

SALUD MILITAR



Volumen 36 - Nº2 - Diciembre 2017

Revista de Investigación Clínica y Biomédica

EDITORIAL

EDITORIAL.....pág.03

HOMENAJE

RESUMEN DE HOMENAJES.....pág.05

ARTÍCULOS ORIGINALES

EMBARAZADA CON PREECLAMPSIA: ÁCIDO ÚRICO
COMO BIOMARCADOR PRECOZ DE GRAVEDAD.....pág.06
*Dra. Anabela Fernández, Cap. (M) Jorge Castell, Alf. (M) Natalia Hernández,
Dra. Luciana Soldatti, Br. Juan Carlos Hernández*

^{99m}Tc-HYNIC-FAB(BEVACIZUMAB): POTENCIAL AGENTE
DE IMAGEN PARA DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN.....pág.14
*Br. Carolina Perroni, MSc. Ximena Camacho, MSc. en Química María Fernanda García,
Br. Marcelo Fernández, Dr. Hugo Cerecetto, Dr. Juan Pablo Gambini, Dra. Eloisa Riva, Dr. Pablo Cabral*

RELEVAMIENTO DE CARIES EN POBLACIÓN ADOLESCENTE
Y ADULTA JOVEN AFRO-URUGUAYA.....pág.25
Enrique Rotemberg, Alejandro Francia, Matías Muñoz

REVISIONES

USO MEDICINAL DE LA MARIHUANA.....pág.31
Tte 1° (M) Marta Hatchondo, Tte. 1° (M) Laura Pegueroles, A/N (M) Marcela Quintana

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES ODONTOGÉNICOS:
EVOLUCIÓN Y CAMBIOS.....pág.41
Dra. Vanesa Pereira Prado.

CASOS CLÍNICOS

LEIOMIOMA DE ESÓFAGO: UNA CAUSA INFRECIENTE
DE DISFAGIA. REPORTE DE UN CASO.....pág.47
*Martín Varela Vega, Sebastián Ibarra, Fabio Madera, Santiago Cubas,
Gerardo Beraldo, José Cabillón, Pablo Santiago.*

SANGRADO MASIVO EN OBSTETRICIA.
ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO.....pág.50
Cap. (M) Ana Karina Rando, Tte. 2° (M) Martín Mojoli

HISTORIA DE LA MEDICINA

DOS TESIS MÉDICAS POR URUGUAYOS SOBRE EL CÓLERA
Y LA GUERRA DEL PARAGUAY
Su transmisión al territorio del Uruguay.....pág.57
Dr. Augusto Soiza Larrosa

PÓSTER E INFORMACIÓN

INAUGURACIÓN DEL ÁREA DE TELESALUD.....pág.65

EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN CON LA ÚLTIMA TECNOLOGÍA.....pág.66
May.(R) Luis Rivera

NORMAS DE PUBLICACIÓN.....pág.67



Revista de Investigación Clínica y Biomédica

DIRECTOR NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FFAA. General José ALCAIN BIGLIANTE

Director Técnico de la D.N.S.FF.AA. y Director de la Publicación "Salud Militar"
CORONEL (M) CARLOS HEUGUEROT

Sub Director Técnico de la D.N.S.FF.AA. TTE.CNEL. (M) BRUNO LIGUGNANA

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

REVISTA: "SALUD MILITAR"

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

Distribución y Suscripciones:
SERVICIO DE PUBLICACIONES
CIENTÍFICAS de la D.N.S.FF.AA.

Avda. 8 de octubre 3050
Código Postal 11600
Teléfono: (598) 2487 66 66
Interno 1390
Telefax: (598) 2487 5226

Editor Científico - Corrector Bibliográfico
Alf.(Apy) Lic. SILVIA CASAVIEJA

Traductora
S/O/M (TEC ESP) Tr. ALEJANDRA DOMINGUEZ

Maquetación
S/O/M (ADM) ADRIANA ARANCO

ISSN: 1510 - 8023
Título abreviado: salud mil.
Periodicidad: Semestral
Tiraje: 500 ejemplares
Distribución: Gratuita

IMPRESOS DIB - DEP.LEGAL: 373339

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

Indexada en: 

Integrante de: 
ASOCIACIÓN URUGUAYA
DE REVISTAS ACADÉMICAS

 revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

COMITÉ CIENTÍFICO

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

Dr. JUAN PABLO GAMBINI, PhD, MSc
Profesor Adjunto de Medicina Nuclear
Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas
Facultad de Medicina, UDELAR.

Dra. ADRIANA ALFONSO
Médico. Master en Administración de Servicios de Salud
Departamento de Investigación y Docencia de la DNSFFAA.
Especialista en preancianidad, geriatría y gerontología.
Postgrado Epidemiología (Universidad Córdoba - Argentina)

Dr. MARCELO SCARRONE
Odontólogo, Jefe Servicio de Cirugía BMF del HCFFAA,
Docente de Cirugía BMF III Facultad de Odontología y
Docente Adj. de la Carrera de Especialización en Cirugía
y Traumatología BMF de la UDELAR
Pte. Sociedad Uruguaya de Cirugía y Traumatología BMF.

Prof. Dr. ROGER CHAMAS
Profesor Titular de Oncología Básica
Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo

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

Dr. CARLOS IGNACIO RAFFA
Médico Cirujano. Especialista en Oncología
Quirúrgica. Cirujano prestador de OSDE,
Medicus y Omint. Bs.As. Argentina.

Prof. Dr. AUGUSTO MÜLLER GRAS
Médico Cirujano. Emergentólogo.

COMITÉ EDITORIAL

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

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

Dra. LILIAN PORTA BADARACCO
Magister en Epidemiología. Especialista en
Medicina Familiar y Comunitaria
Jefe del Departamento de Epidemiología
de la DNSFFAA. Epidemiología Área Programática,
Gerencia Asistencial de ASSE.

Dr. PABLO CABRAL
Jefe Dpto. de Investigación y Docencia
de la DNSFFAA.
Profesor Adjunto de Radiofarmacia
Facultad de Ciencias, UDELAR

Dra. ELOISA RIVA
Profesora Adjunta de la Cátedra de Hematología
UDELAR.

Dr. WILLIAM PORCAL
Prof. Adjunto Química Orgánica, UDELAR.

Dra. ELENA OLIVA
Lic. en Enfermería. Especialista en
Hemato-oncología, Departamento de
Investigación y Docencia de la DNSFFAA.

Prof. Dr. HUGO CERECETTO
Profesor Titular de Química, Centro de
Investigaciones Nucleares, Facultad de
Ciencias, UDELAR.

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

www.dnsffaa.gub.uy/Investigacion_y_Docencia/revista-salud-militar

CONTENTS

EDITORIAL

EDITORIAL.....pag. 4

HOMAGE

Summary of homages.....pag. 5

ORIGINAL ARTICLES

Pregnant woman with Preclampsia: uric acid as an early biomarker of severity.....pag. 6
Dra. Anabela Fernández, Cap. (M) Jorge Castelli, Alf. (M) Natalia Hernández, Dra. Luciana Soldatti, Br. Juan Carlos Hernández.

^{99m}Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab): Potential imaging factor for the diagnosis of Non-Hodgkin lymphoma.....pag.14
Br. Carolina Perroni, MSc. Ximena Camacho, MSc. en Química María Fernanda García, Br. Marcelo Fernández, Dr Hugo Cerecetto, Dr. Juan Pablo Gambini, Dra. Eloisa Riva, Dr. Pablo Cabral

Dental cavities survey in teenage and young adult Afro-Uruguayan population.....pag.25
Enrique Rotemberg, Alejandro Francia, Matias Muñoz

REVISIONS

Medicinal use of Marijuanapag.31
Tte 1° (M) Marta Hatchondo, Tte. 1° (M) Laura Pegueroles , A/N (M) Marcela Quintana

Classification of odontogenic tumors: evolution and changes.....pag.41
Dra. Vanesa Pereira Prado.

CLINICAL CASES

Leiomyoma of the esophagus: a rare cause for dysphagia. Apropos of a case.....pag.47
Martín Varela Vega, Sebastián Ibarra, Fabio Madera, Santiago Cubas, Gerardo Beraldo, José Cabillón, Pablo Santiago.

Massive Bleeding in obstetrics. Treatment Strategies.....pag.50
Cap. (M) Ana Karina Rando, Tte. 2° (M) Martín Mojoli

HISTORY OF MEDICINE

Two medical theses by Uruguayans about cholera and the Paraguayan War its transmission into the territory of Uruguay.....pag.57
Dr. Augusto Soiza Larrosa

POSTER AND INFORMATION

Inauguration of the TELESALUD area.....pag.65

Education and Training with the Latest Technology.....pag.66
May.(R) Luis Rivero

PUBLICATION RULES.....pag.67

ARMED FORCES NATIONAL HEALTH DIRECTION
SERVICE OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS
Avda. 8 de octubre 3050 - ZIP code 11600
Phone: (598) 2487 66 66 - Int. 1390
Fax: (598) 2487 52 26

www.dnsffaa.gub.uy/Investigacion_y_Docencia/revista-salud-militar



revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

EDITORIAL

La Cuarta Revolución Industrial es diferente a todo lo que el género humano ha experimentado anteriormente. Nuevas tecnologías están provocando la fusión de los mundos físico, digital y biológico de maneras que crean tanto inmensas promesas como potenciales peligros. La velocidad, amplitud y profundidad de esta revolución nos están obligando a repensar cómo los países se desarrollan, cómo las organizaciones generan valor e incluso lo que significa ser humanos.

La TELEMEDICINA y la TELESALUD son herramientas que favorecen la calidad, la seguridad y la continuidad de la atención sanitaria. También facilitan un rol más activo de los pacientes y sus familias en el cuidado de su propia salud. Permiten, asimismo, ejercer control sobre los crecientes costos sanitarios asociados al envejecimiento de la población y al incremento de las enfermedades crónicas. Su eficaz incorporación en el ámbito sanitario público exige un activo compromiso del Estado. El liderazgo de las autoridades de salud es clave para formular marcos normativos que sustenten el rediseño de los procesos tradicionales de trabajo así como para articular intereses y necesidades de los múltiples actores involucrados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Telemedicina (TM) como “la utilización en consulta de los conocimientos médicos mediante redes de comunicación en Internet, cuando la distancia es un factor determinante”. Esta definición de la OMS deja latente la necesidad de usar un soporte tecnológico avanzado, para que la práctica de la Medicina moderna no tenga limitaciones como la distancia o kilómetros que separan al hospital donde están los especialistas, de la población o sitio donde permanece el paciente. Mediante la provisión del servicio multimedia en red (transferencia de audio, video, imágenes, datos y texto) se posibilita la asistencia médica y la toma de decisiones entre lugares distantes, con apoyo tecnológico especializado.

El aprovechamiento de los beneficios que ofrecen la TELEMEDICINA y la TELESALUD para mejorar la calidad de vida de los habitantes de las zonas rurales y apartadas de los centros urbanos y de otros grupos de población vulnerable, requiere reformas en el sector de las telecomunicaciones, la adopción de normas, la implementación de las ya establecidas y el desarrollo de proyectos locales y regionales que generen entornos favorables al acceso a las TICs. Lo anterior alentará la innovación, la gestión del conocimiento, la capacitación y la formación de alianzas público privadas para generar riqueza y el desarrollo integral de dichas comunidades.

Pronto la inteligencia artificial, las aplicaciones móviles y el recurso a drones facilitarán el acceso a los cuidados básicos de salud en los países en desarrollo.

Dr. Gabriel Antoni Vidal

EDITORIAL

The Fourth Industrial Revolution is different from anything man has ever experienced before. New technologies are boosting the merger of the physical, digital and biological worlds in various ways, creating significant promises but potential risks as well. The speed, scope and depth of this revolution make us rethink about how countries develop, organizations generate value and even what it means to be human.

TELEMEDICINE and TELEHEALTH are tools that favor quality, safety and continuity of health care. They also make it easier for a more active role of patients and their families as to their own health care. Likewise, they allow for a better control over rising health care costs associated to an ageing population and an increase of chronic diseases. Their effective incorporation to the public health care environment requires an active commitment of the State. Leadership from health care authorities is the cornerstone for regulation frames supporting the redesign of traditional work processes as well as the articulation of interests and needs of multiple actors involved.

The World Health Organization (WHO) defines Telemedicine (TM) as “the use, during consultation, of medical knowledge through communication networks in the Internet, when distance is a determining factor”. This definition from the WHO suggests the need to use advanced technological support, so that the practice of modern Medicine shall not be restricted by distance or kilometers between the hospital, where specialists are located, and the population or the place where the patient is. By providing network multimedia service (audio, video, image, data and text transfer) medical care and decision making between remote locations are favored, with specialized technological support.

Taking advantage of the benefits offered by TELEMEDICINE and TELEHEALTH to improve the quality of life of the inhabitants of rural areas and away from urban centers and other vulnerable population groups, requires changes in the telecommunications sector, adoption of standards, the implementation of those already established and the development of local and regional projects that generate favorable environments for access to ICTs.

This will encourage innovation, knowledge management, training and the formation of public-private partnerships to generate wealth and the integral development of these communities.

Soon artificial intelligence, mobile applications and the use of drones will facilitate access to basic health care in developing countries.

Dr. Gabriel Antonioli Vidal

Resumen de Homenajes

En diciembre de 1973 nace nuestra publicación con el nombre de Revista del Servicio de Sanidad de la Fuerzas Armadas Año 1, Nº 1. Con el volumen 16, en marzo de 1993, su nombre es modificado “Revista de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, es en 1998 con el volumen 20 que pasa a llamarse Salud Militar realizando una actualización de formato, de diseño, con un estilo más moderno y similar a las publicaciones científicas de la época, siguiendo con la ambición de modernidad al año siguiente en 1999 la Revista otorga un nuevo espacio en su formato, dedicar información biográfica de médicos nacionales destacados en el ámbito militar, es aquí que nace la Sección HOMENAJE, la cual hemos llevado a cabo sin pausa a través de los años. En este número recordamos los 18 homenajes publicados a la fecha.

- Vol. 21 Nº 1 Julio 1999: Profesor Emérito Dr. Dante Tomalino
- Vol. 22 Nº 1 Julio 2000: Profesor Emérito Dr. Antonio Cañellas
- Vol. 23 Nº 1 Setiembre 2001: Tte. Cnel. (M) Dr. Luis E. Bergalli
- Vol. 24 Nº 1 Setiembre 2002: Tte. Cnel. (M) Dr. Gonzalo J. Fernández Marana
- Vol. 25 Nº 1 Setiembre 2003: Tte. Cnel. (M) Dr. Juan C. Castiglioni Barriere
- Vol. 26 Nº 1 Julio 2004: Eq. May. (O) Dr. Evaristo Reboredo Stalla
- Vol. 27 Nº 1 Abril 2005: Eq. Cap. (Q.F) Dr. Mario César Laiolo
- Vol. 28 Nº 1 Marzo 2006: Tte. Cnel. (O) Dr. Miguel A. Banchieri
- Vol. 29 Nº 1 Abril 2007: Eq. Tte. Cnel. (M) Dr. Wolfgang Goller Albet
- Vol. 30 Nº 1 Año 2011: Eq. May. (M) Profesor Dr. Alberto Aguiar Jaureguito
- Vol. 31 Nº 1 Noviembre 2012: Tte. Cnel. (M) (R) Dr. José Grunberg
- Vol. 32 Nº 1 Diciembre 2013: Eq. May. (M) Prof. Dr. Héctor Homero Muiños
- Vol. 33 Nº 1 Diciembre 2014: May. (M) Dra. María Del Carmen Paparamborda
- Vol. 34 Nº 1 Junio 2015: Cnel. (Asimilado) Dr. Eduardo Blanco Acevedo
- Vol. 34 Nº 2 Diciembre 2015: Cnel (Asimilado) Dr. Fermín Ferreira.
- Vol. 35 Nº 1 Junio 2016: Cnel. (H) Dr. Alberto Mañe Algorta
- Vol. 35 Nº 2 Diciembre 2016: Eq. Tte. Cnel. (M) Dr. Rodolfo Saccone Erosa
- Vol. 36 Nº 1 Junio 2017: Eq. May. (M) Dr. Luis Alberto Torres de la Llosa Beisso

Editor Científico - Corrector Bibliográfico
Alf.(Apy) Lic. SILVIA CASAVIEJA



Embarazada con preeclampsia: ácido úrico como biomarcador precoz de gravedad

Dra. Anabela Fernández^a, Cap. (M) Jorge Castelli^b, Alf. (M) Natalia Hernández^c,
Dra. Luciana Soldatti^d, Br. Juan Carlos Hernández^e

(a) Intensivista. Cardióloga. Responsable de la Unidad Asistencial de Obstetricia Crítica D.N.S.FF.AA.

(b) Coordinador del Centro de Terapia Intensiva. Integrante de la UDA de Obstetricia crítica D.N.S.FF.AA.

(c) Intensivista.

(d) Médico Residente. Departamento de Gineco Obstetricia del H.C.FF.AA.

(e) Estudiante de Medicina. Universidad de la República.

RESUMEN

Objetivos: establecer la relación entre hiperuricemia y necesidad de cuidados críticos en gestantes; demostrar que el aumento de ácido úrico es un marcador precoz de gravedad.

Material y Método: se realizó un estudio analítico descriptivo prospectivo de gestantes en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas entre mayo 2014 y julio 2015; solicitando cuantificación de uricemia en rutinas del segundo trimestre del embarazo. Se analiza historias clínicas de 235 gestantes, seleccionadas al azar de un total de 795 gestantes en dicho período. Se divide la muestra en 3 grupos: 1: control (gestantes atendidas en policlínica gineco-obstétrica), 2: policlínica de Alto Riesgo Obstétrico y 3: ingresos a unidad de cuidados intensivos. Se analizaron los datos con estadística descriptiva y analítica utilizando las pruebas de Chi-cuadrado de Pearson y pruebas F y T.

Resultados: la muestra es de 235 gestantes. Con edades comprendidas entre 14 y 42 años. Utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, podemos afirmar con 95% de confianza que el grupo control tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia menor a 4,5 mg/dl, y el grupo de Alto Riesgo Obstétrico tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia mayor de 4,5mg/dl. Con la Prueba T: la media de uricemia es estadísticamente mayor entre los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos, con un intervalo de confianza del 95%. Los motivos de ingreso a unidad de cuidados intensivos más frecuentes son preeclampsia severa y eclampsia. Las gestantes con preeclampsia que ingresan a unidad de cuidados intensivos son el 2 % del total.

Conclusiones: las pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos tienen uricemia mayor o igual a 4.5 mg/dl; y el grupo control tiene uricemia menor a 4.5 mg/dl con significación estadística ($p < 0.05$). El nivel de

uricemia podría ser utilizada en las embarazadas como marcador de gravedad y de riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

PALABRAS CLAVE: Hiperuricemia, Preeclampsia, Mujeres Embarazadas.

ABSTRACT

Objectives: To establish the relationship between hyperuricemia and the need for critical care in pregnant women; to demonstrate that the increase of uric acid is an early marker of severity.

Material and method: it was carried out an analytical descriptive-prospective study of pregnant women at the Armed Forces Central Hospital between May 2014 and July 2015 by requesting quantification of uricemia in routine tests during their second trimester of pregnancy. Clinical records of 235 pregnant patients are reviewed, which were randomly chosen out of a total of 795 pregnant patients during the above mentioned period. The sample is divided into three groups: 1: control (pregnant women attended at the gynecological-obstetric clinic), 2: High Obstetric Risk Clinic, and 3: admissions into Intensive Care Units. Data were analyzed with descriptive and analytical statistics, by using Pearson's Chi-square and F and T tests.

Results: The sample comprises 235 pregnant women, whose ages were between 14 and 42 years. By using the Chi-square test we can state, with a 95% confidence, that the control group has a significantly higher percentage of patients with uricemia under 4.5% mg/dl, and the High Obstetric Risk group has a significantly higher percentage of patients with uricemia over 4.5% mg/dl. With the T Test: the uricemia average is statistically higher among patients who are admitted to the Intensive Care Unit, with a confidence interval of 95%.

Recibido: Marzo 2017

Aceptado: Julio 2017

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

E-mail de contacto: anabelafm@telefonica.net

The most frequent causes for admission to the Intensive Care Unit are severe pre-eclampsia and eclampsia. Pregnant women with pre-eclampsia who are admitted to the Intensive Care Unit are 2% of the total.

Conclusions: patients who are admitted to the Intensive Care Unit have uricemia values over or equal to 4.5% mg/dl; and the control group have uricemia values lower than 4.5% mg/dl with a statistic significance ($p < 0.05$). Uricemia level could be used in pregnant women as a severity and risk marker upon admission to the Intensive Care Unit.

KEY WORDS: Hyperuricemia; Pre-Eclampsia, Pregnant Women.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones médicas más frecuentes del embarazo. Representan un importante problema de Salud Pública en todo el mundo.

Hay evidencia a favor de que el ácido úrico se correlacione con la severidad de la preeclampsia-eclampsia y resulta ser un indicador bioquímico útil en los trastornos hipertensivos del embarazo (1,2). Es necesaria una investigación clínica a gran escala y estudios experimentales que permitan ampliar el conocimiento sobre la utilidad del ácido úrico como biomarcador de preeclampsia-eclampsia para colaborar en la prevención temprana y reducción de la prevalencia.

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en las gestantes con preeclampsia, evidente desde el embarazo temprano (3,4).

La elevación de ácido úrico en las mujeres con preeclampsia a menudo precede a la hipertensión y proteinuria (4), manifestaciones clínicas y paraclínicas que se utilizan para diagnosticar este trastorno.

Hay varias causas potenciales del ascenso del ácido úrico en la preeclampsia que son: la función renal alterada, el daño endotelial, la acidosis y el aumento de actividad de la enzima xantina oxidasa / deshidrogenasa (5).

En la población no embarazada el aumento de ácido úrico en sangre se considera un factor de riesgo para la

hipertensión, enfermedad renal y eventos cardiovasculares adversos (3,5). También se evidencian resultados adversos fetales en gestantes hipertensas (6).

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas (1). Posee baja solubilidad y es excretado a través del riñón. Un aumento en su concentración puede indicar daño renal, cuando otros productos metabólicos finales, como la creatinina y la urea plasmática permanecen en rangos normales. Este es secretado en forma primaria en los túbulos distales y es dependiente del flujo sanguíneo renal (7,8).

En la preeclampsia, debido a que existe un aumento del tono vascular generalizado, se produce una reducción del flujo sanguíneo hacia el riñón, lo que puede causar daño y alteración de la función (8). Dando como resultado que las concentraciones de ácido úrico se incrementen por la disminución de su excreción; por lo que altas concentraciones de ácido úrico son un indicador precoz de disfunción renal. El mecanismo por el cual aparece hipertensión en la gestante aún no es bien conocido, pero la evidencia indica que el ácido úrico desempeña un papel importante, ya que sus concentraciones se correlacionan a nivel de renina plasmática (8).

Se postula que una concentración elevada de ácido úrico en mujeres con preeclampsia no es simplemente un marcador de la gravedad de la enfermedad, sino también contribuye directamente a la patogénesis del trastorno (3).

El ácido úrico es un marcador de inflamación, estrés oxidativo, y disfunción endotelial a nivel de la placenta (3). A la fecha no hay estudios que evidencien los efectos del ácido úrico en las células trofoblásticas. El impacto de ácido úrico en el crecimiento y desarrollo de la placenta es especulativo en base a similitudes fenotípicas y funcionales entre las células endoteliales y células trofoblásticas (3,9).

