del cáncer de cuello de útero, cánceres de cabeza y cuello, cáncer gástrico, entre otros (12).

A modo de ejemplo: en un estudio retrospectivo multicéntrico en particular llevado a cabo por la Universidad de John Hopkins de Chicago, se demostró que los pacientes que recibían radioterapia agregada al tratamiento de quimioterapia y resección quirúrgica sobre cáncer gástrico, tenían una supervivencia mayor que aquellos que solo recibían quimioterapia (figura 1 A y B) (13).

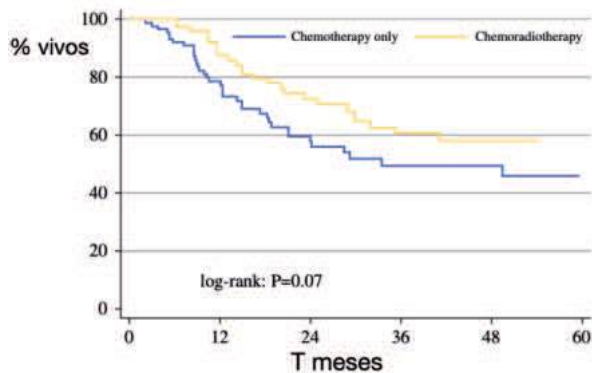
Cabe destacar también que en el estudio, el mayor beneficio se vio en pacientes con una enfermedad más agresiva: portadores de cánceres con compromiso ganglionar linfático e invasión linfvascular.

No es el objetivo de este trabajo discutir las indicaciones de la radioterapia, pero mediante el ejemplo anterior se muestra uno de los tantos casos

en los que la aplicación de la radioterapia puede prolongar la vida del paciente, actuando de forma integral con el resto de las herramientas terapéuticas de resorte de los oncólogos médicos y los cirujanos.



**Figura 1A.** Pacientes con compromiso ganglionar. Sobrevida en meses de pacientes tratados únicamente con quimioterapia adyuvante (azul) o con quimioterapia en concurrencia con radioterapia (amarillo) (13).



**Figura 1B.** Pacientes con invasión linfovascular. Sobrevida en meses de pacientes tratados únicamente con quimioterapia adyuvante (azul) o con quimioterapia en concurrencia con radioterapia (amarillo) (13).

### 3. ¿La radioterapia “quema” la piel?

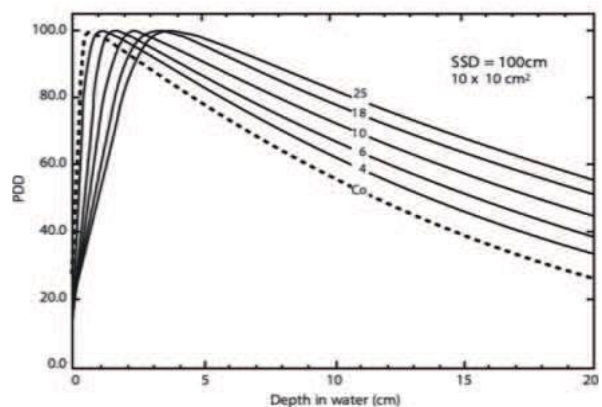
Los tratamientos con radioterapia externa en nuestro país se realizan con aceleradores lineales y dispositivos que utilizan cobalto como fuente de rayos X. El tratamiento con radioterapia en estos contextos resulta en toxicidad cutánea en al menos un 50% de los casos (14).

La dosis absorbida a nivel de la epidermis y la dermis en general es alta; la dosis máxima de un haz de radiación (los tratamientos se configuran en base a varios haces dependiendo de la técnica

para planificar utilizada) se deposita a centímetros de la piel, variando la profundidad en la que esta dosis máxima se deposita según la energía del haz. Para aceleradores que generan haces de 6 MV (megavoltio) de energía promedio, la profundidad a la que se deposita la dosis máxima es de 1,5 cm (figura 1). Para la técnica de source-surface dose (SSD), se utiliza el percentage depth dose (PDD), que nos indica el porcentaje de dosis absorbida en agua (que en el contexto dosimétrico simula los tejidos) a una distancia dada de la superficie. En la gráfica (figura 2) se muestra cómo varía el PDD según la energía del haz de fotones. A medida que se aumenta la energía, la profundidad a la que se absorbe la dosis máxima también aumenta. Es entonces que a energías altas, existe la ventaja de permitir un mayor efecto de protección de la piel.

Estos equipos tienen como contrapartida algunas desventajas en cuanto a la protección radiológica que escapan al desarrollo de este trabajo.

El daño cutáneo en la teleterapia es inevitable y genera distintos grados de radiodermatitis que serán descritos más adelante. El mecanismo patológico tiene como origen el haz de radiación ionizante que, al interactuar con el agua, proteínas y el mismo ADN, genera daño celular a través de la generación de radicales libres principalmente (daño indirecto) o generando alteraciones a nivel genético de forma directa por escisión, ruptura, cambio de bases y alteraciones en los puentes de hidrógeno de la doble hélice (5,7).



**Figura 2.** Porcentaje de energía depositada según la profundidad medida a distintas profundidades de agua por una cámara de ionización (5).

Las células de la piel, al dañarse, generan señales de daño celular que son captadas por leucocitos y otras células que migran a la piel y generan citoquinas proinflamatorias. Subsecuentemente se genera vasodilatación, que se observa clínicamente como enrojecimiento, y reclutamiento de células inflamatorias. Los fibroblastos encargados de la producción de la matriz extracelular en la dermis, como consecuencia, se diferencian en miofibroblastos que son los encargados de restaurar las condiciones normales de la piel. Ante daños repetidos por radiación, puede generarse fibrosis; el principal estímulo para la formación de fibrosis es el transforming growth factor beta (TGF  $\beta$ ) cuya liberación está aumentada en el daño con radiación. A la vez, los macrófagos están involucrados en este complejo ambiente inflamatorio, intermediando la producción de citoquinas tanto proinflamatorias como reguladoras de la inflamación. Este complejo balance resulta en la resolución de la herida con diversos grados de fibrosis (14).

Se clasifica el daño por radiodermatitis según la publicación del Common Terminology Criteria of Adverse Effects (CTCAE v 5.0) (8) en:

- **Grado 1:** eritema leve o descamación seca.
- **Grado 2:** eritema de moderado a intenso; descamación húmeda en parches, principalmente confinada a los pliegues y pliegues de la piel; edema moderado.
- **Grado 3:** descamación húmeda en áreas distintas a los pliegues y pliegues de la piel; sangrado inducido por traumatismos menores o abrasión.
- **Grado 4:** consecuencias potencialmente mortales; necrosis de la piel o ulceración de la dermis de espesor total; sangrado espontáneo del sitio involucrado; injerto de piel indicado.

Las intervenciones terapéuticas serán guiadas por el médico tratante y las recomendaciones dependen del grado de afección. Para seguir ahondando en el tema, en la bibliografía se podrán encontrar las lecturas recomendadas; en ellas los lectores interesados podrán encontrar más información de los tratamientos.

#### 4. ¿La radioterapia está contraindicada en el embarazo?

En general no se aplica la radioterapia durante la gestación dado que hay una gran susceptibilidad del feto durante todo el desarrollo embrionario. Por esta razón, la indicación de los tratamientos radiantes se vuelve en estos casos extremadamente compleja. Entre los efectos de las radiaciones ionizantes nocivos para el feto encontramos:

- **Compromiso de la viabilidad** en las primeras 2 semanas del embarazo. En este periodo de tiempo, la respuesta a la radiación ionizante es del tipo todo o nada. Frente a una dosis absorbida de tan solo 0.1 Gy (gray), se ha visto un aumento de hasta el 50% de los abortos espontáneos.
- **Malformaciones del sistema nervioso central** entre las semanas 2 y 8 para una dosis de entre 0.5 y 1 Gy.
- **Oligofrenia y retraso mental** entre las semanas 8 y 15 a una dosis de entre 0.1 y 0.2 Gy. Este riesgo disminuye en las semanas 15 a 25.
- **Reducción del crecimiento fetal** entre las semanas 25 y 40 a una dosis de 0.1 Gy (4).