La vasculatura de la placenta carece de inervación autónoma (10), dependiendo enteramente de la producción local de sustancias circulantes para su control hemodinámico. El compuesto vasoactivo principal responsable del mantenimiento de la perfusión placentaria endotelial deriva del óxido nítrico (ON).

En ratas con hiperuricemia, el ácido úrico disminuye la actividad de la óxido nítrico sintetasa 3 (eNOS), hecho que limita la disponibilidad de ON (11) y también aumenta la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) con un aumento de la generación de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor (12). Un efecto vasoconstrictor similar del ácido úrico en la placenta de mujeres con preeclampsia podría comprometer la perfusión placentaria, y podría inhibir el crecimiento fetal.

La placenta es un órgano con un rápido recambio celular. Por tanto, es una fuente rica en purinas para la generación de ácido úrico por la oxidasa/deshidrogenasa de xantina. Altas concentraciones de hipoxantina están presentes en la sangre periférica durante el embarazo (13) y esas altas concentraciones de purinas están presentes en las arterias y las venas uterinas.

En embarazos normotensos, se observa que los niveles de ácido úrico son menores comparados a los valores de referencia en mujeres no embarazadas. Esta disminución puede ser explicada por la hemodilución fisiológica, sumada a la reacción del ácido úrico con el peroxinitrito, (ya que el ácido úrico es un captador natural de radicales libres), y a la acción uricosúrica de los estrógenos. Durante la primera mitad del embarazo hasta la semana 20 de gestación, no encontramos diferencias significativas entre los niveles de ácido úrico de gestantes normotensas y las que no lo son. Sin embargo, luego de la semana 20, las concentraciones de ácido úrico aumentan en las gestantes preeclámpicas, aunque aún dentro del rango normal (14).

En la preeclampsia, el recambio celular y la degradación del ATP presentan un mayor incremento (15). El incremento de la liberación de células trofoblásticas es evidente en la sangre materna (16) y en los pulmones de las pacientes con preeclampsia durante la necropsia (17).

Según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG). Se define preeclampsia como la enfermedad gestacional dada por: 1) hipertensión, presión arterial persistente mayor o igual a 140/90 mm de Hg; 2) proteinuria, más de 300 mg/24 horas o 2 cruces o más en la tira reactiva de orina (18).

Se considera hiperuricemia en la embarazada a niveles de ácido úrico mayores a 4.5 mg/dl (7).

El ácido úrico está presente constitutivamente en las células, y su concentración sérica aumenta cuando

existe daño celular (14). La preeclampsia se considera un desorden multisistémico, que se presenta a las 20 semanas o más del embarazo, pudiendo aparecer excepcionalmente antes de las 20 semanas en condiciones como: enfermedad trofoblástica gestacional, Síndrome antifosfolipídico severo, embarazo múltiple o enfermedad renal subyacente.

Se define como la presentación en una paciente que cursa un embarazo de 20 semanas o más, de cifras tensionales mayores o iguales de 140 mmHg de presión arterial sistólica y/o 90 mmHg de presión arterial diastólica. Registradas en 2 ocasiones separadas al menos de 4 a 6 horas. Junto con proteinuria mayor a 300 mg en 24 horas, o índice de proteinuria/creatininuria de 0.3 g/mmol o mayor, en ausencia de disfunción orgánica. La preeclampsia severa se considera cuando una paciente cursando un embarazo de 20 semanas o más presenta cifras de presión arterial mayores a 160/110 mmHg, o evidencia de disfunción orgánica.

En ausencia de proteinuria, la aparición de algunos de los siguientes elementos, se considera preeclampsia severa: alteraciones del sistema nervioso central, (cefalea) o alteraciones visuales (escotomas), trombocitopenia con plaquetas menor a 100.00. Transaminasas elevadas a más del doble de su valor normal o edema pulmonar sin causa conocida (19,20,21).

El objetivo general de este estudio es establecer si la relación entre aumento de la uricemia en pacientes embarazadas se vincula a la necesidad de cuidados críticos; demostrar que el aumento de ácido úrico es marcador precoz de gravedad en la embarazada y valorar la relación entre nivel de ácido úrico y gravedad de la preeclampsia. Los objetivos específicos son demostrar que el aumento de uricemia entre segundo trimestre del embarazo al momento del parto está vinculada a un marcador de gravedad; cuantificar la incidencia de aumento de ácido úrico en embarazadas que se controlan en policlínica gineco-obstétrica que se solicita como rutina del segundo trimestre del embarazo. Analizar las variaciones del ácido úrico en pacientes de embarazo de alto riesgo obstétrico y evaluar la incidencia de ácido úrico elevado en pacientes que ingresan a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se parte de la hipótesis de que el ácido úrico es un marcador de gravedad en la paciente obstétrica crítica y un marcador temprano de gravedad de la preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio analítico descriptivo prospectivo de las gestantes, solicitando cuantificación de niveles séricos de ácido úrico en: rutinas del segundo trimestre del embarazo; en pacientes controlados en policlínica gineco-obstétrica, en policlínica de alto riesgo obstétrico (ARO) y en los que ingresan en la UCI.

Población de estudio: Embarazadas asistidas en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA) durante el período comprendido entre el 1 de mayo de 2014 al 31 de julio de 2015 que cumplen con los criterios de inclusión del estudio.

Se analiza una muestra aleatoria de historias clínicas de 235 gestantes.

Criterios de inclusión: Se analiza la población en 3 grupos: 1) Grupo control (gestantes asistidas en policlínica gineco-obstétrica); 2) Pacientes asistidas en policlínica de A.R.O; 3) pacientes que ingresan a U.C.I.

Criterios de exclusión: Pacientes con antecedentes personales de: enfermedad hipertensiva, enfermedad cardíaca o renal, creatinina mayor a 1,1 durante el embarazo, diabetes mellitus, tratamiento medicamentoso que pueden alterar el metabolismo de ácido úrico.

Normas éticas

El 1 de mayo de 2014 se incluye la uricemia dentro de los exámenes de laboratorio que se realizan de rutina en el segundo trimestre del embarazo en Uruguay. De esta manera no se somete a la gestante a punciones u otros riesgos innecesarios.

Se realiza solicitud a los respectivos Jefes de Servicios del Hospital para tener acceso a las Historias Clínicas. En archivo del H.C.FF.AA se extraen datos de las Historias clínicas que se incluyen en el periodo de trabajo del estudio. Se seleccionan las gestantes según criterios de inclusión y exclusión, de las que se extraen datos de 235 Historias Clínicas en forma aleatoria de un total de 795 gestantes controladas en dicho período.

Estadística

Se analizan los datos con estadística descriptiva y analítica.

Estadística descriptiva: se realiza el análisis descriptivo de variables cualitativas, se determinan frecuencias y porcentaje; se elaboran gráficos y cuadros de doble entrada.

Estadística analítica: Con los datos recolectados se realiza una base de datos en una hoja de cálculo creada en el soporte informático del programa Microsoft Excel 2010. Luego se emplea el paquete estadístico Statistical Package for Social Science (SPSS®), versión 22 para Windows, para manejar la base de datos y procesar la información obtenida. Se utiliza para esto las pruebas de Chi-cuadrado de Pearson, Prueba F y Prueba T.

La prueba de independencia Chi-cuadrado, nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas.

Se utiliza la Prueba F para el planteamiento de hipótesis, comparación de varianzas. La Prueba T: prueba de comparación de medias con muestras independientes.

Se considera que hay significación estadística cuando el valor de p es $< 0,05$ y el Índice de Confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

El total de pacientes gestantes que consulta en el H.C.FF.AA en el período comprendido de estudio es de 795. Se selecciona al azar la muestra, que se representa por 235 gestantes, con edades comprendidas entre 14 y 42 años.

La uricemia promedio es: en el grupo control 3,78 mg/dl, en el grupo de A.R.O 4,39 mg/dl y en el grupo que ingresa a UCI 5,90 mg/dl (Tabla 1).

TABLA 1. Uricemia promedio en cada grupo de estudio. Grupo ARO: Grupo de Alto Riesgo Obstétrico. Grupo UCI: Grupo que ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos.

	GRUPO CONTROL	GRUPO ARO	GRUPO UCI
GESTANTES	143	72	23
URICEMIA promedio (mg/dl)	3,78	4,39	5,90

Los motivos de ingreso a UCI son preeclampsia leve y severa, eclampsia y hemorragia obstétrica.

Las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia tienen una uricemia promedio mayor que las que tienen preeclampsia leve (Tabla 2).

TABLA 2. Valor promedio de uricemias según el motivo de ingreso a UCI

MOTIVO INGRESO UCI	GESTANTES	URICEMIA PROMEDIO
		(mg/dl)
Eclampsia	4	6,00
Hemorragia Obstétrica	1	6,00
Preeclampsia Leve	4	5,33
Preeclampsia Severa	14	6,00
TOTAL	23	5,90

Teniendo en cuenta el total de pacientes, las gestantes con preeclampsia que ingresan a UCI son el 2,26 %; y el total de pacientes que requiere ingreso a UCI es el 2,89 %. En toda la muestra la uricemia promedio según los distintos rangos etarios es similar, a diferencia de cuando se evalúa uricemia según cada grupo, siendo superior en los que ingresan a UCI (Tabla 3, gráfico 1).

TABLA 3. Valor promedio de uricemia según la edad de la paciente.

EDAD EN AÑOS	PROMEDIO DE URICEMIA
HASTA 19	4,00
DE 20 A 24	4,02
DE 25 A 29	4,09
DE 30 A 34	4,18
35 O MÁS	4,52
TOTAL	4,15

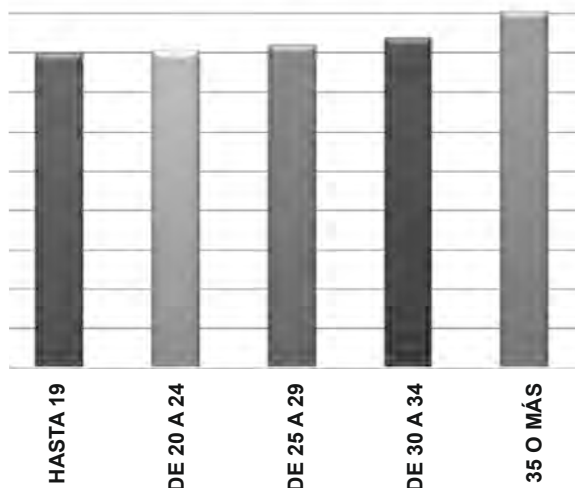


Gráfico 1. Uricemia según edad en años.

Utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, podemos afirmar con un 95% de confianza que el grupo control tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes que tienen uricemia menor a 4,5 mg/dl, y el grupo de A.R.O tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia mayor o igual a 4,5mg/dl (Tabla 4 y 5).

TABLA 4. Número de pacientes con Uricemia mayor o menor a 4,5 mg/dl

Grupo ARO: Grupo de alto riesgo Obstétrico.

Grupo UCI: Grupo que ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos

	GRUPO ARO	GRUPO UCI	GRUPO CONTROL	TOTAL
URICEMIA >4,5 (mg/dl)	34	22	31	87
URICEMIA <4,5 (mg/dl)	35	1	112	148
TOTAL	69	23	143	235

TABLA 5. Pruebas de Chi-cuadrado

	VALOR	gl	SIG. ASINTÓTICA (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	52,793 ^a	2	,000
Razón de verosimilitud	56,373	2	,000
Número de casos válidos	235		

La prueba F: planteamiento de hipótesis, comparación de varianzas. No se rechaza la hipótesis nula H_0 , siendo H_0 que las varianzas sean iguales, ya que F para varianza es $0,833 > 0,05$. Aplicando la Prueba T: la media de uricemia es estadísticamente mayor entre los pacientes que ingresan a UCI y los que no, con un 95% de confianza (Tabla 6). Dado que la significancia observada para la comparación de media es igual a 0,00 y menor a la significancia definida igual a 0,05 para un intervalo de 95% de confianza.

TABLA 6. Prueba T

GRUPO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA DE ERROR ESTÁNDAR
INGRESO UCI	23	5,900	1,0867	,2266
NO INGRESO UCI	212	3,964	1,1048	,0759

DISCUSIÓN

La uricemia promedio es en el grupo control 3,78 mg/dl, en el grupo de A.R.O 4,39 mg/dl y en el grupo que ingresa a UCI 5,90 mg/dl. Las pacientes con preeclampsia severa y eclampsia tienen una uricemia promedio mayor

que las que tienen preeclampsia leve. En este estudio se encuentra asociación entre los valores de ácido úrico y los motivos de ingreso a UCI: preeclampsia severa y eclampsia, determinándose que la Hiperuricemia (uricemia mayor de 4,5 mg/dl) es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. Estos resultados coinciden con trabajos realizados a nivel internacional (22,23,24). El aumento de las concentraciones de ácido úrico se asocia con alteraciones de la función renal y aumento del estrés oxidativo, condiciones presentes en las enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo, principalmente en la preeclampsia (7,23).

La Preeclampsia es una de las enfermedades más frecuentes que complica al embarazo, su incidencia varía entre 2% y 25% en diferentes partes del mundo (19,21). La incidencia de preeclampsia que requiere ingreso a UCI encontrada en este estudio es de 2,26 % del total de pacientes.

Los motivos de ingreso a UCI son preeclampsia leve y severa, eclampsia y hemorragia obstétrica.

Las pacientes gestantes que requieren ingreso a UCI son el 2,89 %.

El grupo control tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes que tienen uricemia menor a 4,5 mg/dl, y el grupo de A.R.O tiene un porcentaje significativamente mayor de pacientes con uricemia mayor de 4,5mg/dl.

La media de uricemia es estadísticamente superior entre los pacientes que ingresan a UCI con respecto al grupo control.

Un aumento en los niveles de ácido úrico, documentado por dos mediciones una antes y otra después de la semana 20 de gestación, podría ser útil para identificar a las gestantes con factores de riesgo de desarrollar preeclampsia, quienes requerirán un abordaje clínico diferencial. Cuanto antes se detecte y confirme la enfermedad mejor será el pronóstico materno y fetal. De esta manera, proponemos que la determinación de los niveles de ácido úrico podría ser un indicador de bajo costo para determinar gestantes que están en riesgo de desarrollar preeclampsia.

CONCLUSIONES

La preeclampsia severa es el motivo más frecuente de ingreso a UCI en las gestantes.

Con significación estadística ($p < 0,05$) los pacientes que ingresan a UCI tienen las uricemias mayores o iguales 4.5 mg/dl; y las gestantes del grupo control tienen uricemia menor a 4,5 mg/dl.

La uricemia podría ser utilizada en las embarazadas, como marcador de gravedad y factor de riesgo de ingreso a UCI.

Es necesaria una investigación clínica con mayor número de pacientes, meta análisis y estudios experimentales que permitan ampliar el conocimiento sobre la utilidad del ácido úrico como biomarcador de preeclampsia-eclampsia para lograr la prevención temprana y reducción de su prevalencia.

REFERENCIAS

- (1) Talaulikar VS, Shehata H. Uric acid: is it time to give up routine testing in management of pre-eclampsia? *Obstet Med* 2012; 5(3):119-23.
- (2) Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(1):8-14.
- (3) Bainbridge SA, Roberts JM. Uric Acid as a Pathogenic Factor in Preeclampsia. *Placenta* 2008; 29 (Supl A):S67-72.
- (4) Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):160.
- (5) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41(6):1183-90.
- (6) Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46(6):1263-9.
- (7) Vázquez JG, Rico EI. Papel del ácido úrico en la Preeclampsia-Eclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(5):292-297.
- (8) Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson J, Kang D, Gordon K, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38(5):1101-6.
- (9) Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99(89):2139-51.
- (10) Reilly RD, Russell PT. Neurohistochemical evidence supporting an absence of adrenergic and cholinergic innervation in the human placenta and umbilical cord. *Anat Rec* 1977; 188(3):277-86.
- (11) Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3553-62.
- (12) Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12):2888-97.
- (13) Rogers M, Wang W, Mongelli M, Pang C, Duley J, Chang A. Lipid peroxidation in cord blood at birth: a marker of fetal hypoxia during labour. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44(4):229-33.
- (14) Corominas A, Balconi S, Palermo M, Maskin B, Damiano A. Niveles de ácido úrico sérico y riesgo de desarrollar preeclampsia. *Medicina (B. Aires)* 2014; 74(6):462-71.
- (15) McMaster M, Zhou Y, Fisher S. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24(6):540-7.

- (16) Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest J. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem* 2003; 36(5):323-31.
- (17) Gonçalves M. Pregnancy and lungs. *Rev Port Pneumol* 2007; 13(2):213-37.
- (18) American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5):1122-31.
- (19) Acho S, Díaz J, Navarro R. Riesgo de Preeclampsia en gestantes nulíparas de 24 a 26 semanas de gestación con muesca protodiastólica e índice de resistencia .0, 58 en las arterias uterinas. *Rev Per Ginecol Obstet* 2009; 55(4):260-265.
- 20) Vílchez D, Pérez M, Saba S, Bonfante R. Los niveles séricos de adenosin deaminasa y ácido úrico se correlacionan en pacientes gestantes con trastornos hipertensivos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009; 74(4):217-224.
- (21) Sánchez M. Factores de riesgo para Preeclampsia - Eclampsia en mujeres atendidas en el Hospital provincial general de Latacunga en el período comprendido entre Enero 2008 a Enero 2009. Tesis Doctoral. Ecuador. 2009. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/192/1/94T00062.pdf>
[Consulta 14/12/2016]
- (22) Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narduci P. Prognostic Significance of Serum Uric Acid in Women With Gestational Hypertension. *Hypertension* 2011; 58(4):704-8.
- (23) Galindo M. Hiperuricemia y su asociación con la aparición de trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes de los Servicios de Salud de Veracruz, Xalapa. Tesis Doctoral. Veracruz. 2011. Disponible en: <http://cdigital.uv.mx/bitstream/123456789/29970/1/MariaEGa lindoMimendi.pdf>
[Consulta 14/12/2016]
- (24) Herraiz I. Cribado combinado del primer trimestre para la predicción de la preeclampsia en gestantes con factores de alto riesgo. Tesis Doctoral. Madrid. 2010. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/12005/1/T32307.pdf>
[Consulta 14/12/2016]

^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab): potencial agente de imagen para diagnóstico de Linfoma No Hodgkin

Br. Carolina Perroni^a, MSc. Ximena Camacho^a,
MSc. en Química María Fernanda García^a, Br. Marcelo Fernández^a,
Dr Hugo Cerecetto^a, Dr. Juan Pablo Gambini^b, Dra. Eloisa Riva^c, Dr. Pablo Cabral^a

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

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

(c) Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

RESUMEN

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es un factor clave en la angiogénesis tumoral de muchos tipos de tumores, incluyendo el Linfoma No Hodgkin (LNH). El objetivo del presente trabajo es la radiomarcación de los fragmentos de unión al antígeno (Fab) del anticuerpo monoclonal Bevacizumab con ^{99m}Tc y su evaluación como potencial agente de imagen para LNH. Para lograrlo se analizó la expresión de VEGF mediante citometría de flujo en una línea celular de LNH (Toledo). La fragmentación se realizó empleando papaína y los Fab obtenidos fueron conjugados con NHS-HYNIC-Tfa y radiomarcados con ^{99m}Tc. La pureza radioquímica y la estabilidad fueron ensayadas. Se realizaron estudios de biodistribución tanto en ratones sanos como en portadores de LNH. Se observó que las células Toledo presentaron una elevada expresión de VEGF. El radiomarcaje se realizó de forma rápida, sencilla, reproducible y estable, con purezas radioquímicas >90%. Los estudios de biodistribución revelaron una significativa captación renal y tumoral, indicando que la principal vía de eliminación es renal. De los resultados obtenidos se concluye que el ^{99m}Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab) representa un potencial agente de imagen de la expresión de VEGF asociada a LNH.

PALABRAS CLAVE: Linfoma No Hodgkin, VEGF, Fab (Bevacizumab), ^{99m}Tc, HYNIC, Angiogénesis Tumoral.

ABSTRACT

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key factor in tumor angiogenesis in numerous types of tumors, including Non-Hodgkin Lymphoma (LNH). The objective of this paper is the radiolabeling of antigen-binding fragments (Fab) of the Bevacizumab monoclonal

antibody with ^{99m}Tc and its assessment as a potential imaging agent for LNH. In order to achieve this, it was analyzed the VEGF expression with flow cytometry in an LNH (Toledo) cell line. Fragmentation was carried out with papain and Fab obtained were conjugated with NHS-HYNIC-Tfa and labeled with ^{99m}Tc. Radiochemical purity and stability were tested. Biodistribution studies were performed in healthy mice and in LNH carriers as well. It was observed that Toledo cells showed a high VEGF expression. Radiolabeling was completed in a quick, easy, duplicable and stable manner, with radiochemical purities >90%. Biodistribution studies revealed a significant kidney and tumor accumulation, showing that the kidney clearance route is the most important one. From the obtained results, it is concluded that the ^{99m}Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab) represents a potential imaging agent for VEGF expression associated to LNH.

KEY WORDS: Lymphoma, Non-Hodgkin, VEGF, Fab (Bevacizumab), ^{99m}Tc, HYNIC, Tumor Angiogenesis

1. INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica más frecuente y quinta causa de muerte por cáncer en el mundo, más del 90% tiene origen en linfocitos B (1). Se sabe qué proceso de la angiogénesis es fundamental para el desarrollo tumoral y se encuentra regulado por la expresión de factores pro-angiogénicos, en especial por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (2). Esta sustancia es una glicoproteína producida tanto por las células normales como las neoplásicas, jugando un rol muy importante en situaciones fisiológicas como patológicas (3).

Recibido: Agosto 2017

Aceptado: Octubre 2017

Correspondencia: : Laboratorio de Radiofarmacia, 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

E-mail de contacto: pcabral@cin.edu.uy

Existen cada vez más evidencias que la angiogénesis tumoral juega un rol muy importante en las neoplasias hematológicas; relacionado a este proceso con eventos adversos y comportamientos clínicos muy agresivos en linfoma maligno. Sin embargo, el rol de la angiogénesis podría variar según los distintos subtipos de linfoma, debido a los valores de densidad microvascular y de la expresión de moléculas relacionadas con la angiogénesis, los cuales difieren entre los distintos subtipos de linfomas (4). En el caso de LNH, se ha observado una densidad microvascular incrementada que se encuentra fuertemente asociada, con las variantes más malignas de esta enfermedad (4,5). El grupo de Wang y col. fueron los primeros que examinaron el proceso de la angiogénesis en LNH, mediante técnicas in-vivo e in-vitro (6), revelando que las células de linfoma humanas además de secretar VEGF expresan sus receptores (VEGFR-1 como -2); apoyando una ruta autócrina para VEGFR-1 y parácrina para VEGFR-2 en el proceso de la linfomagénesis. Por lo tanto, es evidente la necesidad de estudios que promuevan el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento y que sean eficaces en la lucha contra esta enfermedad.

Sobre la base de su papel clave en la angiogénesis tumoral, el eje VEGF/VEGFR ha llamado la atención en la búsqueda de nuevas dianas tumorales, lo que se explica por la gran variedad de agentes que están en desarrollo y cuyo blanco es la señalización mediada por VEGF. Por esta razón, es muy interesante utilizar blancos contra el VEGF humano que puedan ser manipulados como herramientas de imagen en estudios preclínicos, conformando así como posibles blancos para el mapeo del estímulo angiogénico en el microambiente tumoral. Una estrategia que se ha considerado en oncología, es el uso de proteínas marcadas radiactivamente con el fin de lograr monitorear las terapias antitumorales así como de lograr comprender la progresión e invasión tumoral (7). Todas las isoformas del VEGF han sido y son blancos muy atractivos de imagen, dado que proporcionan información, de una forma no invasiva, del estado del VEGF local, y por lo cual podrían ser útiles para guiar las terapias antiangiogénicas. Recientemente, la visualización tumoral y la observación de los niveles de VEGF in-vivo tumoral han sido posibles mediante el uso de la imagenología

molecular utilizando el VEGF (8-17).