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP), determina los siguientes aspectos importantes a evaluar en la eventual indicación de radioterapia a una paciente embarazada. Se incluyen como aspectos a tomar en cuenta: estadio, ubicación e invasividad del tumor; posibilidades de que los cambios hormonales propios del período gravídico influyan en el tumor; opciones de tratamiento y su duración, eficacia y complicaciones; consecuencias de postergar el tratamiento; efectos esperables de la enfermedad de la madre sobre el feto; edad gestacional; valoración y monitoreo fetal; fecha y vía de finalización del embarazo de manera segura; sí se debe finalizar la gestación, y aspectos jurídicos, éticos y morales. Se hace fundamental que, en el caso de no poder evitarse el tratamiento con radioterapia, se tomen medidas adecuadas de protección; calculando precisamente la dosis recibida y comprobando que esta sea baja para el feto (14,15).



## 5. ¿Cómo afecta la radioterapia mi fertilidad?

Cómo se mencionó anteriormente, la radioterapia utiliza rayos de alta energía con el objetivo de destruir las células cancerosas. La radiación dirigida hacia los genitales femeninos o estructuras que se encuentran cercanos a los mismos, puede repercutir en la fertilidad de diferentes formas. La radiación dirigida directamente al útero y sus anexos, en general, ocasiona daño lo suficientemente importante como para afectar directamente su función. Cuando se dirige la radioterapia a la vagina, por más que la radiación no se indique directamente a los ovarios, la cercanía implica que estos absorban una dosis alta de radiación. No solo es importante a dónde se dirige la radiación, sino también la dosis administrada. Una dosis alta puede destruir alguno o todos los óvulos y repercutir en la fertilidad, así como aumentar el riesgo de desarrollar menopausia precoz. Sabemos que la mayoría de las mujeres que reciben radiación pélvica perderán su fertilidad. Esto se da ya que los oocitos son altamente radiosensibles (16).

A la vez, la radiosensibilidad de estas células depende de la etapa en la que se encuentren: aquellos que están quiescentes son más radioresistentes que los oocitos que se encuentran madurando. Si bien escapa al objetivo del presente trabajo, destacamos que algunos óvulos podrían preservarse si los ovarios fueran desplazados fuera del área objetivo de la radiación a través de una intervención quirúrgica previa al comienzo del tratamiento con radioterapia. Estas técnicas quirúrgicas actualmente se encuentran en desarrollo (4,17).

En el útero, la radiación puede causar fibrosis, lo que disminuye la flexibilidad y el flujo sanguíneo al área afectada, limitando el crecimiento y la expansión del mismo durante el embarazo; determinándose mayor riesgo de abortos espontáneos, recién nacidos con bajo peso al nacer, y prematuridad. Se evidenció que estas alteraciones son más probables en mujeres cuyo tratamiento con radiación se aplicó durante la infancia, previo al desarrollo de la matriz uterina (18).

## 6. ¿Cómo afecta la radioterapia mi sexualidad como mujer y como hombre?

La radiación en el área de la pelvis afecta la vida sexual de una mujer durante y luego del tratamiento. Algunos efectos que pueden observarse durante el tratamiento son: irritación, edema, eritema de los tejidos, que se asemejan a una quemadura solar. A nivel vaginal se produce prurito, ardor, sequedad e hipersensibilidad. La principal razón es que se daña el epitelio de recubrimiento volviéndose más fino y frágil. Algunas mujeres manifiestan episodios de sinusorragia escasa es decir, sangrado con las relaciones sexuales (RS), sin necesidad de presentar dispareunia (dolor o molestias durante RS). Es menos frecuente observar úlceras vaginales, que pueden demorar meses en cicatrizar.

Posterior al tratamiento con radioterapia, una vez resuelta la irritación se pueden visualizar cicatrices, las paredes vaginales se fibrosan y endurecen, produciéndose estrechez que afecta la elasticidad de la vagina durante las relaciones sexuales, pudiendo ser causa de dispareunia (18,19).

Algunos efectos tóxicos sobre la sexualidad de los hombres pueden iniciar durante el tratamiento y perdurar en el tiempo o empeorar posteriormente. Crónicamente se puede ver disfunción eréctil por afección de las terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos. Generalmente aparece de forma gradual varios meses después del tratamiento con radioterapia. Otros efectos que pueden producirse son: orgasmo seco, reducción del número de espermatozoides y afección de su capacidad de fecundación (20).

## 7. ¿Puedo bañarme durante la radioterapia?

Es fundamental mantener una buena higiene corporal durante los tratamientos con radioterapia. El lavado con agua y con jabón, permitiendo que escurran ambos por la piel expuesta, es de las primeras recomendaciones que el médico debe realizar durante el tratamiento radiante.

Mantener la barrera cutánea en buen estado y sana,

es fundamental para que el daño sobre este órgano se mantenga al mínimo; la radiodermatitis puede, en caso de no controlarse efectivamente, resultar favoreciendo la proliferación de patógenos cutáneos en un medio ambiente propicio dado por una barrera epidérmica dañada, hecho que puede terminar por complicarse con una sobreinfección bacteriana (18,21).

Es importante recomendar secados con toques luego del baño a los pacientes en tratamiento o que hayan tenido alguna toxicidad cutánea.

### **8. ¿Puedo usar desodorante durante la radioterapia?**

Si, el uso de desodorantes puede mantenerse durante el tratamiento con radioterapia, siempre observando previamente los componentes de los mismos. Se prefiere evitar aquellos aerosoles y productos en barra que contengan irritantes cutáneos como el alcohol aunque no está demostrado que tengan un efecto deletéreo relevante sobre la piel irradiada (22,23).

### **9. ¿Son beneficiosas las duchas vaginales durante el tratamiento con radioterapia?**

Se recomienda al inicio del tratamiento mantener la higiene vulvar con jabón neutro y baños de asiento, dejando escurrir el agua o con compresas embebidas en malva. En caso de fallar estas medidas terapéuticas y de hallarnos frente a una mucositis vulvar, se puede recomendar estrógeno tópico (por ejemplo colpoestriol tópico) y bencidamina (usada comúnmente en una preparación de ducha vaginal, actúa como antiinflamatorio y anestésico local) (18).

### **10. ¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes?**

La fatiga durante el tratamiento con radioterapia es muy frecuente. Este síntoma se presenta de forma típica en la primera y segunda semana del tratamiento y el pico se da en 1 a 2 semanas luego de concluido el tratamiento. Es importante en esta situación clínica la valoración por el médico y despistar causas orgánicas (por ej. anemia), o

valorar si se trata de un padecimiento de la esfera emocional. En cuanto a la etiología, se desconoce la misma pero se han propuesto mecanismos psicológicos e inmunomediados (18).

El efecto sobre la piel es muy frecuente en los controles semanales y se suele observar en los pacientes dermatitis radica grado 1 o grado 2. La cistitis, proctitis y colitis aguda por radiación se observan usualmente en tratamientos con radioterapia a nivel de la pelvis, abdomen y retroperitoneo. Por lo regular son efectos autolimitados y se resuelven de manera efectiva con intervenciones farmacológicas, requiriendo escalar en medidas intervencionistas en un escaso porcentaje de los casos.

Durante los tratamientos de los cánceres de cabeza y cuello es frecuente observar xerostomía (boca seca), disfagia y diversos grados de mucositis que pueden complicarse con candidiasis oral. Comúnmente las medidas terapéuticas farmacológicas son efectivas. Se cuenta con la opción de realizar tratamiento láser oral con una excelente respuesta clínica para aquellos pacientes que sufren mucositis muy sintomáticas.

Para concluir, cabe destacar que los pacientes que reciben tratamientos sistémicos pueden sufrir estos efectos en mayor medida, por lo que se hace imprescindible el control del oncólogo radioterapeuta en el curso del tratamiento radiante quien tomará las acciones necesarias para instaurar las medidas terapéuticas adecuadas.

### **11. ¿Es la radiación algo “malo”?**

Prácticamente desde el descubrimiento de los rayos X en el siglo XIX, se han intentado aplicar de diferentes maneras, y con distintos niveles de éxito, las radiaciones ionizantes en el ámbito de la salud humana. La palabra radiación etimológicamente proviene del latín *radiato*, del verbo radiare que significa emitir rayos o irradiar. Se utiliza para describir el fenómeno físico mediante el cual se transmite la energía a través del espacio (24).

En la cultura popular la radiactividad se relaciona con distintos eventos históricos importantes que



cargan con una connotación negativa. Se incluyen la muerte de Pierre Curie provocada por la permanente exposición al radio durante las investigaciones que llevó adelante. Este elemento radiactivo fue descubierto por él y su esposa, Marie Curie, siendo ellos los primeros científicos en describir el fenómeno de la radiación. Otros eventos de relevancia, y que cargaron de connotación negativa el uso de las radiaciones ionizantes, incluyen el uso de armas nucleares en los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki en la segunda guerra mundial; se evidenciaron de primera mano efectos determinísticos. Una escasa parte de los expuestos sufrieron efectos estocásticos viéndose la descendencia afectada. Hoy en día Nagasaki e Hiroshima son ciudades habitadas. Más cercano a la actualidad, el accidente nuclear de Chernóbil en la actual Ucrania determinó una gran contaminación por radioisótopos, existiendo aún zonas de la localidad que son inhabitables.

Como con todo descubrimiento científico, el hombre tuvo la opción de utilizarlo como fuerza de progreso y esperanza. Lamentablemente, en algunos momentos de la historia eligió utilizar esta tecnología como herramienta de destrucción. Hoy en día, se aprovecha el fenómeno de la radiación para tratamientos con radioterapia, producción y uso de radiofármacos, generación de energía e impulsión de la exploración espacial. Las herramientas que la naturaleza pone al alcance del hombre no pueden enmarcarse dentro de una connotación moral. La responsabilidad del uso correcto de estas recae sobre gobernantes, médicos, físicos, científicos y el resto de la humanidad. En el marco de la prevención de accidentes o actos terroristas, es que existe un gran control sobre los materiales radiactivos y equipos capaces de producir radiaciones ionizantes.

En Uruguay, están a cargo de esta tarea la Autoridad Reguladora Nacional en Radioprotección y el Ministerio de Industria y Energía.

## 12. ¿La radioterapia me hace radiactivo?

La radioterapia externa administrada mediante

aceleradores lineales no convierte al paciente en una fuente de energía radiactiva. En el caso de la braquiterapia (BQ) endocavitaria -utilizada para el cáncer de cuello uterino- la fuente radiactiva permanece en el dispositivo encargado de la carga y descarga de la fuente al cuerpo, existiendo diversas medidas de seguridad que previenen el accidente radiobiológico que podría resultar de la pérdida de la fuente en el cuerpo. En el caso de un implante de braquiterapia intersticial -permanente-, como en el cáncer de próstata, a nivel de la región pelviana, el paciente puede emitir radiación gamma a dosis bajas (4,25,26).

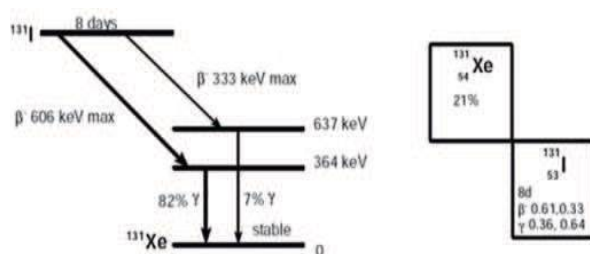
Es crucial evitar el contacto cercano con mujeres embarazadas o con sospecha de embarazo (abstenerse de relaciones sexuales) y contacto cercano con niños (por ej. bebés). Cabe destacar que se toman recaudos para garantizar que la radiación emitida en estos casos se reduzca al mínimo. Para lograrlo, los elementos utilizados en el tratamiento intersticial deben tener una vida media y una energía promedio (en MeV) adecuada de los rayos X producidos como resultado de la degradación del elemento.

## 13. ¿Puedo acercarme a una mujer embarazada si estoy en tratamiento con radioterapia?

Considerando la respuesta anterior, es común que tanto los pacientes como la población en general confundan la radioterapia con otras disciplinas que emplean radiaciones ionizantes en el tratamiento de diversas enfermedades, como la medicina nuclear. En esta especialidad se utilizan radiofármacos como el Yodo  $^{131}\text{I}$  utilizado en el tratamiento del cáncer de tiroides. Durante estos tratamientos, el fármaco permanece en el organismo y se aconseja al individuo mantenerse alejado de mujeres embarazadas y niños hasta que el mismo haya perdido su actividad o, sea eliminado del organismo (aproximadamente hasta 8 días después del tratamiento). En el caso de los implantes intersticiales radiactivos que se depositan dentro de los tejidos, el principio es similar y se recomienda al paciente tomar precauciones adicionales con mujeres embarazadas y niños.

**Tabla 1.** Los elementos más frecuentemente utilizados en la medicina y sus vidas medias (5).

| Radionucleído | T <sub>1/2</sub> | Energía de fotones      |
|---------------|------------------|-------------------------|
| Co-60         | 5,26 a           | 1,17; 1,33              |
| Co-137        | 30,0 a           | 0,662                   |
| Ir-192        | 74,2 d           | 0,136-1,06 (prom: 0,38) |
| Au-103        | 2,7 d            | 0,412                   |
| I-125         | 60,2 d           | 0,028 prom              |
| Pd-103        | 17,0 d           | 0,021 prom              |



**Figura 3.** Esquema de desintegración radiactiva del Yodo 131 en Xenon 131, proceso que puede darse mediante la eyección de electrones provenientes del núcleo ( $\beta^-$ ) con 2 diferentes energías máximas de 606 keV o 333 keV. El isótopo de xenon resultante se torna estable al emitir radiación gamma (Rayos X) 0.36 MeV o 0.64 MeV (27).

Utilizamos estas vidas medias físicas (tabla 1) para recomendaciones clínicas. En la práctica diaria, y a modo de ejemplo, a los pacientes que se tratan con <sup>131</sup>I se les recomienda evitar contacto con niños y embarazadas por entre 8 y 14 días lo que se corresponde con 1 a 2 vidas medias del elemento en cuestión. Luego de esos 8 días se convierte en Xenon (Xe) (figura 3) elemento estable e inocuo desde el punto de vista radiológico (27).

En suma, los pacientes en tratamiento con radioterapia externa y braquiterapia endocavitaria pueden tener contacto normal con pacientes embarazadas. La limitación debe restringirse únicamente a aquellos pacientes que tengan implantes radiactivos.

#### 14. ¿Qué consecuencias a largo plazo puedo sufrir luego de un tratamiento con radioterapia?

Los efectos secundarios a largo plazo pueden demorar meses e incluso años en manifestarse. El riesgo de aparición de estos efectos depende de la zona tratada y la dosis de radiación recibida.

**A nivel de la piel:** la radiación a nivel de la piel puede causar irritación, resequedad, descamación, edema, incluso lucir como quemadura solar, lo que se denomina dermatitis por radiación. Generalmente estos efectos desaparecen cuando finaliza el tratamiento.

Sin embargo, a largo plazo, la piel podría quedar con cambios en su coloración habitual, siendo lo más frecuente que adquiera de un tono más oscuro así como hipersensible. Es infrecuente que se produzca necrosis radioinducida como resultado de una desvitalización de la dermis (18,21).

**En la mama:** si el tratamiento con radioterapia se administra en mamas los efectos adversos no solo involucran a las mismas, sino también a otras estructuras circundantes como el corazón y los pulmones. En la mama propiamente dicha, se pueden observar alteraciones en su tamaño: aumento de su volumen producto de la acumulación de líquido, o disminución del volumen a causa de la formación de tejido cicatrizal. A nivel de las estructuras circundantes, con menos frecuencia, se pueden producir fracturas de arcos costales por debilitamiento óseo y complicaciones cardíacas. La radioterapia puede causar rigidez de arterias coronarias lo que puede aumentar el riesgo de infarto.

**A nivel pulmonar:** puede desarrollarse una *neumonitis por radiación* que se describe como la inflamación del parénquima pulmonar, pudiéndose observar de 3 a 6 meses después de recibir la radioterapia (3,28).

Los síntomas más frecuentes incluyen dificultad para respirar que empeora con el ejercicio (disnea de esfuerzo), dolor torácico que aumenta con la respiración profunda (dolor torácico pleurítico), tos, esputo de matiz rosado (tos hemática), fiebre leve y debilidad. Algunos pacientes no llegan a desarrollar neumonitis sintomática pero sí pueden verse alteraciones a nivel pulmonar por radiografía de tórax. Los síntomas en general desaparecen sin necesidad de realizar ninguna intervención terapéutica. De requerirse tratamiento, el objetivo es reducir la inflamación producida. Se utilizan



generalmente corticoides como la prednisona para el tratamiento de este efecto adverso. De persistir el fenómeno inflamatorio podría producir fibrosis pulmonar.