Por lo anterior, se sabe que el VEGF es un factor parácrino derivado de los tumores, donde su expresión es necesaria para la entrega de oxígeno y nutrientes para el crecimiento tumoral, donde su bloqueo ha sido clave para el desarrollo de las denominadas estrategias antiangiogénicas. Uno de estos compuestos inhibidores del VEGF desarrollados es el anticuerpo Bevacizumab, anticuerpo monoclonal (AcMo) recombinante humanizado contra el VEGF-A165 (rhu Mab VEGF) (18,19).

La gran disponibilidad en centros de Medicina Nuclear convencionales, su química bien establecida con adecuadas propiedades nucleares [$t_{1/2} = 6,04$ h, $E_{\gamma} = 140$ KeV (89%)], hacen del tecnecio-99m un radionucleído indicado para la síntesis de este tipo agentes de imagen, aunado a su bajo costo (20,21). La química del marcado ya sea de péptidos como de proteínas con ^{99m}Tc de forma directa o a través de agentes quelantes bifuncionales (BFC) está bien establecida (21).

El empleo de AcMo radiomarcados dirigidos a antígenos asociados al tumor con el fin de visualizar, caracterizar y/o tratar el tumor, ha sido un área de intenso estudio (22). Tanto en radioinmunoterapia como en imagenología molecular, se requiere para su máxima efectividad una elevada acumulación del AcMo radiomarcado a nivel tumoral. Sin embargo presentan ciertas limitaciones como lenta depuración sanguínea y de tejidos no blanco asociadas a una alta captación hepática mediada por la interacción de los receptores Fc sobre los hepatocitos (disminuyendo la sensibilidad para imágenes de metástasis hepáticas que es un sitio común de diseminación tumoral). Es por ello que los fragmentos de unión al antígeno (Fab) de los AcMo representan adecuados candidatos como agentes de imagen, debido a que presentan una rápida depuración sanguínea y de tejidos no blanco, asociados a que no son secuestrados por el hígado (23).

El objetivo del presente trabajo es la radiomarcación de los fragmentos de unión al antígeno (Fab) del Bevacizumab con ^{99m}Tc vía el agente quelante bifuncional HYNIC y su evaluación radioquímica y biológica como un potencial agente de imagen preclínico para LNH.

2. METODOLOGÍA

2.1. Fragmentación del AcMo Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®) 25 mg/mL producido por Genetech, Inc., fue proporcionado por Laboratorios Roche.

La obtención de fragmentos Fab del Bevacizumab se realizó en dos 2 etapas. En la primer etapa se realizó la digestión de 5 mg del AcMo Bevacizumab empleando 0.5 mg de la enzima papaína (Sigma-Aldrich, relación 1:10) ambas disueltas en buffer de digestión (10 mM EDTA, 80 mM L-Cisteína-HCl, pH 7). Dicha enzima proteolítica provoca la ruptura de múltiples enlaces, en este caso es empleada para escindir el AcMo por la región bisagra para producir los fragmentos Fc y Fab del este. La mezcla de reacción fue incubada a 37 °C, a 225 rpm por durante 24 h. Pasado el respectivo tiempo, la mezcla de reacción fue centrifugada a 10000 rpm durante 10 min empleando un Amicon Ultra 0.5 mL centrifugal filters de 30 KDa. El concentrado obtenido se disuelve en buffer fosfato salino (PBS, pH 7) y posteriormente se mide su Absorbancia a 280 nm, para determinar la concentración de proteína obtenida utilizando un coeficiente de extinción molar de 1.45; con la siguiente fórmula:

$$\text{Proteína (mg/mL)} = \text{Abs}_{280} \cdot \text{Factor de dilución} / E_{280}$$

En la segunda etapa se realiza la purificación de los Fab mediante el empleo de una columna de Proteína A Agarosa (Thermo Fisher) equilibrada con PBS pH 7. Los fragmentos Fab obtenidos son recolectados y se determina su Absorbancia a 280 nm.

Como control del proceso de fragmentación se realizó una electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE al 10 % en condiciones reductoras y no reductoras). Como controles de calidad de los fragmentos obtenidos se realizaron análisis por espectrometría de masa (MALDI TOF/TOF, Abi Sciex) de adquisición lineal y HPLC (Agilent 1200, Agilent Technologies, Italia) utilizando una columna TSK-GEL 63000 SWXL 7.8 mm x 30 cm (TOSHAAS), modo isocrático, buffer fosfato 0,05 M, pH 7.4, flujo 1 mL/min, equipado con detectores UV y NaI(Tl).

2.2 Derivatización, marcación y controles de calidad de HYNIC-Fab(Bevacizumab) con ^{99m}Tc

La reacción de conjugación se inició por adición de 33 µL

de NaHCO₃ 1M a 0.067 µmol de Fab(Bevacizumab) purificados. Luego se añadió 0.33 µmol de Suc-HYNIC en 7.1 µL DMSO (J. T. Baker). La mezcla se incubó a 18–25 °C por 30 min en oscuridad, pH 8. El conjugado se purificó, para separar el HYNIC libre, por cromatografía de exclusión molecular utilizando una columna Sephadex G-25 (SEC) (PD-10, Amersham Biosciences). Se realizó MALDI-TOF/TOF para determinar la relación de conjugación de HYNIC con los Fab(Bevacizumab).

Para lograr optimas condiciones de marcado, se disolvió 44.6 µmol de tricina (N-[Tris(hidroximetil)-metil]glicina, Sigma) en 0.8 mL de agua, se ajustó el pH a 4.5 - 5 con 0,05 mL de HCl 2.0 M (solución A). En un segundo vial se disolvió 44.3 µmols de SnCl₂.2H₂O (J. T. Baker) en 0.5 mL HCl 2.0 M y 0.05 mL de esta solución se adicionó al vial de tricina. Finalmente se ajustó el volumen a 10 mL con solución NaCl 0,9 % (solución B). 10 µL de la solución B se adicionaron a 0.067 µmol de HYNIC-Fab(Bevacizumab), e inmediatamente se agregó Na^{99m}TcO₄ (Generador TecnoNuclear ⁹⁹Mo-^{99m}Tc), no más de 1 mL. La mezcla de reacción se incubó a 37 °C durante 30 min.

La pureza radioquímica (PRQ) fue evaluada utilizando cromatografía de exclusión molecular (SEC). Además se utilizaron distintos sistemas cromatográficos ITLC-SG (Pall Corporation) y NaCl 0,9 % ([Rf=0, ^{99m}TcO₂.H₂O y ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab)], [Rf=1, ^{99m}Tc-tricina y ^{99m}TcO₄-]); ITLC-SG embebida en albúmina de suero bovino (BSA, Sigma-Aldrich) y EtOH:NH₃:H₂O (2:1:5) ([Rf=0, ^{99m}TcO₂.H₂O], [Rf=1 ^{99m}Tc-tricina, ^{99m}TcO₄- y ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab)]), y papel Whatman N°1 (Whatman International Ltd) y MEK ([Rf=0, ^{99m}TcO₂.H₂O, ^{99m}Tc-tricina y ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab)], [Rf=1, ^{99m}TcO₄-]) como fases estacionarias y móviles respectivamente. Los niveles de actividad se midieron luego de la incubación en un contador de centelleo sólido Capintec CRC7 con detector de cristal "3x3" de NaI(Tl) asociado a un analizador multicanal ORTEC. También se evaluó la PQR por HPLC.

2.3 Estabilidad de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab)

La integridad de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) fue analizado por medio de la incubación en 0.9% NaCl y suero a 37°C. Las mezclas de reacción fueron analizadas por HPLC hasta 4 h.

2.4. Ensayo de competencia con L-Cisteína

La estabilidad radioquímica del ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) fue analizado mediante un ensayo de competencia, descrito por Hnатовich et al (24). El ensayo se realizó mediante la incubación de 90 µL (3.7 MBq) de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) con 10 µL de L-Cisteína 1 y 10 mM (Sigma-Aldrich, USA), cuyas concentraciones finales en la solución resultaron de 0.1 y 1 mM de L-Cisteína, respectivamente. Todas las mezclas de reacción fueron incubadas a 37 °C y analizadas por HPLC hasta 4h.

2.5. Crecimiento de la línea celular Toledo

La línea celular humana Toledo originada a partir de Linfoma difuso de células grandes (DLCL, subtipo de LNH). La misma fue adquirida de la American Type Culture Collection (ATCC). El medio base que se utilizó para esta línea celular fue RPMI-1640 (ATCC), para hacer que el medio de crecimiento sea completo se le agregó al medio Suero Fetal Bovino (SFB) inactivado a una concentración final de 10 % y 2 mM de L-glutamina. El cultivo fue incubado a 37 °C con 5 % de Co₂.

2.6. Citometría de flujo empleando Fab(Bevacizumab)-FITC.

La capacidad relativa de unión al VEGF de los fragmentos Fab del Bevacizumab conjugados a Fluorescein isothiocyanate (FITC, Sigma-Aldrich) fue evaluada en la línea celular Toledo.

Se emplearon como controles a las células Toledo sin teñir como también un control de isotipo Ig de IgG1 humana conjugado a FITC (FITC-Isotipo) en la misma concentración al fragmento marcado (2 ug). Dichos controles permitirán controlar la tinción de fondo para calcular las señales de fluorescencia relativas en comparación con la señal de FITC-Fab(Bevacizumab).

Para llevar a cabo el ensayo, se resuspendieron 2 x 10⁵ células Toledo en 100 uL de PBS-BSA 1% para cada estudio (solo células, control isotipo y conjugado marcado) por triplicado. Posteriormente se adicionaron a las células tanto el control de isotipo como del conjugado marcado, ambos disueltos en PBS-BSA 1% durante 1 h y en oscuridad. En paralelo, pero previa a la adición tanto del control de isotipo como del fragmento marcado, se realizó la permeabilización de las células Toledo mediante la adición de 100 ul de 0.5% Tween/PBS

durante 5 min. Por último las células de ambos ensayos (sin permeabilizar como permeabilizadas) fueron lavadas tres veces con PBS (5 min, 600×g) y los datos fueron adquiridos empleando el citómetro de flujo FACSCALIBUR® (BD Biosciences, San Jose, CA, USA).

2.7. Modelo animal

Se emplearon ratones machos Balb/c y hembras Balb/c Nude, de 8-10 semanas (20-24 g), los cuales fueron obtenidos del bioterio animal de la Universidad de la República Oriental del Uruguay y del bioterio central de la Facultad de Medicina-USP.

Para llevar a cabo la inducción tumoral en ratones Balb/c Nude, se inyectaron de forma subcutánea las células Toledo a una concentración 0.5x10⁷ (con una viabilidad de por lo menos 95%). Todos los procedimientos fueron realizados según los principios éticos del Colegio Brasileiro de experimentación animal y aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de San Pablo (protocolo aprobado número 279/12).

Los ratones fueron mantenidos con agua y comida ad libitum durante todo el tiempo de experimentación, en un ambiente de temperatura y humedad controlado. Todos los procedimientos que involucran animales fueron aprobados por el Comisión Honoraria de Experimentación Animal local.

2.8. Estudios de biodistribución con ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab)

La evaluación biológica in-vivo del ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) fue realizada mediante estudios de biodistribución en ratones machos Balb/c y hembras Balb/c Nude portadores de tumores LNH inducidos. Animales (n=5 por grupo) fueron inyectados por la vena de la cola con aproximadamente 7.4 MBq del ^{99m}Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab) y sacrificados por dislocación cervical luego de 2, 6 y 24 h. Los tejidos seleccionados (tumor, corazón, hígado, pulmones, tiroides, riñones, estómago, bazo, tracto gastrointestinal y vejiga) fueron extirpados, enjuagados de la sangre residual, pesados y sus radiactividad medida en un detector de NaI (TI) anteriormente mencionado. La sangre y orina fueron también colectados y medidos en el contador gamma. La actividad de los órganos o tejidos y tumoral fue expresada como porcentaje de actividad (% Act) y como porcentaje de actividad por gramo de tejido (%Act/g).

2.7. Análisis Estadístico

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

3. RESULTADOS

3.1. Obtención de los fragmentos de unión al antígeno (Fab) del Bevacizumab.

Para comprobar la efectiva digestión se realizó un análisis por electroforesis en gel de poliacrilamida al 10 % en condiciones reductoras y no reductoras. En la Figura 1 se aprecia que en condiciones reductoras (carriles 1 a 3) la presencia de una única banda tanto para el anticuerpo entero Bevacizumab (carril 1, 150 kDa aprox.), como de los fragmentos Fab del Bevacizumab (carril 2, 50 kDa aprox.) y fragmentos Fab del anticuerpo monoclonal Tocilizumab empleado como control (carril 3, aprox 50 kDa). Por otro lado, en condiciones reductoras (carriles 7, 8 y 9), en el caso del Bevacizumab (carril 7) se lograron apreciar todas las bandas correspondientes a un anticuerpo reducido; sin embargo en el caso de Fab de Bevacizumab (carril 8) y Tocilizumab (carril 9) únicamente se apreciaron dos bandas correspondientes a los pesos moleculares de 50 v 25 kDa.

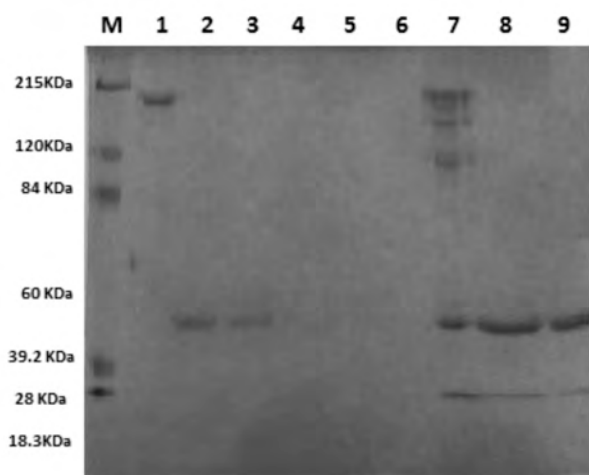


Figura 1. Análisis por SDS-PAGE al 10% en condiciones no reductoras y reductoras. M: Marcador de peso molecular; Carriles: 1) Bevacizumab, 2) Fab(Bevacizumab), 3) Fab(Tocilizumab), 7) Bevacizumab, 8) Fab(Bevacizumab), 9) Fab(Tocilizumab).

A su vez se analizó el proceso de digestión mediante MALDI-TOF y HPLC. Por MALDI-TOF se observó que la relación m/z del Fab(Bevacizumab) puro fue de 47072.5, (Figura 2).

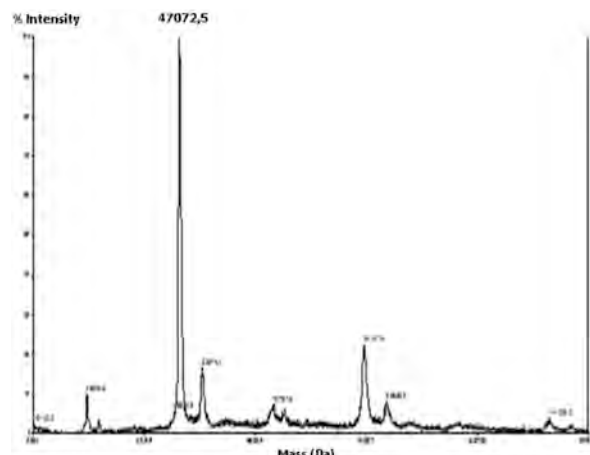


Figura 2. Espectro de masa de Fab(Bevacizumab).

Por HPLC, los Fab obtenidos presentaron un tiempo de retención (Rt) de 8.38 min (Figura 3).

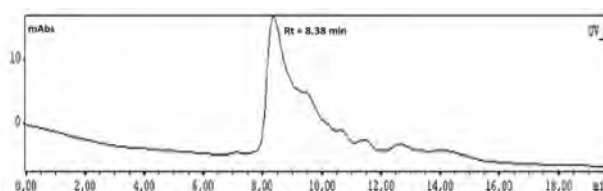


Figura 3. Análisis por HPLC de Fab(Bevacizumab).

3.2. Derivatización, marcación y controles de calidad HYNIC-Fab(Bevacizumab) con ^{99m}Tc

Suc-HYNIC fue conjugado a los Fab purificados obtenidos a temperatura ambiente por 30 min. Se empleó una columna PD10 para separar el HYNIC-Fab(Bevacizumab) conjugado del HYNIC libre. Más del 90% de la cantidad inicial de los fragmentos fueron recuperados según lo que se monitoreo por absorbancia UV a 280 nm usando un coeficiente de extinción molar de 1.4.

La relación m/z para el HYNIC-Fab(Bevacizumab) fue de 47173.5. Con las masas obtenidas por MALDI-TOF y usando como referencia la masa de HYNIC, se determinó que se une 1 molécula de HYNIC por molécula de Fab (Figura 4).

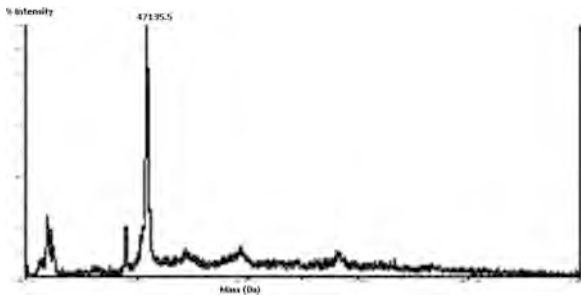


Figura 4. Espectro de masa de HYNIC- Fab(Bevacizumab).

Las condiciones óptimas de marcado de HYNIC-Fab(Bevacizumab) fueron determinados examinando diferentes concentraciones de tricina y SnCl₂·2H₂O en la reacción de marcado. La eficiencia de marcado de fragmentos obtenido fue de 96.8 ± 2.4 % con una relación de radio molar de tricina/SnCl₂ 9:10. El rendimiento de marcado fue confirmado por SEC y HPLC. El ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) se eluyó a 3 – 4 mL y el ^{99m}TcO₄- y ^{99m}Tc-Tricine libre a 7 – 8 mL en una columna PD-10 con solución salina.

La caracterización por HPLC para HYNIC-Fab(Bevacizumab) revelaron un Rt de 8.35 min mediante detección UV (Figura 5). A su vez se determinó el Rt para ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab), el cual fue de 8.35 min por detección UV y de 8.28 min por detección gamma (Figura 3A y 3B), no observándose otros picos adicionales en el espectro gamma que pudiesen corresponder a impurezas radioquímicas. A fin de conocer y lograr determinar las identidades de estas posibles impurezas radioquímicas se realizaron controles de ^{99m}TcO₄- y Tricina libre revelando Rts de 13,15 y 12,38 min, respectivamente.

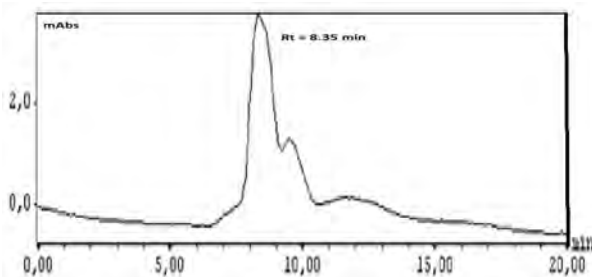


Figura 5. Espectro UV obtenido por HPLC para los Fab(Bevacizumab)-HYNIC sin marcar. Rt = 8.35 min.

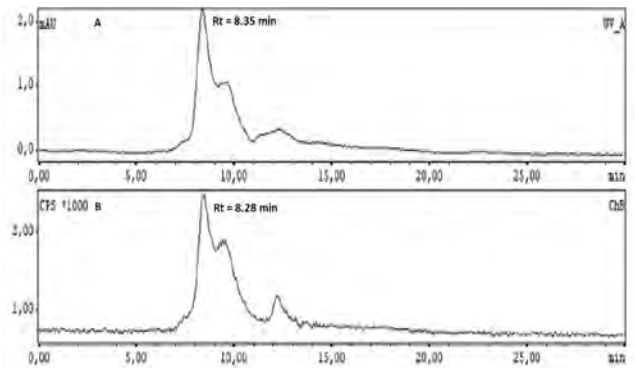


Figura 6. A) Espectro UV obtenido por HPLC de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab), Rt. 8.35 min. B) Espectro gamma obtenido por HPLC de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab), Rt = 8.28 min.

3.3. Estudios de estabilidad in-vitro

Los estudios de estabilidad radioquímica de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) revelaron que el marcado fue estable por al menos 4 h en NaCl 0.9% y a 37°C, mostrando una pequeña variación de la integridad del complejo de solo un 8 % a las 4 h mientras que en suero se observaron modificaciones de la estabilidad de aproximadamente un 5 % (Tabla 1).

Para evaluar la cinética de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en condiciones fisiológicas, se llevó a cabo un estudio de competencia por medio de la incubación del conjugado marcado en distintas concentraciones de L-Cisteína. Se observaron inestabilidades del complejo marcado aproximadamente de 7 y 17 % luego de 4 h de incubación con 0.1 y 1 mM de L-Cisteína, respectivamente. Como control, todas las incubaciones se realizaron simultáneamente comparando con la incubación en NaCl 0.9% a 37°C (Tabla 1).

Los datos de la Tabla 1 indican que ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) se mantiene relativamente estable tanto en condiciones salinas como en suero, revelando señales de degradación únicamente al incubarse el complejo en cantidades importantes (gran exceso) del ligando competidor. Se sabe que la L-Cisteína es un ligando muy potente y que puede formar complejos muy estables con el ^{99m}Tc.

Tabla 1. Estabilidad radioquímica in vitro de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) en 0,9% NaCl, suero, 0.1 y 1 mM de L-Cisteína a 37°C. Las medidas de HPLC fueron obtenidas con una columna TSK-GEL 63000 SWXL 7.8 mm x 30 cm (TOSHAAS), modo isocrático, buffer fosfato 0,05 M, pH 7.4, flujo 1 mL/min., equipado con detectores de absorbancia UV y de centelleo NaI(Tl).

Tiempo (h)	%PRQ NaCl 0,9% a 37°C	%PRQ 1mM L-Cisteína a 37°C	%PRQ 0.1mM L-Cisteína a 37°C	%PRQ Suero a 37°C
0.5	99,50 ± 3,08	-	-	-
1	98,33 ± 2,34	93,52 ± 3,96	96,12 ± 3,32	98,58 ± 2,40
2	94,63 ± 3,44	92,39 ± 4,51	92,63 ± 5,68	97,21 ± 4,84
3	93,55 ± 3,22	92,12 ± 3,12	92,51 ± 3,14	94,85 ± 3,27
4	91,05 ± 5,19	82,81 ± 1,02	92,08 ± 1,56	94,17 ± 5,58

3.4. Análisis por Citometría de flujo en la línea celular Toledo con FITC-Fab(Bevacizumab)

En la Figura 7 se observan los histogramas respectivos de los análisis por citometría de flujo tanto de las células sin permeabilizar (Figura 7.A) como permeabilizadas con Tween (Figura 7.B) empleando FITC-Fab(Bevacizumab). Se logró observar el aumento de la capacidad de unión de FITC-Fab(Bevacizumab) al VEGF al ser permeabilizadas las células en comparación a las células sin permeabilizar; verificando de esta forma que dicha línea celular podría ser un adecuado modelo para la inducción de tumores de LNH; así como también para lograr analizar el proceso de la angiogénesis tumoral en LNH asociado a la sobreexpresión del VEGF.