Durante el tratamiento con radioterapia conformacional en tres dimensiones (3DCRT o 3DRT) para el cáncer de mama o el cáncer de pulmón, -especialmente en aquellos pacientes con tumores cercanos al ápice pulmonar- puede impartirse una dosis absorbida suficiente como para afectar el *plexo braquial*. La *Plexopatía Braquial* puede darse meses o incluso años después de la radioterapia y es el resultado de la afectación de la vascularización de los nervios y de la fibrosis de los tejidos normales próximos. En algunos casos se expresa como entumecimiento, hormigueo, dolor y debilidad en el hombro, brazo y mano.

En general, ésta complicación responde favorablemente al tratamiento con fisioterapia y al uso de analgésicos como la gabapentina y la pregabalina. En algunos casos de dolor refractario al tratamiento, puede ser de relevancia contar con la valoración de un neurocirujano especialista en nervios periféricos para la resolución de los síntomas.

**Efectos sobre la pelvis:** la radioterapia a nivel de la pelvis puede causar alteraciones en la continencia urinaria (urgencia miccional, incontinencia urinaria, tenesmo) y problemas en la fertilidad como ya fue descrito. Además puede alterar la función sexual normal. En algunos casos, puede darse proctitis rásica resistentes al tratamiento médico, requiriendo de intervenciones o conductas más invasivas (27).

### 15. ¿La radioterapia me puede dejar calvo?

Recordando que la radioterapia es un tratamiento local, en el sitio de incidencia del haz el daño contra los folículos pilosos, estructuras ubicadas en las capas más externas de la piel, puede ocasionar alopecia. Normalmente el daño al folículo es reparable pero existen ocasiones en los que la densidad y cantidad del cabello puede empeorar. En algunos casos raros puede darse alopecia definitiva.

## CONCLUSIONES

Este material fue elaborado para brindar herramientas básicas a profesionales del equipo médico, siendo de especial interés para el profesional en formación o con una formación completa e incluyendo a médicos generales, tecnólogos, físicos médicos y enfermeros. La metodología adoptada incluyó una búsqueda bibliográfica, lo que permitió proporcionar una base sólida para comprender los efectos adversos de la radioterapia y abordar las preocupaciones de los pacientes de manera integral.

Como resultado de la consulta con técnicos de radioterapia y médicos oncólogos, fueron reveladas una serie de preguntas recurrentes entre los pacientes sometidos a tratamientos radiantes. Si bien las preguntas pueden variar en función de diversos factores, como el tipo de cáncer, el área de tratamiento y las características individuales del paciente, algunas preocupaciones comunes incluyen el manejo del dolor, los efectos secundarios cutáneos, el impacto emocional del tratamiento y las expectativas de recuperación. Estas preguntas no solo reflejan las preocupaciones médicas y físicas de los pacientes, sino también sus necesidades psicológicas y emocionales durante este período desafiante. Recientemente en Uruguay, con el apoyo de la Sociedad Uruguaya de Mastología y en colaboración con actores privados, se gestó la diplomatura del navegador oncológico, culminando los estudios de la primera generación en el año 2023. Esta figura es un profesional (en general personal de enfermería) que tiene la formación necesaria para orientar a los pacientes en lo que es un largo proceso diagnóstico y terapéutico que, muchas veces, puede desbordar la capacidad para procesar la información de los pacientes. Se destaca que durante el proceso de radioterapia, dicho profesional puede tener un rol importante, acompañando al paciente en sus dudas e inseguridades. Queda claro que una de las principales

implicancias de ésta investigación es la necesidad de desarrollar estrategias de manejo de efectos secundarios que aborden no solo las preocupaciones físicas de los pacientes, sino también sus necesidades emocionales, psicológicas y socioeconómicas. Al proporcionar educación adecuada, apoyo emocional y recursos de autocuidado, los profesionales de la salud pueden mejorar la experiencia del paciente y promover un pasaje ameno cuando se realizan los tratamientos con radioterapia. Además, es claro que se requiere una colaboración interdisciplinaria entre médicos, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos para brindar una atención integral y centrada en el paciente.

Es importante reconocer que este estudio pretende proporcionar una visión amplia de las preocupaciones de los pacientes. Si bien es cierto que pueden existir limitaciones inherentes a la naturaleza de nuestro enfoque, como la falta de generalización de los resultados debido a la muestra limitada de preguntas y a la ausencia de un análisis estadístico formal, consideramos que este trabajo puede servir como punto de partida para futuras investigaciones en este campo.

En suma, aunque el estudio tiene sus limitaciones, proporciona una visión valiosa de las preocupaciones de los pacientes durante la radioterapia y destaca la importancia de una aproximación centrada en el paciente en el manejo de los efectos secundarios del tratamiento. Al reconocer estas preocupaciones y trabajar en colaboración con otros profesionales de la salud, se puede mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos y optimizar los resultados del tratamiento radiante.

### Agradecimientos

Kyra Mccomas, MD residente de radioterapia, Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee, EE.UU., en función como presidente de la Junta de Residentes Asociados de GCR (Global Coalition for Radiotherapy) por el material brindado.

### 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) Sarria GR, Martinez DA, Li B, Castillo RD, Salgado A, Pinillos L, *et al.* Leveling Up the Access to Radiation Therapy in Latin America: Economic Analysis of Investment, Equity, and Inclusion Opportunities Up to 2030. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023; 116(2):448-58. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.12.012.
- (2) International Atomic Energy Agency, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *ImPACT Review Summary. Eastern Republic of Uruguay [Internet]. 2021 [cited 16 NOV 2023]. 6 p.* Available from: <https://www.iaea.org/sites/default/files/documents/review-missions/uruguay-impact-review-2021.pdf>
- (3) Washington CM, Leaver DT, editores. *Principles and practice of radiation therapy. Fourth edition.* St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2016. 908 p.
- (4) Khaled S, Held KD. *Radiation Biology: A Handbook for Teachers and Students.* *Int J Radiat Biol* 1 nov 2012; 88(11):858-9. DOI:10.3109/09553002.2012.666006.
- (5) Lillo O. *Biofísica de radiaciones ionizantes. Aplicaciones en la Medicina.* 1a. ed. Montevideo, Uruguay: Oficina del Libro, FEFMUR, 2012.
- (6) Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist. Eighth edition.* Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. 597 p.
- (7) Joiner M, Kogel A van der, editores. *Basic clinical radiobiology. Fifth edition.* Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2018.



- (8) National Cancer Institute. Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events 6.0. Protocol Development, 2022. [Internet]. [cited 15 NOV 2023]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)
- (9) Global Coalition for Radiotherapy. Explaining Radiotherapy: Fact Sheet, 2022. [Internet] [cited 16 NOV 2023]. 1 p. Available from: [https://www.globalradiotherapy.org/\\_files/ugd/f75f19\\_7e9de4b220334746b6fd63d70cb73153.pdf](https://www.globalradiotherapy.org/_files/ugd/f75f19_7e9de4b220334746b6fd63d70cb73153.pdf)
- (10) Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci* 2012; 9(3):193-9. DOI: 10.7150/ijms.3635.
- (11) Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B, *et al.* Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol.* septiembre de 2015; 16(10):1153-86. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00222-3.
- (12) Abshire D, Lang MK. The Evolution of Radiation Therapy in Treating Cancer. *Semin Oncol Nurs* 2018; 34(2):151-7. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.03.006.
- (13) Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Squires MH, Poultides G, Fields R, *et al.* Impact of External-Beam Radiation Therapy on Outcomes Among Patients with Resected Gastric Cancer: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(11):3412-21. DOI: 10.1245/s10434-014-3776-5.
- (14) Comisión Internacional de Protección Radiológica. Embarazo e irradiación médica. Sociedad Española de Protección Radiológica, Sociedad Argentina de Radioprotección. 37 p. (ICRP publication 84). Disponible en: [https://www.icrp.org/docs/P084\\_Spanish.pdf](https://www.icrp.org/docs/P084_Spanish.pdf)
- (15) Organismo Internacional de Energía Atómica. La protección radiológica de las embarazadas en la radioterapia [Internet] [1 pantalla] [citado 16 de noviembre de 2023]. IAEA; 2023. Disponible en: <https://www.iaea.org/es/recursos/proteccion-radiologica-de-los-pacientes/profesionales-de-la-salud/radioterapia/embarazo>
- (16) Kim S, Kim SW, Han SJ, Lee S, Park HT, Song JY, *et al.* Molecular Mechanism and Prevention Strategy of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Ovarian Damage. *Int J Mol Sci* 2021; 22(14):7484. DOI: 10.3390/ijms22147484.
- (17) American Cancer Society. Cómo el cáncer y el tratamiento del cáncer pueden afectar la fertilidad en las mujeres [Internet] [1 pantalla] [citado 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/efectos-secundarios/efectos-secundarios-sobre-la-fertilidad-y-la-sexualidad/la-fertilidad-en-las-mujeres-con-cancer/como-el-tratamiento-contras-el-cancer-puede-afectar-la-fertilidad.html>
- (18) Koontz BF, editor. Radiation therapy treatment effects: an evidence-based guide to managing toxicity. New York: Springer; 2018.
- (19) American Cancer Society. Cómo la radioterapia puede afectar la vida sexual de las mujeres con cáncer [Internet] [1 pantalla] [citado 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/efectos-secundarios/efectos-secundarios-sobre-la-fertilidad-y-la-sexualidad/sexualidad-para-la-mujer-con-cancer/radioterapia-pelvica.html>
- (20) Instituto Nacional del Cáncer. Problemas de salud sexual en hombres. NCI, 2017. [Internet] [1 pantalla] [citado 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/sexualidad-hombres>