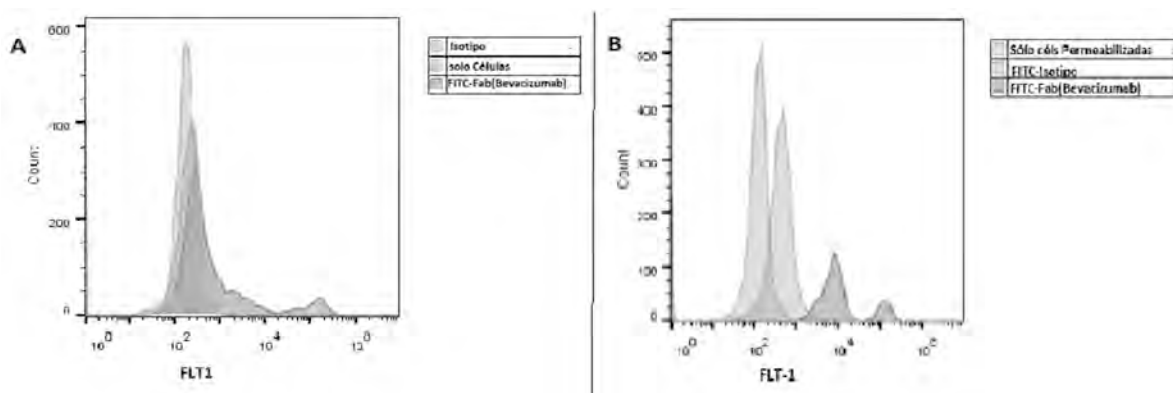


Figura 7. A) Análisis por citometría de flujo en la línea celular Toledo sin permabilizar y **B)** permeabilizadas con Tween empleando: control sólo células; control de isotipo y FITC-Fab(Bevacizumab).

3.5. Estudios de biodistribución en ratones Balb/c nude normales y portadores de LNH inducidos.

Los resultados de la caracterización farmacológica se muestran en la Tabla 2 ^{99m}Tc-HYNIC-Fab (Bevacizumab).

Fue observada una elevada retención de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) a nivel de los riñones, sugiriendo que este radiotrazador posee un metabolismo renal. La radioactividad en los riñones de ratones portadores de tumores fue de 6.06 ± 20.97 %Act/g, 6.90±19.36 %Act/g y 3.09 ± 5.79 %Act/g a 2, 6 y 24 h, respectivamente. En el hígado, la absorción a los mismos tiempo fue 4.21 ± 0.33 %Act/g, 3.24 ± 0.95 y 3.85 ± 1.38 %Act/g, respectivamente. Estos datos están acompañados por el bajo porcentaje de dosis inyectada en el intestino y alto

porcentaje de dosis inyectada a nivel de la orina. A 2 h p.i., 68.78 ± 2.60 %Act de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) ha sido excretada en la orina y 4.16 ± 1.90 %Act detectada en los intestinos, en ratones portadores de tumores (n=5). Los valores de la orina incluyen el %Act a partir de la orina colectada y también la obtenida en la vejiga.

Se observó a nivel tumoral una elevada retención de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab). A 2 h luego de la inyección, la absorción a nivel tumoral fue de 2.44 ± 0.72 %Act/g seguido por 1.43 ± 0.49 %Act/g a 6 h y 4.90 ± 1.30 %Act/g a 24 h luego de su inyección. Además se observaron relaciones tumor vs. músculo de 3.42, 5.13 y 7.88 a 2, 6 y 24 h, respectivamente.

Tabla 2. Estudios farmacocinéticos de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) utilizando ratones Balb/C normales y portadores de tumores LNH inducido a 2, 6 y 24 h p.i. Los valores fueron expresados como %Act por gramo (o %Act) (media ± SD, n=5).

Tejidos	Ratones Balb/C normales			Ratones Balb/C nude con tumor inducido		
	2 h	6 h	24 h	2 h	6 h	24 h
Porcentaje de dosis inyectada/gramo (%Act/g)*						
Sangre	0.69±0.09	0.74±0.20	0.80±0.46	7.01±0.63	3.26±1.10	1.77±0.64
Hígado	1.35±0.03	0.91±0.14	0.75±0.21	4.21±0.33	3.24±0.95	3.85±1.38
Corazón	1.04±0.10	1.01±0.14	0.61±1.01	2.69±0.86	1.27±0.29	1.51±0.53
Pulmones	1.84±0.06	1.41±0.52	1.76±0.63	3.16±1.16	1.88±0.56	2.37±1.63
Bazo	0.75±0.13	0.47±0.25	1.31±0.23	3.44±0.30	2.47±0.65	1.11±0.71
Riñones	4.48±0.08	3.92±0.63	2.72±0.50	6.06±20.97	6.90±19.36	3.09±5.79
Tiroides	1.47±0.43	0.56±0.12	1.39±0.79	2.04±1.24	1.22±0.35	2.25±0.86
Músculo	1.06±0.52	1.10±0.31	0.40±0.68	0.71±0.09	0.28±0.07	0.62±0.58
Hueso	1.79±0.96	2.11±0.44	1.14±0.47	1.59±0.33	0.83±0.30	0.97±0.06
Estómago	1.19±0.26	0.84±0.18	0.70±0.46	2.73±0.79	4.87±3.00	1.09±0.07
TI	1.72±0.27	1.91±0.51	1.56±0.40	2.33±0.69	3.49±1.40	0.74±1.00
Tumor	-	-	-	2.44±0.72	1.43±0.49	4.90±1.30
Porcentaje de dosis inyectada (%Act)*						
Intestino	2.76±0.72	2.72±0.40	2.45±0.63	4.16±1.90	3.60±1.53	2.84±1.99
Orina	88.73±0.63	87.27±0.48	90.60±2.22	68.78±2.60	76.60±8.20	82.28±1.56
Uptake ratio of tumor/normal tissue*						
Tumor/Sangre	-	-	-	0.35	0.44	2.77
Tumor/Músculo	-	-	-	3.42	5.13	7.88

* Datos presentados como %Act/g (o %Act) ± desviación estándar (DS) (n=5). TI=Tracto intestinal.

4. DISCUSIÓN

El Bevacizumab es un AcMo capaz de unirse a los factores VEGF; el cual es una de las principales moléculas involucradas en la angiogénesis tumoral. Se han encontrado que existen niveles elevados de VEGF en LNH y que corresponden a un mal pronóstico. Debido a que los fragmentos de unión al antígeno de los anticuerpos monoclonales (fragmentos Fab) poseen adecuadas características para estudios diagnóstico es por ello que representan potenciales candidatos para imagenología. De esta forma la marcación de los fragmentos Fab con un emisor gamma, como el ^{99m}Tc , se podría emplear como método diagnóstico para evaluar tanto la localización de la lesión como su extensión, así como también para el seguimiento de pacientes con LNH.

El objetivo del presente trabajo fue la marcación de los fragmentos Fab del Bevacizumab con ^{99m}Tc mediante el agente bifuncional HYNIC con su posterior evaluación radioquímica y biológica a través de diferentes ensayos.

Es muy importante en la marcación de moléculas blanco con radionucleidos metálicos que retengan la actividad biológica de la biomolécula. El grupo 6-hidrazinonicotinil, conocido como HYNIC, es uno de los agente quelantes bifuncionales más utilizados (25). La amplia mayoría de los radiofármacos que están clínicamente disponibles en Medicina Nuclear son complejos de ^{99m}Tc debido a las favorables características fisicoquímicas de este radionucleido. Además, el ^{99m}Tc es fácilmente disponible y a bajos costos a partir de generadores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc .

Para llevar a cabo los estudios, primariamente se procedió a realizar la fragmentación del AcMo Bevacizumab empleando la enzima papaína, con su posterior purificación mediante el empleo de una columna de proteína A. Se logró verificar mediante SDS al 10 % como por HPLC la presencia de los Fab obtenidos de forma pura, con un peso molecular aproximado de 50 kDa. Posteriormente se realizó la derivatización con HYNIC de los fragmentos Fab purificados y se controló la conjugación mediante espectrometría de masa y HPLC, confirmando la efectiva derivatización de los fragmentos y que nos permitió estimar el número de moléculas de BFC por Fab. Al evaluar los pesos moleculares, se

obtuvo una relación Fab (Bevacizumab):HYNIC de aproximadamente 1:1. Estos resultados significan una adecuada conjugación por parte del Fab al agente quelante bifuncional HYNIC, lo que posibilitaría obtener adecuadas actividades específicas.

Las marcaciones de los fragmentos conjugados con ^{99m}Tc se desarrollaron de forma rápida y sencilla, presentado altas purezas radioquímicas, según se pudo evaluar por distintos sistemas cromatográficos. Complementariamente los resultados obtenidos por HPLC muestran un marcado estable que no parece afectar la integridad del Fab y sin presencia de agregados proteicos.

La estabilidad in-vitro del radiomarcado evaluada mostraron altos niveles de pureza en todas las condiciones estudiadas. El estudio realizado con el agente de competencia L-Cisteína mostró una disminución de la estabilidad en un 17% a 4 h para concentraciones de 1mM, mientras que a 0,1 mM se observó un cambio de 7% de la PRQ. Estos resultados son esperados dado que la L-Cisteína es un agente de competencia que a concentraciones altas resulta un competidor muy potente por el radionucleido ^{99m}Tc formando complejos muy estables con el mismo.

Para comprobar la capacidad relativa de unión al VEGF de los fragmentos Fab del Bevacizumab se realizó un ensayo por citometría de flujo empleando una línea celular humana de LNH (Toledo). En dicho estudio se logró verificar la efectiva expresión y unión por parte de los fragmentos Fab del Bevacizumab al VEGF expresado por las células Toledo. Este ensayo nos verificó que la inducción tumoral con dicha línea celular podría ser un adecuado modelo para comprobar la expresión de VEGF asociado a LNH. Posteriormente, se realizaron estudios para determinar el perfil farmacocinética del Fab(Bevacizumab) radiomarcado mediante la realización de ensayos de biodistribución con ratones Balb/C normales y portadores de tumores LNH inducido a 2, 6 y 24 h. Se logró observar que posiblemente las pequeñas diferencias significativas de la absorción de ^{99m}Tc -HYNIC-Fab (Bevacizumab) entre los ratones normales y portadores de tumores inducidos en todos los órganos analizados, podría deberse a la inducción tumoral.

Sin embargo, tanto en los ratones normales como portadores de tumores, se observó una rápida depuración sanguínea, con eliminación renal principalmente, y ausencia de captación apreciable en otros órganos. La eliminación renal, se sabe que es debido a productos de metabolización de los Fab los cuales pueden ser filtrados por el glomérulo renal unidos a radionucleido. Los datos de la biodistribución de los ratones portadores de tumores inducidos mostraron que a nivel tumoral poseen una elevada retención de ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab). Dos horas luego de la inyección, la absorción a nivel tumoral fue de $2.44 \pm 0.72\%$ Act/g seguido por $1.43 \pm 0.49\%$ Act/g y $4.90 \pm 1.30\%$ Act/g a 6 y 24 h, respectivamente. Además se observaron adecuadas relaciones tumor vs músculo las cuáles nos permitirían pensar en la realización de imágenes a partir de 2 h posterior la inyección del compuesto marcado.

5. CONCLUSIONES

Fab(Bevacizumab) fue radiomarcado con ^{99m}Tc empleando HYNIC como AQB obteniéndose adecuadas estabilidad, PQR y especificidad in-vitro e in-vivo. ^{99m}Tc-HYNIC-Fab(Bevacizumab) representa un potencial agente de imagen de la expresión de VEGF asociada a LNH.

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer a Laboratorios Roche® por proporcionarnos el Bevacizumab (Avastin®). Este trabajo fue apoyado por el Espacio Interdisciplinario de la Universidad de la República (Uruguay) y la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII, Uruguay). No existen conflictos de intereses.

6. REFERENCIAS

(1) Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and nonHodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 Suppl 1:S3-12.

(2) Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med* 1999; 15(12):1359-64.

(3) Rosen LS. VEGF-Targeted Therapy: Therapeutic Potential and Recent Advances. *The Oncologist* 2005; 10(6):382-91.

(4) Koster A, Raemaekers JM. Angiogenesis in malignant lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(6):611-6.

(5) Foss HD, Araujo I, Demel G, Klotzbach H, Hummel M, Stein H. Expression of vascular endothelial growth factor in lymphomas and Castelman disease. *J Pathol* 1997; 183(1):44-50.

(6) Vacca A, Ribatti D, Ruco L, Giacchetta F, Nico B, Quondamteo F, et al. Angiogenesis extent and macrophage density increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 1999; 79(5-6):965-70.

(7) Riley LB, Desai DC. The Molecular Basis of Cancer Development of Targeted Therapy. *Surg Clin N Am* 2009; 89(1):1-15.vii.

(8) Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Oncol* 2006; 3(1):24-40.

(9) Nagengast WB, de Vries EG, Hospers GA, Mulder NH, de Jong JR, Hollema H, et al. In vivo VEGF imaging with radiolabeled Bevacizumab in a human ovarian tumor xenograft. *J Nucl Med* 2007; 48(8):1313-1319.

(10) Stollman TH, Scheer MG, Leenders WP, Verrijp KN, Soede AC, Oyen Wj, et al. Specific imaging of VEGF-A expression with radiolabelled anti-VEGF monoclonal antibody. *Int J Cancer* 2008; 122(10):2310-4.

(11) Stollman TH, Scheer MG, Franssen GM, Verrijp KN, Oyen Wj, Ruers TJ, et al. Tumor accumulation of radiolabelled bevacizumab due to targeting of cell- and matrix-associated VEGF-A isoforms. *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24(2):195-200.

(12) Chang SK, Rizvi I, Solban N, Hasan T. In vivo optical molecular imaging of vascular endothelial growth factor for monitoring cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2008; 14(13):4146-53.

(13) Scheer MG, Stollman TH, Boerman OC, Verrijp KN, Sweep FC, Leenders PJ, et al. Imaging liver metastases of colorectal cancer patients with radiolabelled bevacizumab: lack of correlation with VEGF-A expression. *Eur J Cancer* 2008; 44(13):1835-40.

- (14) Camacho X, Calzada V, Fernández M, Alonso O, Chammas R, Riva E, et al. "177Lu-DOTA-Bevacizumab: Radioimmunotherapy Agent for Melanoma". *Curr Radiopharm* 2017; 10(1):21-8.
- (15) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Alonso O, Gambini JP, et al. "^{99m}Tc-labeled Bevacizumab vía HYNIC for Imaging of Melanoma". *J Anal Oncol* 2014; 3(1):53-64.
- (16) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Chabalgoity JA, Moreno M, et al. "[^{99m}Tc(CO₃)]-Radiolabeled Bevacizumab: In vitro and in vivo Evaluation in a Melanoma Model". *Oncology* 2013; 84(4):200-9.
- (17) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Porcal W, Alonso O, et al. "Synthesis and Evaluation of 99mTc Chelate-conjugated Bevacizumab". *Curr Radiopharm* 2013; 6(1):12-9.
- (18) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Crtwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-42.
- (19) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57(20):4593-9.
- (20) Jurisson S, Berning D, Jia W, Ma D. Coordination Compounds in Nuclear Medicine. *Chem Rev* 1993; 93(3):1137-56.
- (21) Dilworth JR.; Parrott JS. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chem Soc Rev* 1998; 27(1):43-55.
- (22) Wu AM.; Olafsen T. Antibodies for molecular imaging in cancer. *Cancer J* 2008; 14(3):191-7.
- (23) Calzada V, García MF, Alonso-Martínez LM, Camacho X, Goicochea E, Fernández M, et al. "Fab (nimotuzumab)-HYNIC-99mTc: Antibody fragmentation for molecular imaging agents". *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16(9):1184-9.
- (24) Hantowich DJ, Virzi F, Fogarasi M, Rusckowski M, Winnard P Jr. Can a Cysteine Challenge Assay Predict the In vivo Behavior of 99mTc-labeled Antibodies? *Nuc Med Biol* 1994; 21(8):1035-1044.
- (25) Abrams MJ, Juweid M, tenKate CI, Schwartz DA, Hauser MM, Gaul FE, et al. Technetium-99m-Human Polyclonal IgG Radiolabeled via the Hydrazino Nicotinamide Derivatives for Imaging Focal Sites of Infection in Rats. *J Nuc Med* 1990; 31(12):2022-2018.



Relevamiento de caries en población adolescente y adulta joven afro-uruguaya

Enrique Rotemberg^a, Alejandro Francia^b, Matías Muñoz^c

(a) Profesor Adjunto Cátedra de Fisiología General y Buco-Dental Facultad de Odontología UdelaR

(b) Doctor en Odontología, Asistente Cátedra de Fisiología General y Buco-Dental Facultad de Odontología UdelaR

(c) Ayudante del Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina UdelaR

RESUMEN

La caries dental es un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia de caries se incrementa con la edad dejando secuelas. La población afrodescendiente registra los mayores niveles de pobreza, siendo más afectados los niños y adolescentes. La pobreza e indigencia son determinantes sociales que potencian los factores de riesgo de caries dental.

Objetivo general: Valorar la situación dental en una muestra de población afrodescendiente residente en Montevideo.

Objetivo específico: Comparar los resultados con los de una muestra de individuos no afrodescendientes, de similares condiciones socio-demográficas y rango etario.

Material y método: Se trató de un estudio transversal, descriptivo y comparativo en poblaciones de ambos sexos. La muestra incluyó 40 individuos afrodescendientes y 40 individuos no afrodescendientes, con similares características socio-demográficas y relación de género. Se relevaron individuos consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión: a) estar comprendido en la franja etaria entre 15 y 35 años, b) residir en Montevideo.

Resultados: El índice CPOD refleja historia y presente de caries en piezas dentarias permanentes. Los resultados obtenidos para la muestra de población afrodescendiente fueron de 5,5 y 10,1 para ambas franjas etarias (15-24 y 25-35 años). Para el grupo no afrodescendiente 5,3 y 7,9 respectivamente. La cantidad de piezas dentarias perdidas, excepto terceros molares, fue de 156 dientes en grupo afrodescendiente contra 86 dientes en grupo no afrodescendiente.

Conclusiones: Los grupos analizados son similares en casi todas sus variables, aunque se encontraron diferencias significativas en cantidad de dientes perdidos predominando en el grupo afrodescendiente.

PALABRAS CLAVE: caries dental, afrodescendiente, adolescente, adulto joven

ABSTRACT

Dental cavities are a public health problem worldwide. The incidence of cavities increases with age leaving sequels. The Afro-descendant population has the highest levels of poverty, with children and adolescents being more affected. Poverty and indigence are social determinants that enhance the risk factors of dental cavities.

General objective: To assess the dental situation in a sample of Afro-descendant population residing in Montevideo.

Specific objective: To compare the results with those of a sample of non-Afro-descendant individuals, of similar socio-demographic conditions and age range.

Material and method: It was a cross-sectional, descriptive and comparative study in populations of both sexes. The sample included 40 Afro-descendant individuals and 40 non-Afro-descendant individuals, with similar socio-demographic characteristics and gender relationship. Consecutive individuals who met the inclusion criteria were surveyed: a) be included in the age group between 15 and 35 years old, b) reside in Montevideo.

Results: The CPOD index reflects the history and presence of cavities in permanent teeth. The obtained results for the sample of Afro-descendant population were 5.5 and 10.1 for both age groups (15-24 and 25-35 years old). For the non-Afro-descendant group, 5.3 and 7.9 respectively. The number of lost teeth except third molars was 156 teeth in an Afro-descendant group versus 86 teeth in a non-Afro-descendant group

Conclusions: The analyzed groups are similar in almost all of their variables, although significant differences were found in the number of lost teeth, predominating in the Afro-descendant group.

KEY WORDS: dental cavities, afrodescendant, adolescence, young adult

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades bucales más prevalentes son caries, gingivitis y periodontitis crónica. La instauración y progresión de dichas patologías está directamente relacionada con problemas en el autocuidado de la salud buco-dental y en la remoción regular y eficiente de las biopelículas orales (1). La caries dental es un problema de Salud Pública a nivel mundial. Es el resultado de la disolución química localizada de la superficie dental que puede afectar esmalte, dentina o cemento como consecuencia de eventos metabólicos del biofilm (2). La incidencia de caries se incrementa con la edad dejando secuelas. Las caries dentales y restauraciones fallidas son la principal causa de pérdida dentaria (3). Cualquier tipo de intervención poblacional dirigido a mejorar las condiciones de salud deberá tener en cuenta determinantes sociales, como la pobreza e indigencia, que potencian los factores de riesgo (1). Se consideran indigentes a las personas cuyo hogar no supera el ingreso mínimo previsto para cubrir las necesidades básicas alimentarias y personas pobres quienes pertenecen a un hogar con ingreso corriente menor al de la línea de pobreza determinada para ese hogar. Según la ascendencia étnico-racial la población afrodescendiente registra los mayores niveles de pobreza, siendo más afectados los niños y adolescentes (4).

La ascendencia étnico-racial establece como criterio de respuesta la autoidentificación de las personas con una de las opciones disponibles. Se consideran afrodescendientes quienes declaran tener:

- a) exclusivamente ascendencia afro o negra;
- b) más de una ascendencia señalando la afro como principal;
- c) más de una ascendencia, entre ellas la afro aunque ésta no sea considerada la principal.

Los individuos no afrodescendientes relatan otra/s ascendencia/s que no incluyen la afro (5). La raza (concepto en desuso) es el resultado de una categorización social externa, mientras que etnia responde a una definición interna que refiere al sentimiento de pertenencia a una comunidad (6). La identificación étnico-racial, lejos de constituirse como un mecanismo de

discriminación, equivale a reconocer uno de los Derechos Humanos como el derecho a la identidad, y un Derecho Internacional como el de la autodeterminación de los pueblos (7).

En Uruguay datos censales demuestran un fuerte componente del origen caucásico de la población. Sin embargo 255.000 afrodescendientes (cerca del 8,1% del total) son reconocidos como la "principal minoría étnico-racial del país". Se ubican mayoritariamente en la frontera seca con Brasil y en los barrios periféricos del Departamento de Montevideo (5).

La población adolescente transita cambios biológicos, emocionales, de hábitos y estilo de vidas propias de la edad, que podrían favorecer un aumento en la actividad de caries y en muchos casos de enfermedad periodontal. Los aspectos estéticos juegan un papel fundamental y la odontología extraccionista conspira contra las necesidades de los individuos (8). La imagen personal es un valor con influencia en la formación de la autoestima y en el desarrollo de las relaciones interpersonales positivas (9).

Entrevistas realizadas en la población objeto del presente estudio mostraron una respuesta afirmativa casi unánime al interrogar si consideran que la boca refleja su imagen personal: 97,5% en la población afrodescendiente y 95% en la población de origen no afro (10).

Objetivo general: Valorar la situación dental en una muestra de población afrodescendiente residente en Montevideo.

Objetivo específico: Comparar los resultados con los de una muestra de individuos no afrodescendientes, de similares condiciones socio-demográficas y rango etario.

MATERIAL Y MÉTODO: Se trató de un estudio transversal, descriptivo y comparativo en poblaciones de ambos sexos con edades comprendidas entre 15 y 35 años, residentes en Montevideo. La selección de participantes se realizó a través del Programa APEX de la Universidad de la República, el Área Naval del Cerro, el Grupo Promotor Afro y la Casa de la Cultura Afro-Uruguaya.

La muestra incluyó 40 individuos afrodescendientes y 40 individuos no afrodescendientes, con similares características socio-demográficas y relación de género. Se relevaron individuos consecutivos que cumplieran los criterios de inclusión: a) estar comprendido en la franja etaria entre 15 y 35 años, b) residir en Montevideo. El tipo de muestreo por cuota (el mismo número de participantes por grupo) de algunos Municipios de la capital del país no pretendió ser representativo de la población afrouruguaya (Figura 1 y Tabla 1).

Figura 1. Mapa de Municipios de Montevideo



Tabla 1.

MUNICIPIO	AFRO-DESCENDIENTE	NO AFRO-DESCENDIENTE
A	24	35
B	4	3
CH	4	0
D	2	0
E	1	0
F	2	0
G	3	2

El examen clínico fue realizado en consultorio odontológico con trípode de inspección (espejo, pinza y sonda). La inspección bucal descartando lesiones de partes blandas fue seguida por el registro del número de piezas perdidas, cariadas y obturadas en la totalidad de los dientes erupcionados, excepto terceros molares.

Consideraciones éticas: El proyecto “Evaluación del estado de salud buco-dental y periodontal en la población afrouruguaya” fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Odontología en Montevideo, con fecha 06 de agosto de 2013, Expediente N° 091900-000135-13. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS: Fueron relevados 80 participantes, 40 “afrodescendientes” y 40 “no afrodescendientes”, con similares condiciones socio-demográficas. La edad promedio de la población relevada (expresada como $\mu \pm DS$) fue de $26,6 \pm 6,4$ años. El promedio de edad de los afrodescendientes fue $28,9 \pm 6,1$ años, mientras que en los afrodescendientes el promedio fue $24,2 \pm 5,9$ años. El grupo afrodescendiente presentó mayor número de participantes pertenecientes a la segunda franja etaria (25-35 años) respecto al grupo no afrodescendiente: 29 (36,2%) vs. 16 (20%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$). Se mantuvo como constante la relación de género: 20 individuos de género masculino y 20 de género femenino en cada grupo (Tabla 2).

Tabla 2. Características de las poblaciones de estudio según grupo étnico-racial.

		Afro	No Afro	Total
Número de sujetos		40 (50%)	40 (50%)	80(100%)
Edad (años)* media		$28,9 \pm 6,1$	$24,2 \pm 5,9$	$26,6 \pm 6,4$
Franjas Etarias*	15 – 24 (años)	11 (13,7%)	24 (30%)	35 (43,7%)
	25 – 35 (años)	29 (36,2%)	16 (20%)	45 (56,2%)
Hombre Mujer		20 (50%)	20 (50%)	40 (50%)
		20 (50%)	20 (50%)	40 (50%)

El índice CPOD expone un número que refleja historia y presente de caries en piezas dentarias permanentes (D), siendo (C) el número de piezas que presentan caries, (P) los dientes que se han perdido o con extracción indicada y (O) las que presentan obturaciones no provisoria (Tabla 3).

Tabla 3. Índice CPOD

Grupo	Rango etario (años)	CPOD Media	Desvío estándar
Afro	15-24	5,5	3,8
Afro	25-35	10,1	5,1
No Afro	15-24	5,3	3,8
No Afro	25-35	7,9	4,4

Los componentes del índice CPOD se pueden discriminar según grupo (Tabla 4).

Tabla 4. Componentes del Índice CPOD

Grupo	C	P	O
Afro	2,1	3,9	2,8
No Afro	1,5	2,2	2,7

Se determinó el número de participantes por grupo con o sin pérdida de piezas dentarias excluyendo terceros molares (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia absoluta de individuos con pérdida dentaria.

	Grupo Afro	Grupo No Afro
Con pérdida dentaria	12	13
Sin pérdida dentaria	28	27
Total	40	40

Al contabilizar el número de piezas dentarias perdidas en cada grupo, exceptuando terceros molares (Tabla 6), se encontró que en el grupo de afrodescendientes este valor era aproximadamente 80% mayor que en el grupo de no afrodescendientes. Al aplicar el test de Mann-Whitney-Wilcoxon, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, resultando en un valor-p de 0,009.

Se contabilizó y registró el número de piezas dentarias perdidas por grupo, excepto terceros molares (Tabla 6 y Gráfico 1).

Tabla 6. Cantidad de piezas dentarias perdidas por grupo.

Grupo	Cantidad de piezas dentarias perdidas
Afro	156
No Afro	86

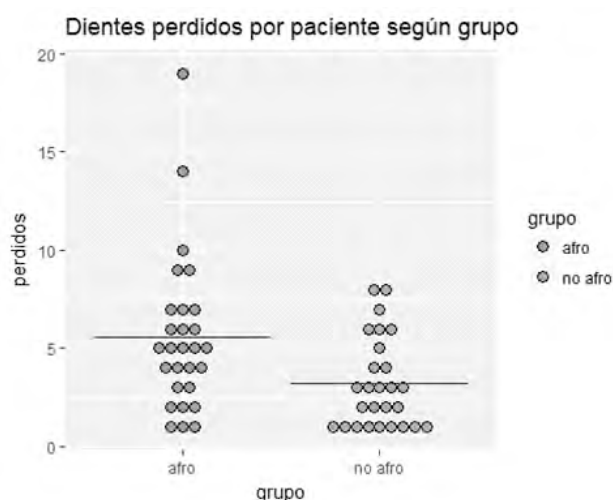


Gráfico 1. Se muestran la cantidad de dientes perdidos por paciente en cada uno de los grupos. La línea azul indica la media de dientes perdidos.

DISCUSIÓN: La población afrodescendiente de las Américas se concentra en las áreas residenciales más pobres, con mayor déficit de vivienda, poco accesibles, con medios de transporte inadecuados y mayor exposición al crimen y la violencia (11).

La caries dental es la enfermedad oral más prevalente, según el “Primer estudio poblacional en jóvenes y adultos uruguayos”. La distribución de CPOD en el rango de 15 a 24 años presentó un valor de 4,8 (IC: 4,3-5,3) (12).

DISCUSIÓN

Estudio de prevalencia de caries en etnias venezolanas (criollos, indígenas y afrodescendientes) mostró que en el grupo etario 15 a 19 años el índice CPO promedio fue de 5,2 pasando a 10,0 en población adulta joven (20 a 34 años) (13).

Conforme aumenta la edad los dientes se exponen al ambiente bucal por mayor tiempo, con la consecuente aparición de lesiones incipientes que maduran a lesiones cavitadas (14).

El índice CPOD medio fue de 15,20 para el tramo de 35-44 años y de 24,12 para el tramo 65-74 años en una muestra representativa de la población adulta y adulta mayor uruguaya (15).

CONCLUSIONES: El índice CPOD refleja historia y presente de la enfermedad caries dental. Indica en la dentición permanente (D) el número de piezas dentarias que: presentan caries (C), se ha perdido o se indica su extracción (P) y tienen obturaciones de carácter permanente sin recidiva de caries (O). Como era previsible en la segunda franja etaria el valor del índice CPOD fue más alto que en la primera franja.

Los grupos analizados son similares en casi todas sus variables, aunque se encontraron diferencias significativas en cantidad de dientes perdidos predominando en el grupo afrodescendiente. La diferencia resultó estadísticamente significativa a un nivel de significación de 0,05 obteniéndose un valor $-p$ de 0,009.

El presente estudio podría ser complementado con otro similar de tamaño muestral adecuado representativo de la población afrodescendiente de Montevideo.

Los resultados encontrados motivarían a desarrollar estrategias tendientes a fomentar acciones de promoción, prevención, diagnóstico precoz, curación, rehabilitación, atención paliativa y asesoramiento para el autocuidado de la salud buco-dental.

REFERENCIAS

- (1) Contreras Rengifo A. Epidemiología de las Enfermedades Periodontales en América Latina. La promoción de la salud general y la salud oral: una estrategia conjunta. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral* Volume 9, Issue 2, August 2016: 193-202. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0718539116300350
- (2) Baleum V, Fejerskov O. How big is the problem? Epidemiological features of dental caries. Cap.4. En: Fejerskov O, Nyvad B & Kidd E (eds). *Dental Caries: The disease and Its Clinical Management*, 3rd Ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2015.
- (3) Fejerskov O, Nyvad B & Kidd E. (eds) Cap.1 Prologue. En: *Dental Caries. The Disease and its Clinical Management*. 3rd Ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2015.
- (4) Uruguay. Instituto Nacional de Estadística (INE). Informe "Estimación de la pobreza por el método de ingreso 2016 del INE". Fecha de publicación: 7 de abril de 2017.
Disponible en: www.ine.gub.uy/documents/108130913/Pobreza0417/e6595fdb-9656-44d3-8a52-195be8e7744f
- (5) Cabella W, Nathan M, Tenenbaum M. Atlas Socio Demográfico y de la Desigualdad del Uruguay. Fascículo 2: La población afro-uruguaya en el Censo 2011. Montevideo : Trilce, 2013. 80 p.
- (6) Bucheli M, Cabella W. El perfil demográfico y socioeconómico de la población uruguaya según su ascendencia racial.
Notas de Población N° 91, CEPAL, p. 161-200
- (7) Uruguay. Ministerio de Desarrollo Social. Dimensión étnico-racial y acciones afirmativas hacia afrodescendientes. Montevideo, junio de 2016.
- (8) Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Programa Nacional de Salud Adolescente. Guías para el abordaje integral de la salud de adolescentes en el primer nivel de atención Tomo I. Uruguay 2009.
- (9) Vázquez P, Ramírez V, Aravena N. Creencias y prácticas de salud bucal en padres de párvulos. Estudio cualitativo. *Rev. Clín. Periodoncia, Implantol. Rehabil. Oral* vol.8 n°3 Santiago dic 2015. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072015000300007
- (10) Rotemberg E, Almaráz MT, Ferreira B, Acosta N, López A, Muñoz M, et al. Estudio sobre salud bucal en afrodescendientes en Montevideo. *Revista IT* 2017; 5(5):41-54.

(11) Organización de los Estados Americanos. Comisión Interamericana de Derechos Humanos. La situación de las personas afrodescendientes en las Américas. OEA/Ser.L/V/II.Doc.62. 5 diciembre 2011. Disponible en: <http://www.acnur.org/t3/fileadmin/Documentos/BDL/2012/8311.pdf>

(12) Olmos P, Piovesan S, Musto M, Lorenzo S, Álvarez R, Massa F. Caries dental. La enfermedad oral más prevalente: primer estudio poblacional en jóvenes y adultos uruguayos del interior del país. *Odontostomatología* 2013; 15(Nº esp.):26-34.

(13) Morón A, Navas R, Fox M, Santana Y, Quintero L. Prevalencia de caries dental en las etnias venezolanas. *Ciencia Odontológica* 2009; 6 (2):99-115.

(14) Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solís CE, Verdugo-Barraza L, Islas-Granillo H, García-Jau RA, Escoffié-Ramírez M, et al. Lesiones cariosas reversibles e irreversibles en escolares mexicanos de 11 y 12 años de edad: un análisis de regresión binomial negativo. *Biomédica* 2013; 33:88-98.

(15) Álvarez L, Liberman J, Abreu S, Mangarelli C, Correa MB, Demarco FF, et al. Dental caries in Uruguayan adults and elders: findings from the first Uruguayan National Oral Health Survey. *Cod. Saúde Pública, Río de Janeiro* 2015; 31(8):1663-1672.



Uso medicinal de la marihuana

Tte 1° (M) Marta Hatchondo^a
Tte. 1° (M) Laura Pegueroles^b
A/N (M) Marcela Quintana^c

(a) Jefa del Servicio Sanitario del Centro de Altos Estudios Nacionales (CALEN).

(b) Médico Internista. Jefe de Guardia en Dpto. Emergencia H.C.F.F.AA.

(c) Jefa del Centro de Atención Familiar de la Armada. Policlínica de Geriátria. Sanidad Naval

RESUMEN

El descubrimiento de un sistema cannabinoide endógeno renovó el interés médico por la marihuana y los datos de los últimos años indican que el sistema endocannabinoide regula la función de diversos tipos de sinapsis y juega un papel importante en el desarrollo cerebral extrauterino. Recientemente el interés sobre la marihuana se centró en sus propiedades medicinales y existen ensayos clínicos controlados que apoyan su uso en ciertas condiciones médicas; sin embargo, su eficacia y seguridad siguen siendo motivo de controversia.

En la mayoría de los estudios evaluados en esta revisión, los usos más destacados son el dolor crónico oncológico y no oncológico, náuseas y vómitos por quimioterapia, caquexia asociada al Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida, glaucoma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, espasticidad y epilepsia refractaria.

PALABRAS CLAVE: cannabinoides, endocannabinoides, marihuana medicinal

ABSTRACT

The discovery of an endogenous cannabinoid system renewed medical interest in marijuana and data from previous years indicate that the endocannabinoid system regulates the function of different types of synapsis and plays a significant role in the extra uterine brain development. Recently, interest in marijuana focused on its medicinal properties, and there are controlled clinical studies that support its use in certain medical conditions; nevertheless, its efficacy and safety are still controversial ground.

In most of the studies reviewed here, the most prominent uses are for chronic oncologic and non-oncologic pain, nausea and vomiting caused by chemotherapy, cachexia associated to the Acquired Immuno-Deficiency Syndrome, glaucoma, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, spasticity and refractory

epilepsy

KEY WORDS: cannabinoids, endocannabinoids, medical marijuana.

INTRODUCCION:

En Uruguay en el año 2013 se aprobó la ley N° 19172 que da al Estado la regulación y control del mercado de la marihuana con fines recreativos y terapéuticos. Existe por lo tanto mayor accesibilidad a dicha sustancia y entendemos necesario pesquisar el nivel de conocimiento actual y sus alcances terapéuticos; conocer sus mecanismos de acción, sus efectos, la experiencia que existe en la práctica clínica.

Cannabis sativa es una planta originaria de Asia Central, y sus principales componentes activos (cannabinoides) son tres: el tetrahidrocanabinol, el canabinol y el canabidiol, los cuales poseen propiedades psicotrópicas y vegetativas. El tetrahidrocanabinol (delta-9-THC) es el psicoestimulante más abundante y poderoso (1).

El término marihuana describe al preparado elaborado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la Cannabis sativa (2).

Hoy se sabe que los remedios herbales eran ampliamente utilizados en la antigüedad, y su uso se pierde en los orígenes de la humanidad. Se ha propuesto que el uso de hierbas por humanos con fines curativos se remonta hasta el período del hombre de Neanderthal (40000 a 70000 años). En este sentido, el papiro de Ebers (aproximadamente 1550 años A.C.), que documenta la farmacopea egipcia, puntualiza los diversos empleos del opio y el Cannabis como un "remedio analgésico utilizado por los dioses".

En el documento escrito por Herodoto (484-425 A.C.), se documenta su empleo en las tradiciones ceremoniales de los guerreros synthios. Otras civilizaciones, concretamente los celtas y los grupos nórdicos, utilizaban esta planta en rituales de fertilidad y en honor a la diosa Freya.

Por otro lado la literatura hindú hace referencia a su uso con fines ceremoniales y medicinales, en este sentido se destacan textos como el Rig Veda y el Atharava Veda donde describen sus efectos como antipirético, antimigrañoso, estimulante del apetito, inductor del sueño, entre otros.

Siglos después, el Cannabis es puesto “bajo la lupa”, cuando el cristianismo difunde la “naturaleza divina del dolor” (especialmente durante los siglos XIII y XIV). Esta postura religiosa se torna más rígida durante la inquisición y durante esa época, el empleo de esta planta (y otras) con cualquier finalidad se consideraba herejía y las personas que practicaban la herbolaria terapéutica eran llevadas ante los tribunales del santo oficio.

No es sino hasta mediados del siglo XIX, cuando los médicos occidentales se interesaron nuevamente en las propiedades terapéuticas del Cannabis. Sobre esto, William B. O`Shaughnessy (1809-1889), fue quien redescubrió, reintrodujo, y difundió las cualidades terapéuticas del Cannabis en el Reino Unido (especialmente sus cualidades analgésicas, sedantes y antiespasmódicas).

Posteriormente, la propagación de los “fumadores de opio”, la “moralización de la juventud victoriana”, y la muerte de la reina Victoria, motivaron al gobierno inglés a prohibir el consumo de Cannabis y opio en 1928; siguiendo con esta línea, en 1937 el gobierno norteamericano hizo lo propio.

Esto generó una contra-cultura (la comunidad continuó el consumo) y el tráfico ilegal de éstas sustancias.

En el mundo moderno, en 1931, la Convención Internacional para el control de Drogas, permitió que la planta, extractos y productos derivados del Cannabis pudieran ser utilizados con fines medicinales o en investigación. Actualmente el uso del Cannabis con fines medicinales está permitido en: Canadá, Irlanda, Reino

Unido, 14 estados de la Unión Americana, Uruguay, Suecia, España, Portugal, Noruega, Nueva Zelanda, Países Bajos, Luxemburgo, Israel, Alemania, Camerún, Bélgica, Austria, Argentina, Chile, Colombia, República Checa, Finlandia, Pakistán, Irán, y Perú (3).

La marihuana puede administrarse por varias vías. Con la inhalación de humo, la vía más conocida, la absorción es rápida. El humo llega a los pulmones y la alta liposolubilidad de sus componentes, en especial el delta-9-THC, favorece su paso a través de la membrana de los capilares alveolares y alcanza la circulación pulmonar, la sistémica y, finalmente, llega al Sistema Nervioso Central (SNC), donde ejerce sus efectos principales. El cigarro, preparado manualmente a partir de hojas secas, flores; normalmente contiene 0.5-1 gr de hierba que corresponde aproximadamente a 20 mg de delta 9 tetrahidrocannabinol (delta-9-THC). Los efectos comienzan aproximadamente a los 20-30 minutos y duran 2-3 horas. También puede suministrarse por nebulización.

Con fines terapéuticos se han estudiado otras vías y formas de administración: ocular, sublingual, dérmica, oral y rectal. Con la administración oral la absorción de los componentes de la planta suele ser errática y las concentraciones plasmáticas de delta-9-THC aumentan lentamente (1-3 horas); alcanza concentraciones máximas en 120-180 minutos, que persisten por 5-12 horas sin un efecto pico definido. La cantidad de delta-9-THC que se absorbe equivale a un 25-30% de la que se absorbería fumando la misma cantidad. La administración rectal resulta en una biodisponibilidad mayor que la vía oral.

Su componente principal (delta-9-THC) se une poco a las proteínas plasmáticas, se distribuye ampliamente en el organismo y sólo 5 a 24% alcanza el SNC. Se acumula en el tejido adiposo y en el bazo, reservorios de los cuales se desprende lentamente. Por su alta liposolubilidad cruza las barreras hematoencefálica y placentaria y llega a la leche materna. Los componentes de la marihuana se metabolizan principalmente en el hígado.

Su vida media es muy variable y se estima que es de 24 a 72 horas; su metabolito principal es el 11-OH-delta-9-THC, tiene una vida media plasmática de 15 a 18 horas.

Se ha reportado que el THC puede ser retenido en el cuerpo hasta 45 días después de su administración, y que los metabolitos de una sola dosis de delta-9-THC pueden ser detectados en la orina de tres a cinco días después de su administración.

El delta-9-tetrahidrocanabinol (delta-9-THC), ejerce sus acciones con dosis totales que van de 3 a 13 mg si la vía de administración es por inhalación y de 8 a 30 mg por la vía oral.

Los efectos de la marihuana se pueden presentar en casi cualquier parte del organismo. Afecta los siguientes sistemas:

- 1) cardiovascular: aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco; también se presenta vasodilatación en ciertos territorios como en la conjuntiva que se muestra enrojecida, y, en algunos casos produce hipotensión ortostática;
- 2) respiratorio: relajación del músculo liso bronquial;
- 3) ocular: reducción en la formación del humor acuoso;
- 4) neuromuscular: disminución del tono muscular que parece derivarse de una acción central y de una acción específica sobre la placa neuromuscular (2).

Se ha aislado una serie de sustancias sintetizadas por el propio organismo cuyas propiedades farmacológicas se asemejan a las de los cannabinoides y que, por ser agonistas de los receptores específicos también presentes en el organismo, reciben la denominación de endocannabinoides, cuya manipulación podría ser de utilidad terapéutica. Los receptores cannabinoides mejor caracterizados son CB1 y CB2 que se encuentran ubicados en la membrana celular neuronal; estos receptores se relacionan con la inhibición de la adenilato ciclasa. También están enlazados con la activación de los canales de potasio y con la inhibición de los canales de calcio. Los receptores CB1 son más abundantes en la corteza, el hipocampo, el cerebelo y los ganglios basales, y están estrechamente asociados con las áreas cerebrales que regulan funciones importantes como el juicio, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, la concentración, el placer, la percepción del tiempo, la sensorial y la coordinación muscular. Estos receptores también están presentes en las vías nerviosas perifé-

ricas, en el endotelio vascular, el corazón, el intestino delgado, las glándulas endócrinas, el sistema reproductor y las células del sistema inmune; mientras que los receptores CB2 se concentran en las células del sistema inmune. Ahora se acepta que los principios activos de la marihuana, en especial el delta-9-THC, actúan a través de dichos receptores y producen los efectos antes mencionados.

La identificación de estos receptores conduce de inmediato a la búsqueda sistemática de un ligando natural; los estudios dieron lugar al descubrimiento de productos endógenos: inicialmente a finales del siglo XX, se descubrió la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol y ya en el siglo XXI, el éter de noladin y la virodamida, que se unen a los receptores cannabinoides y producen efectos similares a los del delta-9-THC.

El descubrimiento de la existencia de un sistema endocannabinoide, revolucionó la investigación sobre el sistema cannabinoide y la marihuana, tema que es ahora motivo de miles de investigaciones. De hecho se han obtenido cannabinoides sintéticos de los que se espera que carezcan de los efectos colaterales del cannabis, pero para poderlo confirmar se requieren estudios clínicos bien controlados (1,2).

Existen en la industria farmacéutica a nivel internacional varios cannabinoides sintéticos que han demostrado tener efectos terapéuticos similares al del Cannabis Sativa y la mayoría con iguales efectos colaterales. Los más conocidos y utilizados son: Dronabinol (Marinol®) 2,5 mg THC, Nabilona (Cesametl®) 100mg canabidiol, Nabiximols (Sativex ®) 2,7mg THC/2,5mg canabidiol, extractos de Cannabis en spray (4).

El término marihuana medicinal se utiliza para describir el uso de esta droga como medicamento. Los usos medicinales de la marihuana deben agruparse en dos grandes categorías: 1) los que se sustentan en ensayos clínicos controlados, los cuales validan cierto efecto benéfico en a) espasticidad por lesión de la médula espinal o por esclerosis múltiple; b) dolor crónico, en especial de tipo neuropático; c) trastornos de movimiento como el síndrome de Guilles de la Tourette, distonía, discinesia inducida por levodopa; d) asma y e) glaucoma.