(21) Fowble B, Yom SS, Yuen F, Arron S, editores. Skin Care in Radiation Oncology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 16 NOV 2023]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31460-0>

(22) Lorenzo F, Torres Minacapilli M, Rivero M, Patiño A, Notejane Á. Uso de antitranspirante en pacientes en tratamiento de radioterapia por cáncer de mama. Salud Mil [Internet]. 20 de junio de 2022 [citado 14 de noviembre de 2023];41(1):e401. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/224>

(23) Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B. Randomized control trial: evaluating aluminum based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(1):e29-34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.006.

(24) Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Edición del Tricentenario. [citado 16 de noviembre de 2023]. Radiación. Disponible en: <https://dle.rae.es/radiaci%C3%B3n?m=form>

(25) Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy. 5a. ed. Philadelphia, PA [u.a.] : Wolters Kluwer; 2014. 624 p.

(26) Vega-Carrillo HR, Manzanares-Acuña E, Hernández-Dávila VM, Arcos-Pichardo A. Dosis en el útero de una mujer, con tres meses de embarazo, debida al 131I acumulado en su glándula tiroides. 2006. Memorias CIC. Acapulco, México, 2006. 10 p. Disponible en: <https://www.osti.gov/etdeweb/servlets/purl/20818421> [Consulta 24/07/2023].

(27) American Cancer Society. Efectos secundarios de la radioterapia [Internet] [1 pantalla] [citado 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/radioterapia/como-sobrellevar.html>

#### CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción; diseño; adquisición y análisis de datos; interpretación y discusión de resultados y aprobación de la versión final.
- (b) Redacción y revisión crítica.
- (c) Análisis de datos; interpretación y discusión de resultados.
- (d) Diseño, redacción y revisión crítica.
- (e) Diseño, redacción y revisión crítica.

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



## Causas médicas de exención para el servicio militar obligatorio durante el siglo XIX en Jerez de los Caballeros, Badajoz, España

Medical causes of exemption for compulsory military service during the 19th century in Jerez de los Caballeros, Badajoz, Spain.

Razões médicas para isenção do serviço militar obrigatório durante o século XIX em Jerez de los Caballeros, Badajoz, Espanha.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.2.e701>

Francisco Javier Suárez-Guzmán <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-8295-4005>

(a) Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Miembro del Grupo de Investigación Biomarcadores de Neurodegeneración en Cerebro del Gobierno de Extremadura. Profesor Honorífico del Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica, Universidad de Extremadura. Badajoz, España.

### Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Suárez-Guzmán FJ. Causas médicas de exención para el servicio militar obligatorio durante el siglo XIX en Jerez de los Caballeros, Badajoz, España. Salud Mil [Internet]. 20 de febrero de 2024 [DD de MM de AAAA];43(1):e701. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/415>. DOI: 10.35954/SM2024.43.1.2.e701.

## RESUMEN

**Introducción:** el objeto del estudio es la población de Jerez de los Caballeros (Badajoz). Debido a la implantación del Servicio Militar obligatorio en España, el reclutamiento se efectuaba basándose en los censos de los Ayuntamientos, eligiendo a una quinta parte de los mozos sorteables.

**Objetivo:** exponer las causas de exención por parte de los quintos para no realizar el Servicio Militar, durante el siglo XIX.

**Material y métodos:** la investigación en el Archivo Histórico Municipal de Jerez de los Caballeros, así como en publicaciones actuales y de la época, refiriendo las patologías médicas esgrimidas según la Clasificación Internacional de Enfermedades de Jacques Bertillon.

**Resultados:** los mozos utilizaban toda clase de argumentos, entre ellos patologías médicas, reales o no, para eludir el Servicio Militar, el cual era muy cuestionado en la época, y que suponía muchas veces una sentencia de muerte para el quinto, debido a los frecuentes conflictos militares en los que estuvo envuelta España durante el siglo XIX.

**Discusión:** el sorteo se efectuaba mediante unos bombos de manera pública, pero se podía evitar la realización del Servicio Militar, mediante el pago de una cantidad, o sustituciones, lo que suponía una gran discriminación.

**Conclusiones:** a consecuencia del descontento popular que suponía el Servicio Militar obligatorio, los mozos seleccionados esgrimían toda clase de excusas para eludir su realización, circunstancia que fue aumentado con el correr de los años, y por consecuencia también la cantidad de quintos que lo lograban.

**PALABRAS CLAVE:** Historia del Siglo XVIII; Historia del Siglo XIX; Jerez de los Caballeros; Personal Militar; Reclutamiento de Personal; Servicio Militar.

Recibido para evaluación: noviembre 2023.

Aceptado para publicación: diciembre 2023.

Correspondencia: c/ de los Brezos, 44, (06009) Badajoz. España. Tel. 34630713292.

E-mail de contacto: fcojsuarez@telefonica.net

## ABSTRACT

**Introduction:** The object of the study is the population of Jerez de los Caballeros (Badajoz). Due to the implementation of the obligatory Military Service in Spain, the recruitment was carried out based on the census of the City Councils, choosing a fifth part of the drawable young men.

**Objective:** To expose the causes of exemption on the part of the fifth for not performing the Military Service, during the 19th century.

**Material and methods:** Research in the Municipal Historical Archive of Jerez de los Caballeros, as well as in current and period publications, referring to the medical pathologies used according to Jacques Bertillon's International Classification of Diseases.

**Results:** The young men used all kinds of arguments, among them medical pathologies, real or not, to avoid the Military Service, which was very questioned at the time, and which was often a death sentence for the fifth, due to the frequent military conflicts in which Spain was involved during the 19th century.

**Discussion:** The lottery was carried out by means of a public drawing of lots, but the Military Service could be avoided by paying an amount, or substitutions, which meant a great discrimination.

**Conclusions:** As a consequence of the popular dissatisfaction with the compulsory military service, the selected young men used all kinds of excuses to avoid performing it, a circumstance that increased over the years, and as a consequence, so did the number of young men who did so.

**KEYWORDS:** History, 18th Century; History, 19th Century; Jerez de los Caballeros; Military Personnel; Personnel Selection; Military Service.

## RESUMO

**Introdução:** o objeto de estudo é a população de Jerez de los Caballeros (Badajoz). Devido à introdução do serviço militar obrigatório na Espanha, o recrutamento foi realizado com base nos censos dos conselhos municipais, sendo selecionado um quinto dos jovens elegíveis.

**Objetivo:** expor as causas da isenção por parte dos quintos por não prestarem o serviço militar durante o século XIX.

**Material e métodos:** pesquisa no Arquivo Histórico Municipal de Jerez de los Caballeros, bem como em publicações atuais e da época, referentes às patologias médicas utilizadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças de Jacques Bertillon.

**Resultados:** os jovens usaram todos os tipos de argumentos, incluindo patologias médicas, reais ou não, para evitar o serviço militar, que era altamente questionado na época e que muitas vezes significava uma sentença de morte para o quinto, devido aos frequentes conflitos militares nos quais a Espanha estava envolvida durante o século XIX.