En estos estudios controlados la marihuana se muestra como un producto relativamente eficaz y seguro; sin embargo los autores de esas investigaciones señalan que se requieren estudios de más larga duración y una población más homogénea para obtener información más contundente sobre su verdadero valor terapéutico; 2) la información derivada de ensayos clínicos no controlados, con limitaciones metodológicas, que refieren su utilidad en el tratamiento de la epilepsia, hipo intratable, depresión, enfermedad bipolar, estados de ansiedad, dependencia al alcohol y opioides, enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios, mostrando también propiedades de neuroprotección (2).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS CANNABINOIDES

EFFECTO ANALGÉSICO

Los cannabinoides han demostrado eficacia en modelos experimentales de dolor agudo y crónico. Esta acción analgésica se efectúa por el sistema endocannabinoide, se ha encontrado un sustento anatómico-fisiológico para avalarlo, como la localización de sus receptores, acción en respuesta a estímulos dolorosos, neurotransmisores y vías involucradas, aunque el mecanismo fino de cómo se producirían estos efectos no se ha precisado.

Se ha evidenciado que frente a un estímulo nociceptivo agudo, los niveles de endocannabinoides aumentan en regiones de modulación del dolor, tales como sustancia gris periacueductal, médula rostral ventral y el cuerno dorsal de la médula espinal. Efecto que también se encuentra en modelos de dolor crónico.

Cuando el dolor es detectado por los nociceptores, las fibras C y las delta en los cannabinoides actúan impidiendo la transmisión del mensaje nociceptivo en la periferia, en el asta dorsal medular y en la sustancia gris periacueductal. Los cannabinoides actúan inhibiendo el mensaje de nocicepción. Existen 10 veces más receptores cannabinoides en el organismo que para opioides.

Se ha demostrado un incremento en la presencia de receptores cannabinoides después de lesiones nerviosas periféricas en los ganglios dorsales.

La evidencia del uso de cannabinoides en el dolor se ha estudiado a partir de múltiples formas de administración: forma oral, sublingual o tópica. En su forma natural puede ser fumada, inhalada o mezcladas con comida o en infusión de té (4,5).

En los últimos años el interés por comprobar los efectos en el dolor crónico se ha demostrado en el aumento de estudios con los cannabinoides.

En una revisión realizada en abril de 2014 mediante búsqueda en medline y EMBASE, se seleccionaron para analizar sólo 5 ensayos que se consideraron de alta calidad, se evaluó el uso de la marihuana medicinal en el dolor crónico no oncológico, como un complemento de otros analgésicos opioides o fármacos coadyuvantes, en todas la forma de administración fue fumada y se determinó la dosis terapéutica. Todas las sesiones experimentales en los estudios fueron de corta duración (máximo de 5 días) e informaron alivio del dolor estadísticamente significativo con efectos secundarios no graves. Esta revisión sistemática encontró que el uso de la marihuana medicinal en el dolor crónico no oncológico de origen principalmente neuropático se asoció con una reducción en el dolor y una serie de efectos adversos neurocognitivos a corto plazo (no diferentes ni de mayor intensidad que los producidos por los opioides (6).

Se describe en un solo estudio en pacientes con dolor neuropático, la comparación del efecto del cannabinoide vs dihidrocodeína, resultando con mayor efecto ésta última. En una evaluación farmacológica se concluyó que el efecto alcanzado con Dronabinol (a dosis de 10-20 mg/día) era similar al alcanzado con 60-120 mg de codeína (1).

En la guía de la Sociedad de Dolor Canadiense, en el "Consenso para el manejo en el dolor crónico neuropático", se establece la indicación de cannabinoides como de tercera línea, avalados en los resultados positivos encontrados (4).

Varios autores refieren que existe un efecto sinérgico entre los cannabinoides y los opioides, basándose en estudios clínicos y en que existe además una intensa interacción entre la transmisión endocannabinoide y la opioidérgica, lo que ha llevado a sugerir que los cannabinoides podrían ser utilizados para reducir las dosis de morfina en tratamientos de dolor crónico, sin merma del efecto analgésico pero con una notable reducción del potencial adictivo del opiáceo (7,8,9).

A su vez existen otros estudios que concluyen un comportamiento aberrante de los opioides al asociarlos con los cannabinoides (4).

La hipótesis de que los cannabinoides podrían reducir las dosis necesarias de opioides en terapias combinadas es un enfoque deseable, pero no está del todo corroborado y en que dosis se lograría.

Las revisiones sistemáticas han intentado resumir los hallazgos encontrados, limitándose a un número reducido de artículos que pueden ser comparables. A pesar de esta limitación se han obtenido una continua evidencia positiva del efecto analgésico de los cannabinoides en el manejo del dolor crónico. La reducción del dolor descrita es modesta, no logrando aliviar por completo el dolor. La calidad de la evidencia se ha definido como moderada-alta.

Una de las principales limitaciones de las revisiones es la falta de estudios con seguimiento en el largo plazo, siendo, en general, de muy pocos trabajos hasta 12 meses.

La industria farmacéutica se ha esforzado en obtener un compuesto más puro y con menos efectos adversos que el *Cannabis* natural, situación que no se ha logrado del todo. El efecto del *Cannabis* en su forma natural también ha mostrado efectos positivos en el manejo del dolor, aunque asociado a mayor riesgo de efectos adversos neurológicos y posibilidad de dependencia en el caso de uso crónico.

La decisión de asociar los fármacos a base de *Cannabis* en la práctica médica, genera amplia discusión y diferentes posturas. Lo objetivado es el efecto positivo

sobre el dolor, pero cual producto está más indicado en cada caso, dado la variabilidad de estudios, no ha podido ser precisado.

Lo que se comparte en varias revisiones y artículos de discusión es que los cannabinoides no son a la fecha fármacos de primera línea en ninguno de sus efectos terapéuticos descritos y se plantea su uso en asociación a otras terapias o en caso de rescate frente a dolor intratable con los fármacos disponibles (1,4,6,7,10).

VÓMITOS Y CAQUEXIA

Estudios experimentales demuestran que los cannabinoides a través de sus receptores participan en el control del apetito y que la manipulación de receptores a endocannabinoides, podría tener algún beneficio en casos de anorexia (1).

Los cannabinoides se están utilizando para reducir las náuseas y vómitos en pacientes con cáncer que son tratados con antineoplásicos, o para reducir la caquexia en pacientes con SIDA que mantienen de forma crónica tratamientos con compuestos antirretrovirales. Ambos efectos parece que tienen que ver con la activación de receptores CB1 presentes en regiones cerebrales, que participan en el control de la emesis y el apetito (7).

En algunos países existe la prescripción de THC y/o del cannabinoide sintético nabilona (CS) para estimular el apetito e inhibir las náuseas y el vómito en pacientes con SIDA o cáncer tratados crónicamente con agentes antirretrovirales o quimioterapéuticos. De esta forma se puede impedir la pérdida de peso asociada a la quimioterapia, sin duda uno de los efectos más negativos de ella y que conduce a muchos pacientes a abandonarla (1,7)

Sin embargo, algunos estudios refieren que su efecto es menor o igual a otros anti heméticos o se requieren dosis demasiado elevadas de cannabinoides. Otros refieren que el efecto es mayor que el de metoclopramida, domper, haloperidol, clorpromazina pero la mayoría de los pacientes experimentaron los efectos secundarios de la marihuana, lo que puede causar el abandono del tratamiento (1,11).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más común asociado con la edad, que se caracteriza por una pérdida progresiva de la capacidad cognitiva y la aparición de un cuadro de demencia. La demencia asociada al Alzheimer ocurre en 1 de cada 9 personas de 65 años de edad y 1 de cada cuatro a los 85 años. A pesar de que en la gran mayoría de los casos su etiología se desconoce, los diferentes tipos de enfermedad se caracterizan por la presencia de placas neuríticas seniles formadas por agregados extracelulares insolubles de beta-amiloide, ovillos neurofibrilares, y la acumulación intraneuronal de la proteína Tau hiperfosforilada. La inflamación, disfunción mitocondrial y stress oxidativo son los principales mecanismos patogénicos. La inflamación se ha propuesto como principal factor patogénico en el Alzheimer. Se caracteriza por la activación de la microglía la cual produce una liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios, los que en combinación con las neuronas y astrocitos crean un círculo con efectos deletéreos sobre el cerebro.

En las últimas 2 décadas se ha desarrollado un gran avance en el conocimiento de los componentes y de las funciones del sistema endocannabinoide en su rol neuroprotector del SNC (12,13).

Se han realizado estudios *in vitro* e *in vivo* para entender los mecanismos involucrados mediante los cuales se podría inhibir la neurotoxicidad inducida por beta-amiloide. En líneas celulares neuronales, los endocannabinoides inhiben la toxicidad de beta-amiloide por un mecanismo mediado por receptores CB1 y la consecuente activación de la vía proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK). Asimismo los receptores CB2 inhiben la neurotoxicidad mediada por la microglía reduciendo la producción de moléculas pro-inflamatorias y modulando la migración de macrófagos.

En cuanto a los estudios realizados se desarrolló un estudio randomizado con 54 pacientes de los cuales 24 recibieron bajas dosis de tetrahidrocannabinol y 26 placebo. Los resultados no demostraron mayor beneficio en cuanto a trastornos conductuales en un plazo de 3 semanas con respecto al placebo, como tampoco a nivel de la calidad de vida y el dolor. En la actualidad no hay estudios que avalen su eficacia clínica (14).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la porción compacta de la sustancia negra produce una grave denervación dopaminérgica del estriado, que da origen a esta enfermedad, la más prevalente de los ganglios basales. La pérdida de inervación dopaminérgica de las neuronas del estriado explica los síntomas habituales de bradicinesia, rigidez y temblor, característicos de esta enfermedad. La etiología de la enfermedad continúa sin esclarecerse. El tratamiento farmacológico actual se fundamenta en la activación de receptores de dopamina con L dopa, un precursor biosintético de la dopamina (15).

Durante la fase inicial de la Enfermedad de Parkinson, cuando la disfunción motora no es tan evidente, los receptores CB1 están disminuidos, lo cual aumentaría la vulnerabilidad neuronal a estímulos excitotóxicos contribuyendo de esta forma a la degeneración nigroestriada.

Modelos experimentales muestran en la fase avanzada de la Enfermedad de Parkinson un aumento en la actividad del sistema endocannabinoide en los ganglios basales, incluido un aumento en los receptores CB1, niveles de anandamida y disminución de la eliminación de los cannabinoides. Estos cambios se asocian a un efecto neuroprotector mediado por su acción antioxidante, reduciendo la activación de la microglía y modulando la interacción neurona-glía (16).

Con toda esta evidencia se han realizado varios estudios en animales y humanos valorando la respuesta motora al uso de cannabinoides pero con resultados discordantes. En base a dichos resultados no hay datos actuales que sugieran un beneficio en esta enfermedad por lo que la Asociación Americana de Neurología no recomienda el uso de cannabis oral para la disquinesia inducida por Levodopa (17).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Esclerosis Múltiple es un trastorno crónico del SNC de naturaleza inmune, caracterizado por lesiones desmielinizantes en el cerebro y la medula espinal. Los pacientes con la enfermedad pueden presentar la forma remitente-recurrente, pero una gran parte de ellos evolucionan hacia una forma progresiva de la enfermedad que resulta en una pérdida gradual y progresiva de la función neurológica.

Se ha visto en pacientes con Esclerosis Múltiple un aumento de los receptores CB1 en neuronas corticales y oligodendrocitos; asimismo el receptor CB2 se expresa en exceso en linfocitos T, astrocitos y microglía perivasculares (18).

Se han realizado estudios clínicos en animales y en humanos para valorar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor y la espasticidad. La Asociación Americana de Neurología en el año 2015 realizó una revisión sistemática con respecto a la efectividad de los cannabinoides en el tratamiento del dolor central y espasmos musculares refractario al tratamiento demostrando sus beneficios, destacando la necesidad de realizar estudios prospectivos que confirmen los resultados analizados, además de permitir identificar marcadores de respuesta y seguridad del tratamiento con cannabis. Asimismo enfatiza sus potenciales efectos deletéreos cognitivos a largo plazo, los cuales deben balancearse al momento de indicar un tratamiento (19).

EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad frecuente del SNC caracterizada por una excesiva actividad paroxística de un grupo neuronal. La epilepsia resistente al tratamiento médico afecta a una cuarta parte de los pacientes. Como consecuencia de las crisis estos pacientes presentan una peor calidad de vida. Un reciente metaanálisis sugiere que no hay datos de buena calidad que avalen la eficacia clínica de los cannabinoides, por lo que es necesario realizar más estudios que evidencien su beneficio (20).

GLAUCOMA

La aplicabilidad de los cannabinoides en oftalmología tiene como objetivo principal el tratamiento de las distintas enfermedades neurodegenerativas de la retina (neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante, glaucoma).

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera legal en el mundo, siendo la enfermedad neurodegenerativa retiniana más prevalente, y se han realizado un

gran número de estudios e investigación en el campo de la neuroprotección mediada por los cannabinoides (21).

Se ha comprobado el efecto hipotensor ocular de los cannabinoides al disminuir la producción de humor acuoso, y aumentar la excreción de humor acuoso a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral, efecto compatible con el hallazgo de elevadas concentraciones de receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ (22). Mayoritariamente los Cb₁.

Los fármacos ideales a emplear en el tratamiento del glaucoma son aquellos, que, aplicados de forma tópica con ausencia de efectos secundarios sistémicos, penetren en los tejidos oculares diana, consigan controlar el principal factor de riesgo para el desarrollo del daño glaucomatoso (la hipertensión ocular), y que además ejerzan un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina. Son numerosos los estudios sobre el sistema endocannabinoide en el ojo. La anandamida (AEA) y el 2-acil-glicerol (2-AG) son los endocannabinoides más estudiados. Se ha evidenciado la presencia, síntesis y degradación de AEA en distintas estructuras oculares de diferentes mamíferos incluido el humano. Son cada vez más numerosas las observaciones científicas que indican que los endocannabinoides son relevantes en la fisiología ocular, mediando en el mantenimiento de la presión intraocular, fisiología de la foto recepción y neurotransmisión en la retina, así como en la neuroprotección.

Distintos compuestos de los cannabinoides han demostrado disminuir la presión ocular a través de distintas vías de administración, como ha sido descrito para el 9-THC inhalado, por vía oral, de forma intravenosa, sublingual y tras su administración tópica a nivel ocular. Se ha identificado un marcaje intenso de receptores de cannabinoides tipo CB1 en localizaciones implicadas en la producción y excreción del humor acuoso: el cuerpo ciliar, los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y la malla trabecular. El efecto de los receptores CB2 para disminuir la tensión ocular, en cambio, no ha sido del todo bien determinado.

Como hemos visto, numerosos estudios han demostrado el efecto neuroprotector de los cannabinoides, en distintas enfermedades neurodegenerativas del SNC, teniendo lugar mediante distintos mecanismos de acción. Y la demostración también de efectos vasculares beneficiosos sobre el nervio óptico, al demostrar receptores CB₁ en fibras musculares lisas y endoteliales aórticas y a nivel de arterias bovinas oftálmicas. Cada vez son más numerosos los estudios clínicos centrados en el flujo vascular a nivel de la papila óptica, considerándose la reducción del flujo vascular como uno de los mecanismos fundamentales que median en la fisiopatogenia del glaucoma. La aplicación tópica, más alejada de posibles efectos secundarios sistémicos asociados a otras vías de administración, es la vía a tener en cuenta en futuras aplicaciones para el tratamiento de la neuropatía óptica glaucomatosa. Debido a la alta liposolubilidad, y la necesidad de emplear productos lipofílicos para su correcta disolución, se han probado numerosos vehículos como el etanol, dimetil sulfóxido, polivinilpirrolidone, Tween 80, cremofor, emulfor, suero de albúmina bovina (BSA), 2-hidroxipropil-β-ciclodextrino, y actualmente, se ha popularizado el empleo de TocrisolveT.

El 9-THC, disuelto en aceite mineral, demostró una reducción de la presión intraocular igual o superior a la obtenida por la pilocarpina (reducción del 52%), con un efecto más prolongado.

Los efectos secundarios oculares tras administración tópica o sistémica de los cannabinoides son escasos. La aplicación tópica de delta 9-THC, CBN o CBD se ha asociado a midriasis, hiperemia conjuntival, quemosis, casos de opacificaciones corneales severas y neurotoxicidad. Otros efectos secundarios oculares asociados con vías de administración sistémica de los cannabinoides son descenso de la producción de lágrima, diplopía, alteraciones de la acomodación, fotofobia, nistagmus y blefarospasmo. Desde el control de la presión intraocular hasta el correcto trofismo de las células ganglionares de la retina, el sistema endocannabinoide endógeno juega un papel importante en la fisiología ocular. Aunque los resultados obtenidos hasta la fecha son esperanzadores para su aplicación en el campo del glaucoma, todavía son necesarios más estudios sobre su seguridad y ensayos clínicos, a fin de examinar la utilidad de estos compuestos en el tratamiento del glaucoma en nuestra clínica diaria (21).

EFFECTO SECUNDARIO Y CONTRAINDICACIONES

En general las reacciones adversas son de carácter leve a moderado y en su mayoría bien toleradas y mejoran con la suspensión de la droga (23); no se han descrito casos de muerte por intoxicación aguda en humanos (7).

Cannabis sativa fumada es considerada una droga psicoactiva leve. Puede provocar alucinaciones, euforia, risas inmotivadas, disminución de la fatiga, alteración en la percepción del tiempo, aumento en la percepción de los colores, sonidos texturas, aumento de apetito sobre todo consumo de carbohidratos. También puede producir efectos depresores como relajamiento físico, tranquilidad y sensación de bienestar. Altas dosis producen alteraciones cognitivas (memoria y atención) disforia pudiendo generar crisis de pánico, gran ansiedad, especialmente en usuarios recientes.

Se han descrito signos físicos por el consumo: taquicardia, hiperemia conjuntival, xerostomía, reducción de la agudeza auditiva, midriasis, broncodilatación, disminución de la percepción dolorosa, hipotermia, alteración de la coordinación, hipotensión ortostática. Estos efectos están en relación con la calidad de la planta, sensibilidad del usuario, ambiente del consumo.

Dentro de las reacciones adversas de baja frecuencia de los cannabinoides se describe la ideación suicida, paranoia, alucinaciones, confusión mental, depresión.

Puede causar dificultad en el aprendizaje con el uso prolongado. Puede desencadenar o potenciar cuadros de esquizofrenia en pacientes previamente psicopatológicos (predispuestos). En el consumo prolongado uno de los efectos más prevalentes y que se debe tener en cuenta es el desarrollo del síndrome de dependencia. Se sabe que el riesgo aumenta con el tiempo de consumo, no hay dosis formalmente definidas que se consideren generadoras o precursoras de dependencia.

No está claro que las alteraciones cognitivas asociadas al uso crónico puedan mejorar con la abstinencia prolongada.

A nivel respiratorio los resultados son contradictorios, algunos estudios refieren aumento del riesgo de desarrollar bronquitis crónica y cáncer de pulmón, otros no logran demostrar estos riesgos.

A nivel cardiovascular pacientes con cardiopatía isquémica puede ser inestabilizada como causa del aumento de las demandas de oxígeno al miocardio sobre todo asociado a la taquicardia.

A nivel endocrinológico puede provocar disminución de testosterona produciendo disminución de la libido, disminución del número de espermatozoides; también disminución de prolactina y LH con alteración de ciclos menstruales (23).

No es recomendado su uso en niños, adolescentes y en embarazadas dado hallazgos de alteración en el desarrollo neurológico en los estudios con Cannabis; en las embarazadas puede provocar bajo peso en el feto.

En los adolescentes existe mayor riesgo de sobreconsumo y desarrollo de conductas de abuso, se relaciona con actividades antisociales y, aunque discutido, para algunos autores, conlleva el riesgo de que los lleve a consumir otras drogas.

Con respecto a los adultos mayores, tampoco se ha podido asegurar su eficacia y seguridad, dado principalmente por la falta de estudios dirigidos a este grupo (4,7).

Según recomendaciones de Canadian Family Physician cannabis fumado está contraindicado en pacientes de 25 años de edad o menos (nivel de evidencia II); que tienen un curso, anterior o fuertes antecedentes familiares de psicosis (nivel de evidencia II); que tienen un trastorno por consumo de cannabis actual o pasado (nivel de evidencia III); que tienen un trastorno de drogodependencia (nivel de evidencia III); que tienen enfermedades cardiovascular o respiratoria (nivel de evidencia III); o que están embarazadas o que planean quedar embarazadas (nivel de evidencia II). Se debe utilizar con precaución en pacientes que fuman tabaco (nivel de evidencia II), que están en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (nivel de evidencia III), que tienen trastornos de ansiedad o del estado de ánimo (nivel de evidencia II), o que están tomando dosis más altas de opiáceos o benzodiacepinas (nivel de evidencia III). Los consumidores de cannabis deben ser advertidos de no conducir durante un mínimo de 3 a 4 horas después de fumar, por lo menos 6 horas después de la ingestión oral, y durante al menos 8 horas si experimentan una subjetiva "alta" (nivel de evidencia II) (10).

Dado la posibilidad de dependencia descrita para Cannabis se sugiere siempre una evaluación y conocimiento pleno del paciente antes de indicar fármacos a base de algunos de sus compuestos, evitar las comorbilidades en que se ha tenido alguna asociación negativa. Así también, conocer el perfil de abuso del paciente con posterior seguimiento cercano para la suspensión ante falta de efecto, posible abuso o reacción adversa no tolerable que se puede dar en la mayoría de los casos al corto plazo desde su uso, y un acuerdo luego de la educación y comprensión de sus riesgos y posibles beneficios. Hechos que al leerlos son similares y lógicos con la mayoría de fármacos con ciertas propiedades psicoactivas o adictivas (4).

CONCLUSIONES

Si bien en los últimos años el interés por los beneficios de la marihuana medicinal han aumentado y ha llevado a más estudios sobre sus potenciales efectos terapéuticos, la mayoría de las revisiones muestran que los estudios son muy limitados, muchos de ellos difíciles de comparar, por cortos períodos de tiempo, por lo que los datos que se extraen no pueden ser totalmente contundentes y se requieren investigaciones de más larga duración, con mayor población y más homogénea, para obtener información más fuerte sobre su verdadero valor terapéutico.

De las revisiones realizadas, teniendo en cuenta las limitaciones analizadas se puede evidenciar que existe un potencial beneficio terapéutico de cannabis en algunas condiciones médicas como el dolor, espasticidad, anorexia, vómitos incoercibles, glaucoma. En su uso existen varios efectos adversos, la mayoría de carácter leve- moderado siendo la de mayor importancia la dependencia.

No es por el momento una droga de primera línea para ningún planteo terapéutico, pudiendo tomarse como opción cuando no han sido efectivos otros fármacos y no hay contraindicaciones para su uso.

REFERENCIAS

(1) Contreras C, Gutiérrez-García A, Saavedra M, Bernal-Morales B, Rodríguez-Landa JF, Hernández-Lozano M. Efectos adversos y paliativos de los cannabinoides. *Salud Mental* 2003; 26(6):62-75.