**Discussão:** o sorteio era realizado por meio de um sorteio público, mas o serviço militar podia ser evitado mediante o pagamento de uma taxa ou substituições, o que significava uma grande discriminação.

**Conclusões:** como resultado do descontentamento popular com o serviço militar obrigatório, os jovens selecionados usaram todos os tipos de desculpas para não cumpri-lo, uma circunstância que aumentou com o passar dos anos e, conseqüentemente, também o número de recrutas que o cumpriram.

**PALAVRAS-CHAVE:** História do Século XVIII; História do Século XIX; Jerez de los Caballeros; Militares; Seleção de Pessoal; Serviço Militar.



## INTRODUCCIÓN

El objeto del estudio es Jerez de los Caballeros, ciudad situada al suroeste de la provincia de Badajoz, "...su clima es cálido, con vientos variables, aunque son más permanentes el S., E. y O., y se padecen inflamatorias, intermitentes de todos tipos y carbunclos..." (1).

La distribución de las calles y barrios sin un orden concreto "... revelan que su construcción fue siempre tan circunstanciosa como la necesidad del ensanche en cada momento histórico" (2).

El Servicio Militar obligatorio comenzó en España entre finales del siglo XVIII y principios del XIX. Hasta el siglo XVIII, el sistema de reclutamiento en España se realizaba a través de enganches pagados y levadas de vagos, maleantes, mendigos, marginados, etc. (3).

En el año 1704, copiando el modelo francés, los Borbones introdujeron el reclutamiento basado en las quintas, ya que se elegía mediante sorteo una quinta parte de los mozos en edad militar (4), la quinta parte de la población que entraba al servicio de las armas eran las quintas, o los quintos del Rey, su propietario final. La ordenanza del 27 de octubre del 1800, basada en la del 1770, impuso el reclutamiento obligatorio para los hombres, y al soldado de quintas como base del remplazo del Ejército español (3,5).

El proceso de reclutamiento era muy complejo, implicando a gran cantidad de personas e instituciones (6).

La base del alistamiento y el reparto de cupos era el padrón municipal, elaborado anualmente por los Ayuntamientos, gracias al cual se podía saber el número de mozos disponibles. Siguiendo la ordenanza de 1800 se clasificaban los mozos en categorías, siendo llamados a sorteo hasta rellenar los cupos correspondientes a cada municipio (7).

Estos padrones fueron posteriormente sustituidos por los censos. El primer censo del siglo XIX tuvo

lugar en 1857 (8), siguieron los de 1860, 1877, 1887 y 1897, y a partir del inicio del siglo XX, se hacía todos los años acabados en 0 (9).

Las causas de exención eran de una gran, extensa y variopinta variedad (10).

En 1837 se abolieron las exenciones gratuitas y totales de que habían gozado con anterioridad las órdenes privilegiadas, las profesiones liberales, parte del campesinado establecido y la menestralía (11).

La supresión de las exenciones fue reemplazada por redenciones y sustituciones, en las que también existían posibilidades de librarse del Servicio Militar para las clases más favorecidas, se eximía a los ricos, como en otros tiempos se eximía a los nobles del tributo (12).

Por otra parte, hasta 1876, con la nueva Constitución (y la ley de 1878), el servicio no se generalizó para toda España.

## OBJETIVO

Estudiar las causas de exención esgrimidas por los quintos en Jerez de los Caballeros (Badajoz), para no realizar el Servicio Militar, durante el siglo XIX.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante el estudio en el Archivo Histórico Municipal de Jerez de los Caballeros (AHMJC), así como publicaciones actuales y de la época. Las patologías médicas esgrimidas y recopiladas como causa de exención, han sido procesadas según la Tercera Clasificación Internacional de Enfermedades de Jacques Bertillon de 1899 (13).

Basándose en unos modelos botánicos de finales del siglo XVIII, según unos nuevos conocimientos fisicoquímicos y biológicos, se efectuó la descripción y clasificación de las diferentes enfermedades. Los primeros antecedentes de una clasificación estadística sistematizada de las enfermedades, los tenemos en dos médicos descriptivos, William Farr (1807-1883) y Jacques Bertillon (1851-1922) (14).

## RESULTADOS

Las Actas de Clasificación y Declaración de Soldados aparecen por primera vez en los Libros de Acuerdos del Ayuntamiento de Jerez de los Caballeros, el 12 de febrero de 1888 (15), aunque existen documentos desde el año 1640 (16).

Ese año son llamados setenta y cinco mozos a filas. El día 26 de febrero se efectúa el reconocimiento de las excepciones pendientes de justificación, que ascienden a diecisiete. De éstos sólo uno de ellos padecía patología justificativa de exención, concretamente el número 12 José Ordóñez Vellarino, el cual una vez reconocido por los dos facultativos fue diagnosticado de padecer una insuficiencia de la válvula mitral (situada en el apartado IV Enfermedades del Aparato Circulatorio, 57 Enfermedades Orgánicas del Corazón, de la clasificación de Bertillon), caracterizada por ruido de soplo sistólico en la punta e hipertrofia del ventrículo derecho, por lo cual queda exceptuado temporalmente. Los demás también fueron declarados de igual forma, debido a ser hijos únicos de viudas o padres impedidos. Estas exenciones eran revisadas en años sucesivos, y algunos eran calificados como soldados sorteables si había cesado la causa que motivó su exención. El mozo Alonso de la Rosa Domínguez, número 44 del reconocimiento del año 1888, fue tallado en un metro quinientos veinte milímetros, y en 1889 en un metro quinientos sesenta milímetros, por lo cual al sobrepasar la talla mínima obligatoria es declarado soldado sortearable (15).

Los quintos una vez llamados a filas exponían sus patologías, reales o no, buscando una exención que los librase del Servicio Militar. Las razones esgrimidas en las Actas de Clasificación y Declaración de Soldados, iban desde la falta de estatura, la talla mínima de la época estaba fijada en un metro cincuenta centímetros, cuestión en la cual no debían entrar los médicos, ya que era cosa de los peritos talladores; ser hijo de padre pobre

e impedido al cual mantiene; o ser hijo único de viuda pobre a la que ayuda a subsistir; amén de una serie de enfermedades o síntomas de toda índole: padecer del pecho desde pequeño, palpitations en el corazón, padecer de la cabeza por una caída de un caballo, etc. (16).

Por supuesto algunas eran reales y debían ser certificadas por los facultativos para ser causa de exención.

Una vez expuestos los argumentos de los mozos se les declaraba como soldado sortearable si no manifestaban nada, o no se les daba la razón en sus planteamientos; o en caso de estimar sus razonamientos se les clasificaba como soldado sortearable pendiente de reconocimiento, o exceptuado temporal o totalmente, en el caso de la estatura dependiendo de lo que le faltase al soldado para la talla mínima, se le volvía a revisar al año siguiente o no. En los casos en los que se utilizaba la figura del padre pobre e impedido, se podía dar el caso de que se ordenase el reconocimiento médico de éste por parte de dos facultativos; al padre del mozo Manuel Fuertes Duarte, Domingo Fuertes Martínez, tras ser reconocido se le diagnosticó: prolapso completo del recto, depresión de la columna vertebral en la región lumbar y contracción permanente en los músculos de dicha región no permitiéndole la flexión del tronco (15).

El examen médico debía ser hecho con luz natural y desahogo, mirando de frente al mozo y pasando a reconocer la cabeza, los ojos, la boca, oídos (hablando en voz baja), nariz, tórax (quitándole la camisa y auscultándolo), las extremidades superiores, abdomen, ingles, pene, testículos (con grave dignidad para evitar sandeces que nunca debe consentir el profesor), ano (introduciendo el dedo si sospecha fístula), extremidades inferiores (buscando varices) y pies (se le hace cuadrarse y marchar). Simultáneamente se iba interrogando al quinto sobre cicatrices, manchas, su antigüedad y causa (17).



Otra de las patologías que los reclutas alegaban era enfermedad de pecho, circunstancia no recogida en la Clasificación Internacional de Enfermedades de Jacques Bertillon, pero el reglamento exigía para lograr la exclusión que los facultativos debían corroborar en dichos exámenes las patologías esgrimidas. En el llamado Reglamento aprobado por S. A. el Regente del Reino para la declaración de exenciones físicas del Servicio Militar, se encuentran todas las exenciones legales para no realizar el Servicio Militar (18).

Otra circunstancia curiosa que se daba, era argumentar enfermedades neurológicas, tipo epilepsia, para ser excluidos del Servicio Militar u obtener otros beneficios. La epilepsia, incluida en el apartado III Enfermedades del Sistema Nervioso y de los Órganos de los Sentidos de Bertillon, número 47, era un escollo contra el que podía con frecuencia estrellarse la buena fe del médico, porque esta enfermedad era una de aquellas con la que se disfrazan las personas que tienen algún interés en simular un estado morbosos; por ejemplo, los jóvenes que quieren sustraerse del Servicio Militar, mendigos que procuran excitar la caridad pública o ser admitidos en hospitales (19).

Era también frecuente utilizar como argumento para ser excluido del Servicio Militar, la frase padecer de la vista (15), el cual no es una patología sino una expresión de cuadros infecciosos, contagiosos en sus primeros estadios, que tienen como factor predisponente la falta de higiene, la suciedad, el hacinamiento y las carencias de agua (20-22). No hay registros referentes a Enfermedades de los Ojos y sus Anexos (número 53).

Al igual que las patologías cardiovasculares, la neumonía (enclavada en el apartado V Enfermedades del Aparato Respiratorio, número 72) era usada por los mozos como excusa para librarse del Servicio Militar, usándose por parte de los médicos jerezanos la auscultación y la percusión como método fundamental de diagnóstico. Según M. Piorny: la percusión da a conocer dos órdenes de fenómenos en el curso de la neumonía: unos

relativos al grado de sonoridad del pecho y otro a su grado de resistencia. Pero un elevado número de mozos eran considerados útiles, quizás debido a las necesidades del Ejército, o a que el catarro bronquial crónico no era estimado como enfermedad grave, pero si una dolencia muy incómoda por la abundancia de la expectoración, la edad avanzada o la coexistencia de una enfermedad del corazón (19).

Las hernias (VI Enfermedades del Aparato Digestivo, número 86), al igual que otras dolencias digestivas, también eran motivo de excusa, destacando la hernia inguinal, por lo cual ciertos oficios, como bracero, que requería grandes esfuerzos físicos, podían obtener el calificativo de inútil para el Servicio Militar. Durante el siglo XVIII y principios del XIX, la anatomía y cirugía se encontraban en un estado deplorable, siendo responsables del tratamiento de las hernias unos charlatanes ambulantes denominados médicos herniarios (23).

Algunos médicos antiguos colocaban las hernias inguinales entre las enfermedades vergonzosas, lo que era un negocio del que el charlatanismo no podía dejar de sacar partido: así es que las hernias encontraron en el tiempo de Hipócrates, de Galeno y de Celso, pretendidos curanderos o médicos herniarios ocupados únicamente en su tratamiento (24).

Afortunadamente con la unificación de criterios en el siglo XIX, se remedió en gran parte el problema, al comenzar a trabajar cirujanos formados en escuelas de prestigio. La vejez de los progenitores era también usada como excusa comúnmente, por los mozos de reemplazo para eludir el Servicio Militar, así como las enfermedades del testículo, enclavadas en el apartado VII Enfermedades del Aparato Génito Urinario y de sus Anexos, número 105, de la clasificación de Bertillon. A consecuencia del elevado número de fraudes, puesto que unos milímetros podían suponer la exención como soldado, en 1877 se aconsejó en toda España el uso de un artilugio tallador denominado Cazorla (3,25).



Figura 1. La Ilustración Española y Americana (1872) (26).

## DISCUSIÓN

La fecha del sorteo de los quintos variaba según las localidades, aunque en esencia era muy similar. Esta suerte suponía en muchos casos una sentencia de muerte. El sorteo era a puerta abierta ante el Ayuntamiento y los interesados. Se leía el alistamiento, redactándose en unas papeletas iguales los nombres, y en otras, también iguales, se anotaban con letras tantos números como mozos había que sortear. Se introducían las papeletas en bolas iguales y posteriormente en dos bombos para nombres y números, se removían y se procedía a la extracción por dos niños que no pasaban de la edad de 10 años (25).

Al terminar el acto la mitad de los quintos sabía que estaban heridos de muerte, debido a los conflictos militares de la época, los ejércitos solían entrar en combate dentro y fuera de España, por lo que existía un gran miedo a volver tullido o muerto. En un siglo tan convulso como el XIX, solamente las guerras coloniales supusieron el fallecimiento de decenas de miles de jóvenes, y casi doscientos mil quedaron incapacitados (27).

Desde 1819 para hidalgos y desde 1835 para el resto, los mozos que querían evitar la realización del Servicio Militar podían, una vez sorteados, pagar una cantidad que los eximiera de ello: 6.000 reales los cuales aumentarían a 8.000 (2.000 pesetas o 12 euros), más adelante. La redención a metálico así descrita se solapaba con la sustitución, que permitía la permuta entre dos mozos, creada en una primera instancia para trabajadores de alta cualificación cuya permanencia en su trabajo fuera esencial. El mozo que deseaba eximirse debía presentar un sustituto y un certificado de su jefe, aunque más tarde eso no sería necesario (28).

El sustituto podía ser alguno de los mozos que habían resultado excluidos del servicio, por sorteo o por haber resultado exentos, casados o viudos con hijos, o también podía ser un soldado recién licenciado del Ejército o próximo a licenciarse (29).

Estas circunstancias se mantuvieron hasta el siglo XX, concretamente hasta el gobierno de Canalejas, que impuso el Servicio Militar obligatorio eliminando las redenciones y las sustituciones (25).

## CONCLUSIONES

A consecuencia del descontento popular referente al Servicio Militar, las circunstancias que lo rodeaban y el miedo a morir o volver discapacitado, debido a los frecuentes conflictos militares en los que estaba inmersa España, los mozos seleccionados o quintos intentaban librarse esgrimiendo argumentos varios, entre ellos diversas patologías médicas, reales o no, dando lugar con todo ello a la entrada de la picaresca y los fraudes.

Con el devenir de los años, fue aumentando el número de reclutas que argumentaban enfermedades para lograr evitar el Servicio Militar, creciendo así mismo el volumen de los que lo lograban.