- (2) Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental* 2012; 35(3):247-56.
- (3) Covarrubias-Gomez A. Utilidad de la Cannabis sp. en medicina: una perspectiva basada en la historia. *Rev Mex de Anest* 2011; 34(2):138-40.
- (4) Muñoz E. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2015; 26(2):138-47.
- (5) Vargas-Schaffer G. Aporte de los cannabinoides en el alivio del dolor neuropático. En: Gálvez Mateos R. *Manual práctico del dolor neuropático*. Barcelona : Elsevier, 2010. p.157-166.
- (6) Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician* 2015; 61(8):e372-81.
- (7) Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor* 2013; 20(3):132-36.
- (8) De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR, Crombag H, Schuurman K, Dieben J, et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 2001; 7(10):1151-4.
- (9) Fattore L, Martellotta MC, Cossu G, Mascia MS, Fratta W. CB1 cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 decreases intravenous cocaine self administration in rats. *Behav Brain Res* 1999; 104(1-2):141-8.
- (10) Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain: preliminary recommendations. *Can Fam Physician* 2014; 60(12):1083-90.
- (11) Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabis control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323(7303):16-21.
- (12) Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol* 2014; 5:37.
- (13) Carter G, Ugalde V. Medical marijuana: emerging applications for the management of neurologic disorders. *Phys Med Rehabil Clin NAm* 2004; 15(4):943-54.ix.
- (14) Van den Elsen G, Ahmed A, Verkes R, Kramers C, Feuth T, Rosenberg P, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia. A randomized controlled trial. *Neurology* 2015; 84(23):2338-46.
- (15) Jimenez-Jimenez FJ, Alonso-Navarro H, Luquin Piudo MR, Burguera Hernandez JA. Trastornos del movimiento (I): conceptos generales, clasificación de los síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson. *Medicine* 2015; 11(74):4415-26.
- (16) Saito VM, Rezende RM, Texeira AL. Cannabinoid modulation of neuroinflammatory disorders. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10(2):159-66.
- (17) Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of Cannabinoids for movement disorders. *Mov Disord* 2015; 30(3):313-327.
- (18) Grandes Moreno P. Sistema endocannabinoide. En: Zarranz JJ (Ed.). *Neurofarmacología contemporánea*. Barcelona : Elsevier, 2011. p.301-24.
- (19) Fife T, Heidi M, Moschonas C, Shepard K, Hammond N. Clinical perspectives on medical marijuana (cannabis) for neurologic disorder. *Neurol Clin Pract* 2015; 5(4):344-351.
- (20) Alexander S. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuro-psychopharmacol biol psychiatry* 2016; 64:157-166.
- (21) Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86(1):16-23.
- (22) Zozaya Aldana B, Medina Rodríguez I, Tamayo Pineda N. Cannabinoides y su posible uso en el glaucoma. *Rev Cubana Far* 2011; 45(3):439-48.
- (23) Bonfá L, Contreiras de Oliveira R, Verçosa de Figueiredo N. Uso de cannabinoides na dor crônica e em Cuidados Paliativos. *Rev Bras Anestesiologia* 2008; 58(3):267-79.



Clasificación de los tumores odontogénicos: evolución y cambios

Dra. Vanesa Pereira Prado

Profesora Ayudante Grado 2 Área de Patología Molecular Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad de la República.

RESUMEN

Los tumores odontogénicos son lesiones relativamente raras y poco frecuentes que pueden desarrollar un comportamiento agresivo, destructivo y mutilante, que en ocasiones pueden llegar a comprometer la vida del paciente. El creciente interés de investigar el origen y desarrollo de los tumores odontogénicos, dada su gran variedad, lleva a que la Organización Mundial de la Salud publique en el 2005 una clasificación que ha permitido el uso de una nomenclatura universal. Al profundizar los conocimientos sobre cada una de las entidades que comprenden los tumores odontogénicos, se observaron diferencias y similitudes entre ellas, estableciendo mejores criterios para el diagnóstico, pronóstico, y plan de tratamiento de las mismas; provocando de esta forma la necesidad de establecer una nueva clasificación. Es por ello que en el corriente año, la Organización Mundial de la Salud publicó una nueva clasificación para tumores de cabeza y cuello. En este trabajo se expone la nueva clasificación de tumores odontogénicos y se compara con la clasificación propuesta en el año 2005.

PALABRAS CLAVE: Tumores Odontogénicos; Tumores odontogénicos / clasificación.

ABSTRACT

Odontogenic tumors are relatively rare and infrequent lesions that might develop an aggressive, destructive and mutilating behavior, which sometimes can get to compromise the patient's life. Growing interest in the investigation of the origin and development of odontogenic tumors due to their wide variety, leads the World Health Organization to publish, in 2005, a classification that has allowed the use of a global nomenclature. After a deeper study of each one of the entities comprised by odontogenic tumors, differences and similarities were observed among them, and better criteria were established for the diagnosis, prognosis and treatment plan for them; in this way, it became necessary to establish a new classification. This is the reason why, on the current year, the World Health Organization published a new classification of odontogenic tumors,

and it is compared to the previous one, presented in 2005.

KEY WORDS: : Odontogenic Tumors; Odontogenic Tumors /classification

INTRODUCCION:

Los tumores odontogénicos (TOD) son lesiones exclusivas de los huesos maxilares y mucosa bucal; derivando de células epiteliales, mesenquimales y/o ectomesenquimales que son o fueron parte del proceso de odontogénesis (1). En la formación del diente, las células ectodérmicas del estomodeo se invaginan y dan lugar a complejas estructuras que junto con el ectomesénquima formarán las piezas dentarias (2). Los TOD representan hasta el 1% del total de las lesiones de cabeza y cuello. Dada su baja frecuencia y su gran variedad requirió que la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentara en el 2005 (3) una clasificación que ha permitido el uso de una nomenclatura universal, siendo actualizada recientemente a comienzos del 2017 (4).

En el año 2015 la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC en inglés International Agency on Research in Cancer) seleccionó a cinco editores especializados para coordinar la producción de esta cuarta edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS, ellos son: Drs. Adel K. El-Naggar (Norteamérica), Pieter Slootweg (Europa), John Chan (China), Takashi Takata (Asia), and Jennifer Grandis (USA). Identificaron posibles entidades nuevas, y temas potenciales de discusión, los cuales se expusieron en una reunión en Ámsterdam en abril del 2015. En enero del 2016 se realizó una nueva conferencia en Lyon, Francia, para poder concluir con los temas tratados y orientar la nueva clasificación (5).

Recibido: Febrero 2017

Aceptado: Julio 2017

Correspondencia: Las Heras 1925. Teléfono: 095 896 043. Montevideo, Uruguay.

E-mail: vanesapereira91@hotmail.com

Salud Militar 2017; 36(2):41-46

La clasificación de tumores de cabeza y cuello de la OMS representa el noveno volumen de la cuarta edición de las series histológicas y genéticas de tumores humanos. Constituye un libro de referencia que otorga un standard internacional para los oncólogos y patólogos, siendo utilizado como guía indispensable para unificar un criterio diagnóstico, características patológicas de cada entidad, alteraciones genéticas asociadas, respuesta terapéutica y resultado clínico (6).

Se trabaja en la actualización de la información en relación a la clasificación de los tumores odontogénicos,

tanto del 2005 como del 2017.

La metodología utilizada para la obtención de datos fue: búsqueda electrónica de la literatura en español e inglés usando la base de datos de MedLine/Pubmed y SciELO, así como en la biblioteca de Facultad de Odontología, UdelaR, en el período comprendido entre los años 2005 y 2017, empleando palabras clave como: "WHO classification, OMS, tumores odontogénicos, odontogenic tumours", seleccionando 3 libros y 6 artículos para implementar la comparación de las distintas clasificaciones.

TABLA 1: CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES ODONTOGÉNICOS, OMS 2005 (3).	
TUMORES MALIGNOS	TUMORES BENIGNOS
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinomas odontogénicos <ul style="list-style-type: none"> o Ameloblastoma metastásico maligno o Carcinoma ameloblástico primario o Carcinoma ameloblástico secundario, intraoseo o Carcinoma ameloblástico secundario, periférico o Carcinoma de células escamosas primario intraoseo, de tipo solido o Carcinoma de células escamosas primario intraoseo, derivado del tumor odontogénico queratoquistico. o Carcinoma de células escamosas primario intraoseo, derivado de quistes odontogénicos o Carcinoma odontogénico de células claras o Carcinoma odontogénico de células fantasmas 	<ul style="list-style-type: none"> - Derivados del epitelio odontogénico con estroma fibroso, maduro, sin ectomesenquima odontogénico <ul style="list-style-type: none"> o Ameloblastoma solido Multiquistico o Ameloblastoma extra óseo, periférico o Ameloblastoma desmoplásico o Ameloblastoma Uniquistico o Tumor odontogénico escamoso o Tumor odontogénico epitelial calcificante o Tumor odontogénico adenomatoide o Tumor odontogénico queratoquistico

-	- Derivado del epitelio odontogénico con ectomesenquima odontogénico, con/sin formación de tejido duro
- Sarcomas odontogénicos	o Fibroma ameloblastico
o Fibro sarcoma ameloblastico	o Fibrodentinoma ameloblastico
o Fibrodentinosarcoma ameloblastico	o Fibroodontoma ameloblastico
o Fibroodontosarcoma ameloblastico	o Odontoma
LESIONES RELACIONADAS AL TEJIDO ÓSEO	o Odontoma <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compuesto ▪ Complejo
o Fibroma osificante	o Odontoameloblastoma
o Displasia fibrosa	o Tumor odontogénico quístico calcificante
o Displasia ósea	o Tumor dentinogenico de células fantasmas
o Granuloma central de células gigantes	- Derivado del mesénquima y/o ectomesenquima odontogénico con/sin epitelio odontogénico
o Querubismo	o Fibroma odontogénico
o Quiste oseo aneurismático	o Mixoma odontogénico/ mixofibroma
o Quiste oseo simple	o Cementoblastoma
OTROS TUMORES BENIGNOS	
o Tumor neuroectodermico melanotico de la infancia	

TABLA 2: CLASIFICACIÓN DE TUMORES ODONTOGÉNICOS Y MAXILOFACIALES ÓSEOS, OMS 2017 (4).

CARCINOMAS ODONTOGÉNICOS	TUMORES ODONTOGÉNICOS BENIGNOS EPITELIALES
- Carcinoma ameloblastico	- Ameloblastoma
- Carcinoma primario intraoseo	o Tipo Uniquistico
- Carcinoma odontogénico esclerosante	o Tipo extra óseo periférico
- Carcinoma odontogénico de células claras	o Ameloblastoma metastásico
- Carcinoma odontogénico de células fantasmas	- Tumor odontogénico escamoso
	- Tumor odontogénico epitelial calcificante
	- Tumor odontogénico adenomatoide

<p>CARCINOSARCOMA ODONTOGÉNICO</p>	<p>TUMORES ODONTOGÉNICOS BENIGNOS MIXTOS, EPITELIALES Y MESENQUIMÁTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibroma ameloblástico - Tumor odontogénico primordial - Odontoma <ul style="list-style-type: none"> o Tipo compuesto o Tipo complejo - Tumor dentinogenico de células fantasmas
<p>SARCOMA ODONTOGÉNICO</p>	
<p>TUMORES MXILOFACIALES MALIGNOS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Condrosarcoma <ul style="list-style-type: none"> o Grado 1 o Grado 2/3 - Condrosarcoma mesenquimático - Osteosarcoma <ul style="list-style-type: none"> o Osteosarcoma central de bajo grado o Osteosarcoma condroblástico o Osteosarcoma parostal o Osteosarcoma periostal 	<p>TUMORES ODONTOGÉNICOS BENIGNOS MESENQUIMÁTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibroma odontogénico - Mixoma odontogénico / mixofibroma - Cementoblastoma - Fibroma cemento osificante
<p>- TUMORES MAXILOFACIALES BENIGNOS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Condroma - Osteoma - Tumor neuroectodermico melanotico de la infancia - Condroblastoma - Fibroma condromixoide - Osteoma osteoide - Osteoblastoma - Fibroma desmoplásico 	
<p>LESIONES FIBRO ÓSEAS Y OSTEO CONDROMATOSAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibroma osificante - Cementoma gigantiforme familiar - Displasia fibrosa - Displasia cemento ósea - Osteocondroma 	<p>QUISTES ODONTOGÉNICOS DE ORIGEN INFLAMATORIO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quiste radicular - Quiste inflamatorio colateral <p>QUISTES ODONTOGÉNICOS Y NO ODONTOGÉNICOS DEL DESARROLLO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quiste dentigero - Queratoquiste odontogénico - Quiste periodontal lateral y quiste odontogénico botrioide - Quiste gingival - Quiste odontogénico glandular - Quiste odontogénico calcificante - Quiste odontogénico ortoqueratinizado - Quiste ductal nasopalatino
<p>TUMORES HEMATOLOGICOS LINFOIDEOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasmocitoma solitario óseo 	<p>LESIONES GIGANTO CELULARES Y QUISTES ÓSEOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Granuloma central de células gigantes - Granuloma periférico de células gigantes - Querubismo - Quiste óseo aneurismático - Quiste óseo simple

DISCUSIÓN

Previos consensos sobre la taxonomía de los tumores odontogénicos, quistes y lesiones relacionadas confirmaron que las características morfológicas y la relación inductiva entre los diferentes tipos de tejidos normales del germen dental son reproducidas a una mayor o menor extensión en muchas de estas lesiones.

Al realizar una comparación entre la clasificación del 2005 (tabla 1) con la presente del 2017 (tabla 2), se observa que el número de entidades discutidas en esta última edición ha aumentado por sobre un 50%, debido al agregado de los quistes odontogénicos, un grupo de enfermedades dejadas de lado anteriormente pero ahora incluidas dado que pueden ser recurrentes. A su vez se agregan los tumores óseos y desordenes hemato linfoides, que pueden involucrar a la mandíbula y huesos maxilo-faciales como sitios predilectos, importantes a considerar para el diagnóstico diferencial.

Se mantienen las subdivisiones de los tumores odontogénicos, tanto benignos como malignos, referente a su composición tisular diferenciándolos en tumores epiteliales, mixtos epiteliales y mesenquimáticos, y mesenquimáticos, con o sin presencia de tejidos duros. Sin embargo, en esta nueva clasificación se observa que solo un tipo de carcinoma ameloblastico y un tipo de carcinoma primario intraoseo han sido mantenidos, dejando afuera los prefijos y adjetivos que marcaban diferencias en la clasificación anterior. Esta misma consideración ha llevado a reconocer solo un tipo de sarcoma odontogénico, determinando que adjetivos tales como ameloblastico y prefijos como fibro-odonto y fibro-dentino no tienen relevancia clínica ni diagnóstica. Tanto el fibro dentinoma ameloblástico como el fibro odontoma ameloblástico pasaron a ser considerados etapas del desarrollo del odontoma complejo o compuesto, por lo cual fueron removidos de la clasificación. También se ha quitado el odonto ameloblastoma debido a que no existe evidencia suficiente para considerarlo una entidad única, siendo probable que corresponda a una mezcla de un ameloblastoma u otro tumor odontogénico epitelial con un odontoma o diente en desarrollo.

En cuanto a las lesiones quísticas neoplásicas y no neoplásicas se concluyó que la mayoría de los casos de tumor odontogénico queratoquistico y tumor odontogénico quístico calcificante se comportan clínicamente como lesiones no neoplásicas, con tratamiento quístico. Por lo tanto, se reclasificaron como queratoquiste odontogénico y quiste odontogénico calcificante respectivamente.

Se agregaron nuevas entidades identificadas luego del 2005, entre las que encontramos: carcinoma odontogénico esclerosante (7), carcinosarcoma odontogénico (8) y tumor odontogénico primordial (9). Respecto a las lesiones óseas, conjuntamente con el grupo de fibromas osificantes, el prefijo cemento ha sido agregado a la variante confinada en la mandíbula y que, debería estar entre los tumores odontogénicos mesenquimáticos, ha sido incluida entre las lesiones fibro óseas en vista de las consideraciones de diagnóstico diferencial.

Finalmente, la familia de cementomas gigantiformes permanece como una condición enigmática, evadiendo la caracterización precisa de la misma, pero ha sido mencionada en vista de una clarificación de la misma en un futuro próximo.

CONCLUSIONES

El avance de las ciencias y tecnologías nos permiten profundizar en el estudio de las diferentes lesiones tumorales a nivel maxilofacial. Conforme la caracterización de estos tumores sea más exacta, permitirá que las clasificaciones sean más precisas, coayudando al manejo del diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento de estas entidades. El uso correcto de la clasificación nos permitirá el entendimiento entre profesionales del área de la salud, unificando términos y consolidando conocimientos.

Aunque la nueva clasificación ha sido obtenida a través de un consenso internacional, muchos profesionales no concuerdan de la remoción de determinadas lesiones. Nuevos estudios determinaran la necesidad de cambios futuros para poder mejorar el entendimiento de estas patologías.

REFERENCIAS

- (1) Neville BW, Damm DS, Allen C, Chi AC. Oral and Maxillofacial Pathology. 4th.ed. Elsevier, 2016.
- (2) Lesot H, Brook AH. Epithelial histogenesis during tooth development. Arch Oral Biol 2009; 54(Suppl 1):S25-33.
- (3) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. WHO/IARC Classification of Tumours. 3th.ed. Vol.9. 2005.
- (4) El-Naggar AK (Ed.), Chan JKC (Ed.), Grandis JR (Ed.), Takata T (Ed.), Slootweg PJ (Ed.). Classification of Head and Neck Tumours. WHO/IARC Classification of Tumours. 4th.ed. Vol. 9. 2017.
- (5) El-Naggar AK. Editor's perspective on the 4th edition of the WHO head and neck tumor classification. J Egypt Natl Canc Inst. 2017.
- (6) Katabi N, Lewis JS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What Is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumors and Tumor-Like Lesions of the Neck and Lymph Nodes. Head Neck Pathol 2017; 11(1):48-54.
- (7) Koutlas IG, Allen CM, Warnock GR, Manivel JC. Sclerosing odontogenic carcinoma: a previously unreported variant of a locally aggressive odontogenic neoplasm without apparent metastatic potential. Am J Surg Pathol 2008; 32(11):1613-9.
- (8) Chikosi R, Segall N, Augusto P, Freedman P. Odontogenic carcinosarcoma: case report and literature review. J Oral Maxillofac Surg 2011; 69(5):1501-7.
- (9) Bologna-Molina R, Mikami T, Pereira-Prado V, Pires FR, Carlos-Bregni R, Mosqueda-Taylor A. Primordial odontogenic tumor: An immunohistochemical profile. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2017; 22(3):e314-e323.



Leiomioma de esófago: una causa infrecuente de disfagia. Reporte de un caso.

Martín Varela Vega, Sebastián Ibarra, Fabio Madera, Santiago Cubas, Gerardo Beraldo, José Cabillón, Pablo Santiago.

Seccional de cirugía esófago gástrica. Departamento de cirugía general. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

RESUMEN

El leiomioma es el tumor benigno esofágico más frecuente, si bien constituye una auténtica rareza. Representa el 0,4% de todos los tumores esofágicos, muy por detrás de los tumores malignos. Es más frecuente en hombres (1,9 veces con respecto a mujeres), con un promedio de edad de 44 años, son de lento crecimiento y en ocasiones casi asintomáticos, por lo que no es raro la demora en el diagnóstico. La degeneración maligna es excepcional. Los síntomas más comunes son disfagia, dolor retroesternal, pirosis y adelgazamiento. La endoscopia y la ecoendosonografía permiten completar el diagnóstico. La cirugía está indicada en tumores sintomáticos, y el abordaje mini invasivo es la técnica de elección.

PALABRAS CLAVE: Leiomioma; Neoplasias Esofágicas.

ABSTRACT

Leiomyoma is the most frequent benign esophageal tumor, although its really rear. It represents 0.4% of all esophageal tumors, far behind malignant tumors. It is more frequent in men rather than women (1.9:1), with a mean age of 44 years, they grow slowly and as a result of being often asymptomatic, there is usually a delay in the diagnose. Malignant degeneration is exceptional. The most common symptoms are dysphagia, retrosternal pain, heartburn and weight loss. Endoscopy and echoendosonography complete the diagnosis. Surgery is indicated in symptomatic tumors, and the mini invasive approach is gold standard technique.

KEY WORDS: Leiomyoma; Esophageal Neoplasms.

INTRODUCCION:

El leiomioma es el tumor benigno esofágico más frecuente, si bien constituye una auténtica rareza. Representa el 0,4% de todos los tumores esofágicos, muy por detrás de los tumores malignos. La revisión más extensa de la literatura realizada con respecto a este tipo

de tumores, con 838 casos publicados hasta el año 1971, afirma que es más frecuente en hombres (1,9 veces con respecto a mujeres), con un promedio de edad de 44 años, son de lento crecimiento y en ocasiones casi asintomáticos, por lo que no es raro la demora en el diagnóstico (1).

Descritos por primera vez en 1761 por Morgani, son tumores submucosos originados en la capa muscular propia circular del esófago, siendo muy raros los que dependen de la muscularis mucosae (2). Tienden a crecer en forma lenta, de forma excéntrica y protruyendo hacia la luz, aunque en 10-13% de los casos pueden crecer de forma concéntrica. Generalmente no ulceran la mucosa suprayacente. La mayoría de estos tumores no presentan clínica inicialmente, y se habla de hasta un 50% de hallazgos incidentales (1). Varias publicaciones relatan una incidencia mayor en autopsias que la que se ve en la población en general (0,006 a 0,1%) (3). Generalmente son únicos (97%), aunque se han descrito casos de dos o más leiomiomas en la misma pieza esofágica (4). El tamaño promedio al momento de diagnóstico es de 5 cm. Se ubican preferentemente en el esófago distal (56%) y en segundo lugar el tercio medio (33%).

La historia natural de estas lesiones es al crecimiento progresivo, inicialmente en forma indolente, y la malignización es extremadamente rara. En la literatura hasta el 2015 se han reportado 4 casos de transformación maligna a leiomiosarcoma, y todos esos casos fueron precedidos por un cambio de tamaño (2,4). Si bien en un momento fueron considerados dentro de los tumores del estroma gastro intestinal (GIST), varias diferencias histoarquitecturales, genéticas e inmunohistoquímicas los diferencian de ellos.

En aquellos pacientes sintomáticos, el sufrimiento es arrastrado. Seremetis y colaboradores en 1976 reportan un 30% de los pacientes con síntomas de más de 5 años de evolución, y otro 30% de pacientes con síntomas de entre 2 a 5 años. Para el otro 40% de los pacientes el promedio de comienzo de sintomatología fue de 11 meses. Los síntomas más frecuentes son disfagia (47.5%), dolor retroesternal (45%), pirosis (40%), adelgazamiento (24%) (1). El sangrado digestivo es extremadamente raro, y debe hacer pensar en otra lesión concomitante.

El diagnóstico es resorte de la clínica (disfagia progresiva de lenta evolución), siendo confirmado por una fibrogastroscofia, que permite objetivar una lesión grande, submucosa, en ocasiones pediculada y frecuentemente móvil, que en forma característica es franqueable por el endoscopista (7). La ecoendoscopia permite valorar el compromiso en profundidad de la lesión, descartando adenopatías regionales o infiltración de órganos vecinos. La biopsia endoscópica con aguja fina es de utilidad para diferenciar un leiomioma de un GIST, pero está discutida por varios autores, ya que generaría una adherencia retráctil en el sitio de punción, dificultando una eventual resección endoscópica (7). En casos de mucosa ulcerada, la biopsia endoscópica es mandatoria, a fin de descartar malignidad. La tomografía computada es útil para valorar el tamaño tumoral, la topografía y eventual compromiso de órganos vecinos.