### 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.



## REFERENCIAS

- (1) Madoz P. Diccionario Geográfico-Estadístico-Histórico de España y sus Posesiones de Ultramar. Tomo IX. Madrid, 1849, p. 626.
- (2) Martínez-Martínez MR. El Libro de Jerez de los Caballeros. Enrique Rasco. Sevilla : Reeditado por la Junta de Extremadura en 1993, 1892, p. 231.
- (3) Sagarra A. Las quintas militares en la España del siglo XIX: La condena de los pobres. Universidad de Zaragoza, 2018, p. 4-19.
- (4) Headrick DR. Ejército y Política en España (1866-1898). Madrid, 1981, p. 100.
- (5) Herrero JA. Informe crítico sobre el Servicio Militar. Barcelona : Lerna, 1987, p. 49.
- (6) Feijóo A. Quintas y protesta social en el siglo XIX. Ministerio de Defensa. Madrid, 1996, p. 233.
- (7) Puell F. El soldado desconocido: de la leva a la mili (1700-1912). Madrid : Biblioteca Nueva, 1996, p. 183.
- (8) Pérez G. El censo de la población de España de 1860. Problemas metodológicos. Inicio de la aportación social en los censos. Boletín de la Asociación de Geógrafos Españoles 2016; 70:332. DOI: 10.21138/bage.2174.
- (9) Bustelo F. La transformación de vecinos en habitantes: el problema del coeficiente. Estudios geográficos 1973; 130(34):154-64.
- (10) Real Instrucción o Reglamento Adicional de la Orden de Remplazos de 27 de octubre de 1800. Reimpreso en Barcelona : Imprenta de la viuda e hijos de Brusi, 1824, p. 6-17.
- (11) Sales N. Sobre esclavos reclutas y mercaderes de quintos. Barcelona : Ariel, 1974, p. 210-211.
- (12) Sánchez A. Abajo las Quintas. Barcelona, Manero. Biblioteca Revolucionaria 1869, p. 26.
- (13) Bertillon J. Nomenclatura de las Enfermedades. Imprenta de la Dirección General del Instituto Geográfico y Estadístico. Madrid, 1899.
- (14) Anales de la Real Academia de Medicina. Tomo XIX. Cuaderno 4º. Madrid, 1899, p. 314.
- (15) Archivo Histórico Municipal de Jerez de los Caballeros. Gobierno Local. Libros de Acuerdos de Plenos. Legajo 27. Carpeta 183. Fols. 20-72.
- (16) Archivo Histórico Municipal de Jerez de los Caballeros. Ejército. Reclutamiento. Legajo 1. Carpeta 1. Sin foliar.
- (17) Pastor-López P. Prontuario médico de quintas para el uso de los Profesores de Medicina y Cirugía Civiles y Castrenses. 5ª edición. Valladolid : Imprenta de Lucas Garrido, 1865, p. 56-81.
- (18) Mata P. Tratado de Medicina y Cirugía Legal. Segunda Edición. Tomo II. Madrid : Imprenta de Suárez, 1846, p. 424.
- (19) Fabre F, Tardieu A, Borrell F (contr.). Diccionario de los Diccionarios de Medicina Franceses y Extranjeros, o Tratado Completo de Medicina y Cirugía Prácticos. Tomos II- VI. Madrid, 1858-63.
- (20) Monlau PF. Elementos de Higiene Pública o Arte de Conservar la Salud de los Pueblos. Segunda Edición. Imprenta y Estereotipia Española de M. Madrid : Rivadeneyra, 1862, p. 4.
- (21) Granjel M. Pedro Felipe Monlau y la Higiene Española del siglo XIX. Cátedra de Historia de la Medicina. Universidad de Salamanca 1983, p.101-115.
- (22) Monlau PF. Elementos de Higiene Privada. Barcelona: Imprenta de D. Pablo Riera, 1846, p. 2-3.
- (23) Riera J. Anatomía y cirugía española del siglo XVIII. Acta Hist Med Vallisoletana Monogr 1982; (13):1-154. PMID: 11640777.
- (24) Velpeau AALM. Nuevos Elementos de Medicina Operatoria. Tomo III. Cádiz, 1834, p.107.
- (25) Molina-Luque JF. Quintas y Servicio Militar: Aspectos sociológicos y antropológicos de la conscripción (Lleida, 1878-1960). Servei de Publicacions, Universitat de Lleida 1998, p. 41-52.

(26) Navarro FJ, Zapater MA. Quintos de Tauste en el siglo XIX (1860-1900). Tauste en su historia. Actas IX Jornadas sobre la Historia de Tauste 2008, p. 19.

(27) Puell F. Causas del antimilitarismo y antibelicismo de la ciudadanía española: la incidencia del servicio militar (1808-2001). UNISCI Journal 2019; 51:43-68. <http://dx.doi.org/10.31439/UNISCI-57>

(28) Quesada JM. El Reservismo Militar en España. UNED. Instituto Universitario General Gutiérrez Mellado. Tesis doctoral 2013, p. 113-18.

(29) Real Orden de 18 de julio de 1830, sobre reemplazo de quintos para sustituto. GM:96.

**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.**

## Avances y desafíos en el uso de la inteligencia artificial en medicina

**Advances and challenges in the use of artificial intelligence in medicine.**

**Avanços e desafios no uso da inteligência artificial na medicina.**

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.1.3.e801>

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>

(a,b) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Departamento de Investigación y Docencia. Montevideo, Uruguay.

(a) Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Comisión de Evaluación de Tecnologías Médicas (C.E.T.M.). Montevideo, Uruguay.

### Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Cabral P, González CJ. Avances y desafíos en el uso de la inteligencia artificial en medicina. Salud Mil [Internet]. 16 de abril de 2024 [citado día de mes de año];43(1):e801. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/417>. DOI: 10.35954/SM2024.43.1.3.e801.

**Introducción:** la inteligencia artificial (IA) se está utilizando cada vez más en la medicina para mejorar la precisión del diagnóstico y el tratamiento, así como para reducir los costos y aumentar la eficiencia.

Realizamos una revisión sistemática de la literatura para explorar los avances y desafíos de su uso en la medicina.

**Avances en el uso de la inteligencia artificial en medicina:** esta se utiliza en varios campos de la medicina, como la radiología, la patología, la oncología, la genómica y la farmacología.

En la radiología, los algoritmos de IA pueden detectar anomalías en imágenes médicas como rayos X, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas con mayor precisión que los radiólogos humanos.

En la patología estos algoritmos pueden ayudar a los patólogos a identificar células tumorales en muestras de tejido.

En oncología, los algoritmos de IA pueden ayudar

a los médicos a personalizar el tratamiento del cáncer de acuerdo con la genética del paciente. Además, en la genómica, se están utilizando para analizar grandes conjuntos de datos genéticos y contribuir al desarrollo de nuevas terapias.

En la farmacología, pueden ayudar a identificar nuevos medicamentos y mejorar la eficiencia del desarrollo de nuevos fármacos.

**Desafíos en el uso en medicina:** aunque la IA tiene el potencial de transformar la medicina, también presenta desafíos significativos. Uno de los mayores desafíos es garantizar que los algoritmos sean precisos y estén validados científicamente. Además, se requiere un gran volumen de datos para entrenarlos lo que puede ser difícil en casos de enfermedades raras donde el algoritmo de tomas de decisiones puede llevar a un diagnóstico erróneo. También existe la preocupación de que la IA pueda ser utilizada para tomar decisiones importantes en la atención médica sin la supervisión adecuada de los médicos.

Recibido para evaluación: octubre 2023.

Aceptado para publicación: enero 2024.

Correspondencia: Matajojo 2055. Casilla de correos 860. C.P. 11.400. Teléfonos (+598) 2525 0901 / 2525 0800, Fax: 2525 0895. Montevideo, Uruguay.

E-mail de contacto: pabloc7@gmail.com

En el campo de la ética hay que establecer fundamentos y definiciones claras y legislar en torno a la propiedad y el uso de los datos de pacientes.

**Conclusión:** la IA tiene el potencial de revolucionar la medicina, pero también presenta desafíos significativos, es importante abordar estos desafíos y garantizar que los algoritmos se validen adecuadamente. Esto podrá en un futuro cercano cambiar significativamente la atención médica y mejorar la salud de los pacientes, y por tanto lograr diagnósticos más precisos y terapias más efectivas y eficaces.

**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.

**BIBLIOGRAFÍA**

Sun L, Yin C, Xu Q, Zhao W. Artificial intelligence for healthcare and medical education: a systematic review.


Am J Transl Res 2023 Jul 15; 15(7):4820-4828. PMID: 37560249; PMCID: PMC1040851.

Pereira V, Hadjielias E, Christofi M, Vrontis D. A systematic literature review on the impact of artificial intelligence on workplace outcomes: A multi-process perspective. Human Resource Management Review 2023; 33(1):100857. <https://doi.org/10.1016/j.hrmr.2021.100857>

**CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:**

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

**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 continúa, 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 Plagiarisma.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 re-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.

### Conflicto 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-



critos 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 las personas. Al final del trabajo a publicar debe constar el porcentaje de contribución de cada uno 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 IMRyD).

## 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 IMRyD). 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 dyskinesia.

*J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(4 Supl 2):S31-7.

Parte de un Volumen: Ozben T, Nacitarhan S,



- Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non insulin dependent diabetes. Mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.
- Parte de un Número: Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 (2 Pt 1):257-60.
- Número sin Volumen: Avances en terapéutica antirretroviral. *Farmacéuticos* 2012; (380):50-9.
- Sin número ni volumen: Danoek K. Skiing in and through the history of medicine. *Nord 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 (Disertación). Pittsburg (PA) : Univ. Pittsburg; 1995.
- Tesis: Gelobter M. Raza, clase, y la contaminación del aire exterior: la dinámica de la Discriminación Ambiental 1970-1990 [Tesis doctoral]. Berkeley, CA: University of California, Berkeley; 1993.
- Material electrónico: cuando se citan los medios electrónicos, deben tenerse en cuenta cinco principios básicos: accesibilidad, propiedad intelectual, economía, estandarización y transparencia.
- Artículos en formato electrónico: artículo de revista científica en internet, elementos esenciales: Autor o autores del artículo. Título del mismo.

Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas, Dirección URL, fecha de la consulta.

Sousa E, Medeiros C, Hernández C, Celestino da Silva J. Miasis facial asociada a carcinoma espinocelular en estado terminal. *Rev Cubana Estomatol* (en línea) 2005; [citado 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/>