El tratamiento de los leiomiomas esofágicos depende de varios factores, tamaño, localización, sintomatología y estado general del paciente. Pacientes asintomáticos con tumores chicos pueden ser controlados periódicamente, mediante endoscopia. La enucleación quirúrgica extramucosa por vía miniinvasiva (toracoscopia o laparoscopia) del leiomioma es actualmente la técnica de elección cuando se decide conducta quirúrgica para tumores menores a 5 cm (4-7). En caso de tumores mayores, o si el equipo no tiene experiencia, puede hacerse por toracotomía. Es recomendable el cierre de la miotomía para prevenir el prolapso mucoso (5,8). Hasta un 10% de los leiomiomas requieren esofagectomía, dado su gran tamaño o adherencias firmes a la capa mucosa (4). Mediante el tratamiento quirúrgico la disfagia remite prácticamente

en el 100% de los casos. La morbilidad es menor al 5%, fundamentalmente complicaciones pleuropulmonares, y en casos aislados fístula esofágica. El pronóstico a largo plazo es bueno, ya que la malignización es extremadamente rara, con resolución de la disfagia, y sin recidivas cuando la resección es completa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta un caso de en una mujer de 57 años con disfagia permanente y progresiva de dos años de evolución, tolerando al momento de la consulta comidas blandas y líquidos. Adelgazamiento de aproximadamente 10 kilos.

La fibrogastroscofia mostró gran lesión esofágica pediculada con base gruesa de implantación a los 33 cm, de 7 cm de diámetro, recubierta por mucosa sana (Fig. 1).

Se logra franquear fácilmente con el endoscopio, pero genera retención alimentaria por encima. La ecoendoscopia describe la lesión de tipo sólida, hipoecoica, con su origen en la capa muscular propia y con un grueso vaso central que la alimenta.

La tomografía muestra la lesión, topografiada por debajo de la carina, sin alteración de órganos vecinos ni adenopatías regionales (Fig. 2).

Con diagnóstico de tumor estromal de esófago distal, que genera disfagia y repercusión general, se decide cirugía resectiva.

Ante el tamaño tumoral se decide esofagectomía laparoscópica transhiatal manoasistida con ascenso de tubo gástrico a expensas de la curvatura mayor (Fig. 3).

Incisión mediana supraumbilical pequeña por la que exteriorizamos la pieza y realizamos el tubo gástrico con sutura lineal cortante (Fig. 4).

Posteriormente tunelización del tubo gástrico a través del mediastino posterior, y anastomosis cervical manual. Buena evolución postoperatoria sin incidentes, con alta al 6to día y sin complicaciones en el seguimiento.

La anatomía patológica definitiva informa leiomioma esofágico de 83 x 55 x 45 mm.

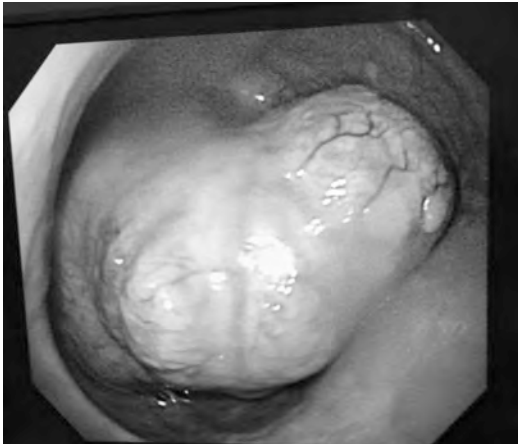


Fig. 1: Endoscopia: lesión submucosa de base ancha en esófago distal.



Fig. 4: Pieza: esófago con tumor grande, de 8 cm aproximadamente.



Fig. 2: TC: grueso tumor (flecha blanca) confinado al esófago infracarinal, de densidad similar al tejido muscular.



Fig. 3: Cirugía: visión laparoscópica de la disección del hiato.

REFERENCIAS

- (1) Seremetis MG, Lyons WS, De Guzmán VC, Peabody Jr JW. Leiomyoma of the oesophagus. An analysis of 838 cases. *Cancer* 1976; 38:2166-75.
- (2) Ha C, Regan J, Cetindag IB, Ali A, Mellinger JD. Benign Esophageal Tumors. *Surg Clin NAm* 2015; 95(3): 491-514.
- (3) Delgado-Sánchez JJ, González-Vega M. Leiomioma esofágico. *Rev Esp Med Legal* 2015; 41(2):85-6.
- (4) Jiang W, Rice TW, Goldblum JR. Esophageal leiomyoma: experience from a single institution. *Dis Esophagus* 2013; 26(2):167-74.

Sangrado masivo en obstetricia. Estrategias de tratamiento.

Cap. (M) Ana Karina Rando^a
Tte. 2° (M) Martín Mojoli^b,

(a) Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático. Dpto. de Anestesia. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Dpto. de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

RESUMEN

La pérdida sanguínea esperada es de hasta 500 ml en el parto natural y de 1000 ml en el parto por cesárea. La pérdida de sangre masiva en obstetricia es aquella que requiere transfusión de hemoderivados, necesidad de histerectomía o de otros procedimientos de emergencia como la ligadura vascular para detener la pérdida de sangre y es una causa importante de morbilidad y de mortalidad del binomio madre-hijo.

Describimos el caso clínico de una gestante portadora de placenta previa, cesareada que presentó un sangrado en dos etapas. En la primera se realizó el control quirúrgico del daño tisular y en la segunda se debió estabilizar y reanimar a la paciente antes de realizar la hemostasia quirúrgica.

Marcamos las diferencias en la estrategia de reposición en relación al tipo de hemorragia. Se analizaron los factores favorecedores del sangrado y la importancia de la comunicación para lograr un buen resultado materno y fetal.

PALABRAS CLAVE: Anestesia; Hemorragia; Hemorragia Posparto; Placenta previa; Transfusión Sanguínea.

ABSTRACT

Anestesia; Hemorragia; Hemorragia Posparto; Placenta previa; Transfusión Sanguínea.

ABSTRACT

Expected blood loss is up to 500ml during natural birth and 1000ml during cesarean section. Massive blood loss in obstetrics is that which requires the transfusion of blood derivatives, the need for hysterectomy or other emergency procedures such as a vascular ligation, in order to stop blood loss, and it is a significant cause for morbidity and mortality for the mother-child binomial. It is described the clinical case of a pregnant woman with placenta previa, who underwent cesarean section and

later showed bleeding in two stages. In the first stage, surgical control of tissue damage was carried out; in the second stage, stabilization and reanimation of the patient were performed before surgical hemostasis was achieved. Differences on reposition strategies are emphasized with reference to the type of hemorrhage. Bleeding enhancing factors are analyzed, as well as the importance of communication in order to achieve a good result for mother and fetus.

KEY WORDS: Anesthesia; Hemorrhage; Postpartum Hemorrhage; Placenta previa; Blood Transfusion.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En obstetricia la hemorragia es causa importante de muerte materna y fetal (1). La pérdida sanguínea esperada es de hasta 500 ml en el parto y de 1000 ml en la cesárea (2,3). La mayor parte del volumen de hematocomponentes transfundidos por los bancos de sangre se realiza en el escenario de los pacientes poli traumatizados y de los intervenidos quirúrgicamente en varios tipos de cirugías incluidas las cesáreas (4,5).

Transfusión masiva se define como la reposición de una volemia en 24 horas o 7% del peso ideal en adultos o 9% en niños. Sin embargo, existen definiciones más dinámicas, como reemplazo mayor al 50% de la volemia en 3 horas o la transfusión de más de 4 volúmenes de sangre libre de plasma en 1 hora (6). Las pérdidas sanguíneas mayores o iguales a 150 mL/min o mayores a 1,5 mL/Kg/min por más de 20 minutos, también se consideran sangrados masivos. Estas últimas definiciones resultan más prácticas en sala de operaciones. Muchas veces la cirugía es la causa del sangrado pero en otras (por ejemplo en pacientes traumatizados) la cirugía es el tratamiento (7).

En obstetricia se considera que la hemorragia es masiva cuando requiere transfusión de hemoderivados, necesita de histerectomía u otros procedimientos como la ligadura vascular, la colocación de balones oclusivos intrauterinos o tratamiento endovascular para detener la pérdida de sangre (3,8). La incidencia es variable: entre un 36 y 50 por 10.000 de las pacientes que dan a luz requieren transfusiones y entre aproximadamente 5-6 en 10.000 requieren histerectomía. Las causas más graves de hemorragias obstétricas son la rotura uterina, el desprendimiento prematuro de placenta, la placenta previa y la placenta accreta (2, 9-11). Otras causas de sangrado como desgarros vaginales o cervicales son frecuentes pero no suelen ser graves (12). El sangrado en obstetricia no es muy frecuente pero conlleva un gran dramatismo porque se presenta en pacientes que cursan un embarazo y no una enfermedad y el desenlace esperado de un embarazo es una nueva vida y no una muerte. Además la escasa frecuencia de las hemorragias masivas en obstetricias favorece el hecho de que en ocasiones el equipo anestésico quirúrgico no está preparado para afrontarlas (9).

MÉTODOS

Se realizó la descripción retrospectiva de un caso clínico previo a la obtención del consentimiento informado por escrito de la paciente. Se analizó la historia clínica de una paciente que cursando una gestación de 39 semanas con diagnóstico de placenta previa oclusiva parcial, se operó por cesárea de urgencia ante el trabajo de parto detenido y sangrado vaginal leve. En este artículo se describe el tratamiento que se realizó durante la cirugía y la reintervención. Se propone una estrategia para afrontar estas situaciones de crisis en obstetricia.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, con antecedentes de una gesta anterior se coordinó para la realización de una cesárea de urgencia por trabajo de parto detenido. Durante el embarazo se le diagnosticó placenta previa oclusiva parcial. No presentaba otros antecedentes a destacar, la paciente se encontraba normotensa y los exámenes de laboratorio eran normales, destacándose una hemoglobina mayor a 12 gr/dL. Se colocó una gruesa vía venosa periférica y se le aportó un litro de cristaloides intravenosos. Se le realizó una anestesia raquídea con

9mg de bupivacaína hiperbárica al 0,5% y 20 mcg de fentanyl. Se alcanzó un nivel anestésico en D4 con buena tolerancia hemodinámica sin requerimiento de vasoconstrictores. Se extrajo feto vigoroso sin complicaciones.

Durante el alumbramiento se produjo un sangrado de 2.000 mL en menos de 10 minutos. La paciente presentó hipotensión de 60 mmHg de sistólica, náuseas y mareos que se corrigieron con aporte de volumen y vasoconstrictores (etilefrina en dosis fraccionadas de 2 mg, total 10 mg). Se repuso con 2000 mL de cristaloides y 1000 mL de coloides (Hemacel ®) a temperatura ambiente y se solicitó hemograma y exámenes de coagulación para evaluar la severidad de la anemia y la presencia de un posible trastorno de la crasis. Se solicitó sangre desplasmalizada y en ese momento los cirujanos controlaron la hemorragia y el daño tisular mediante la administración de oxitócicos y maniobras quirúrgicas. Dado el control de la hemorragia, la mejoría hemodinámica y la mejoría subjetiva de la paciente se decidió transfundir solamente 3 volúmenes de glóbulos rojos y esperar el resultado de los exámenes de sangre. Mientras se esperaban las pruebas cruzadas necesarias para minimizar el riesgo de reacciones transfusionales se trasladó a la paciente a recuperación anestésica con monitorización clínica, saturometría, electrocardiograma y oxígeno. Se constató palidez de piel y mucosas con taquicardia de 120 ciclos por minuto y presión arterial de 100/60 mmHg.

A los 15 minutos del postoperatorio, sin haber recibido aún la transfusión solicitada se constató sangrado profuso en la camilla de la paciente que se estimó en 2 litros, con obnubilación y coma. Se trasladó de emergencia a sala de operaciones con compresión manual del hipogastrio. Se realizó intubación orotraqueal y al tiempo que los ginecólogos realizaron la relaparotomía, se colocó vía venosa central, vía arterial por descubierta y se inició reposición enérgica de la volemia con los fluidos disponibles en la sala de operaciones: 1000 mL de expansores plasmáticos (Hemacel ®), 2000 mL de suero Ringer Lactato y 3 volúmenes de sangre desplasmalizada (900 mL). Dada la emergencia del caso no se pudo calentar los fluidos intravenosos administrados.

Los cirujanos informaron que debido al sangrado profuso era imposible realizar la hemostasia y reconocer las estructuras anatómicas. Se solicitó de inmediato la transfusión de 1400 mL de plasma (7 volúmenes), 900 mL (3 volúmenes) de sangre desplasmatizada y 7 unidades de plaquetas. Se constató: hipotermia de 35°C de temperatura esofágica, hipotensión severa con pulso intomable (presión arterial por medida invasiva de 50-60 mmHg de presión sistólica) y acidosis severa (ph =7.18). Se inició la reanimación hemodinámica con inotrópicos y vasoconstrictores: adrenalina en bolos de 30 mcg., fenilefrina en bolos de 200-300 mcg y goteo de noradrenalina a dosis crecientes de hasta 0.1 mcg/kg/minuto. Se constató livideces de miembros y anuria. Se recibió el hemograma extraído durante la cesárea que mostró 4 gr/dL de Hg y se solicitaron nuevos exámenes de laboratorio: hemograma, crisis, ionograma con calcemia (total e iónica), gasometría, función renal y glicemia.

Se informó la situación a equipo quirúrgico y se decidió en conjunto realizar "packing" pélvico y pausa quirúrgica para completar la reanimación hematimétrica y del medio interno de forma más efectiva. Durante ese tiempo se corrigió la hipotermia, la acidosis, la hipocalcemia, la anemia, la discrasia y la hemodinamia. Se colocó aire caliente forzado y algodón laminado en extremidades. Se administró 200 mL de bicarbonato al 1 Molar, 6 gramos de gluconato de calcio, 1 gramo de sulfato de magnesio, 90 mg de ácido tranexámico, 1 litro de suero Ringer Lactato, 2 volúmenes de sangre desplasmatizada (600 mL), 3 volúmenes de plasma (600 mL) y 10 concentrados plaquetarios. La pausa quirúrgica fue de una hora luego de lo cual se corroboró la corrección clínica de las variables fisiológicas: decoloración de piel y mucosas, desaparición de las livideces y normalización del relleno capilar, normotensión, temperatura de 36.5° C esofágica y diuresis de 0.5 mL/Kg. Los cirujanos informaron acerca de la presencia de coágulos en el campo y se acordó reiniciar el procedimiento quirúrgico. La histerectomía se realizó sin complicaciones.

Al finalizar la cirugía se recibieron los exámenes de control que mostraron la mejoría de las variables de laboratorio: ionograma y gasometría normales, hemoglobina de 9 gr/dL y exámenes de coagulación dentro de límites normales. Persistió la mejoría clínica y se redujo la necesidad de inotrópicos hasta que fueron innecesarios. Se mantuvo a la paciente estable en sala de operaciones durante 45 minutos comprobándose un

índice PaFi de 400 con ventilación espontánea y la persistencia de la estabilidad hemodinámica sin reincidencia del sangrado. Se extubó en sala de operaciones y se trasladó a terapia intensiva donde ingresó con discreta palidez cutáneo-mucosa, normotensa y con frecuencia cardiaca de 90 ciclos por minuto, sin dolor. Subjetivamente refiere sentirse "muy bien" y con deseos de conocer a su recién nacido. Cursó las primeras 12 horas en cuidados intensivos y se inició la lactancia materna precozmente.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La mortalidad global en la hemorragia masiva varía según los autores entre un 15 y un 54% (4,13,14) y se relaciona con el número de concentrados hemáticos transfundidos, la relación entre el volumen de sangre desplasmatizada, plasma y plaquetas usados durante la reposición (14,15), la presencia o no de coagulopatía y la capacidad o no de control quirúrgico. La mortalidad en la hemorragia masiva aumenta a cifras de 75% cuando se presenta coagulopatía, hecho que fue descrito ya en el año 1970 (16). Esta complicación es multifactorial y su abordaje terapéutico debe estar dirigido a cortar el círculo vicioso que se produce entre: hemorragia, hemodilución, acidosis e hipotermia, discrasia y mayor sangrado (17,18). La presencia de acidosis, discrasia e hipotermia es conocida como la "tríada de la muerte" o "tríada letal" (19,20) y requiere de una reposición energética y simultánea de hematocomponentes que fue aprendida en las situaciones de guerra: plasma, sangre desplasmatizada y plaquetas en relación aproximada de 1-1y 1 (21-23). Evitar la tríada de la muerte es necesario en las cirugías en las que no se puede detener el sangrado ni controlar el daño tisular, pues los factores de la coagulación y las plaquetas se consumen durante el sangrado llevando al círculo vicioso mencionado.

Sin embargo, la necesidad de plasma y de plaquetas durante el sangrado quirúrgico controlado no suele ser necesaria y puede ser deletéreo (24). En ese caso si se presenta coagulopatía no es por consumo sino por hemodilución y ello se produce cuando hay menos de un 30% de los factores de la coagulación y el sangrado ha excedido el 70% de la volemia: aproximadamente 3 litros para un paciente de 70 kg. Si se mantiene la normovolemia, la normotermia y el equilibrio ácido base, raramente se requiere la transfusión de plasma y de plaquetas.

El desafío del equipo médico es saber en qué situación clínica se encuentra durante un episodio de sangrado, para no retardar la transfusión de hematocomponentes ni transfundir plasma o plaquetas de forma innecesaria.

Caso clínico y sus conductas terapéuticas.

Técnica anestésica: si bien podría ser controvertida la realización de una anestesia raquídea en una paciente con placenta previa en este caso no había sangrado clínico ni elementos de hipovolemia que la contraindicaran. La elección de la anestesia raquídea fue correcta para la situación clínica planteada. La hipotensión sucedió luego de la extracción fetal durante el alumbramiento, hecho inesperado y que no se relacionó con la vasodilatación de la anestesia raquídea.

Sangrado masivo durante la cirugía de cesárea: durante el alumbramiento el sangrado fue por definición "masivo" pero el dominio quirúrgico de la situación y la recuperación de la estabilidad de la paciente tras la reposición con coloides y cristaloides le permitió al anestesista adoptar una conducta conservadora. Se decidió transfundir glóbulos rojos y esperar los exámenes de laboratorio para evaluar la necesidad de plasma o plaquetas. Debemos destacar que las pruebas pre transfusionales no estaban realizadas pues el sangrado no era esperable en esta paciente. En esta etapa se pudo corregir el descenso térmico, la acidosis y la coagulopatía por lo que la hemostasia quirúrgica pudo realizarse y no se produjo el círculo vicioso de sangrado-reposición y mayor sangrado.

Sangrado masivo en el postoperatorio inmediato y la re-laparotomía: a los 15 minutos del postoperatorio, se produjo el segundo episodio de sangrado en la recuperación anestésica. La causa de ese sangrado se interpretó como una atonía uterina, condición que se asocia con la placenta previa y la placenta accreta (25). En esta paciente particularmente, el sangrado se produjo en un terreno de anemia severa con una hemoglobina de 4 gr/dL. La gravedad de la anemia no permitió que la paciente tolerara el sangrado y condujo al coma con shock hipovolémico. En la re-laparotomía de emergencia se evidenció un trastorno de la coagulación con hipovolemia e hipoperfusión tisular desde el inicio. La condición se agravó al infundir líquidos fríos para

mantener la volemia mientras se esperaba la transfusión de hematocomponentes. Rápidamente se llegó a la situación clínica de "tríada letal" con coagulopatía, acidosis por hipoperfusión y discrasia.

En esta situación la conducta del anesthesiólogo debió ser más agresiva y se transfundieron plaquetas y plasma además de sangre desplasmatizada sin control con hemograma. La clínica era evidente y no se podían producir retrasos en el tratamiento. La presencia de un trombo-elastograma (TEG) en este momento hubiese sido de gran utilidad para decidir si era necesario la transfusión de plasma, plaquetas o crioprecipitados (26). Se pasó antifibrinolíticos (Ácido Tranexámico) en el entendido que la presencia de un daño tisular no controlado perpetúa la fibrinólisis y aumenta el consumo de factores de la coagulación (27). Sin embargo la presencia de una coagulación intravascular diseminada hubiese sido una contraindicación para el tratamiento adoptado. El TEG es el único método que permite una certeza diagnóstica en esta situación.

Medidas específicas de reanimación: el objetivo de la misma debe ser la corrección de los factores que perpetúan el sangrado. En esta paciente las medidas fueron asignadas a diferentes integrantes del equipo de manera que se realizaron en forma coordinada y efectiva:

1. *Corrección de la hipotermia.* Un integrante del equipo se designó para llevar la temperatura de la paciente a 36° C. Dada la ausencia en ese momento de equipamiento para infusión rápida de soluciones intravenosas calientes, un enfermero se designó para calentar en baño de suero las soluciones de cristaloides y coloides (28). Colocó vendas de algodón laminado cubiertas con nylon en los miembros superiores de la paciente y un dispositivo de aire caliente forzado en los miembros inferiores, por debajo de la zona quirúrgica (29). Dada la imposibilidad de calentar el plasma por la urgencia del caso se infundió a través de largas tubuladuras que se enrollaron dentro de un recipiente con suero fisiológico a 40°C. Estas medidas lograron corregir uno de los factores de peor pronóstico en la hemorragia masiva (18).

2. *Corrección de la hipovolemia y la anemia.* La corrección inicial de la anemia se realizó con suero Ringer-Lactato pues en grandes volúmenes produce menos incidencia de acidosis hiperclorémica que los sueros con mayor concentración de cloruro de sodio (30). Como expansor plasmático se eligió usar gelatinas. La expansión del volumen es menor con gelatinas que con Hydroxyethyl starch (HAES), un 60% vs. 80% y la permanencia en el plasma es también menor. Sin embargo, es el expansor plasmático de elección en las situaciones de discrasias pues no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria ni la coagulación (31).

3. *Corrección de la coagulopatía.* Cuando el daño tisular no puede ser controlado quirúrgicamente y la coagulopatía se evidencia clínicamente en el campo quirúrgico el único examen que podría realizarse es el TEG y no se admite la demora en la corrección del trastorno (32). La administración rápida de hematocomponentes en pacientes con hipoperfusión tisular aumenta el riesgo de intoxicación por el citrato que se utiliza como anticoagulante. El hígado no alcanza a metabolizar dicha sustancia que actúa como quelante de calcio. Las manifestaciones de la intoxicación por citrato son graves: hipotensión y falla cardíaca. Sin embargo son fácilmente reversibles con la administración de calcio. En este caso se eligió gluconato pues es segura su administración tanto por vía venosa central como periférica. En las situaciones de crisis las confusiones entre las vías de administración de drogas peligrosas son frecuentes. El uso de antifibrinolíticos es discutido pero como ya hemos analizado, lo consideramos una medida más para controlar la hemostasis (27). En este caso no se consideró necesario el uso de complejo protrombótico ni de factor VII (33).

4. *Corrección de la acidosis.* La administración de bicarbonato es indispensable para corregir el tercer factor de la "tríada letal" (17,20). La administración de bicarbonato en estados de hipoperfusión mejora el pH plasmático pero paradójicamente aumenta la acidosis intracelular. Para evitar esa grave complicación que lleva a disfunción multiorgánica se debe reestablecer la hemodinamia con inotrópicos y vasoconstrictores para que el CO₂ producido en las células pueda ser llevado por el torrente circulatorio hasta los pulmones donde será eliminado. La segunda maniobra asociada a la

administración de bicarbonato es el aumento de la ventilación para facilitar la eliminación del CO₂ producido al unirse el bicarbonato con los hidrogeniones.

CONCLUSIONES

La particularidad de esta historia clínica es que nos encontramos frente a dos situaciones sucesivas de sangrado masivo intraoperatorio en una misma paciente. La habilidad para reconocer las diferencias fisiopatológicas que se producen en la coagulación y el metabolismo cuando hay un control del daño tisular y cuando no lo hay son fundamentales. Ello nos permitió actuar de forma conservadora en la primera etapa del sangrado y agresiva en la segunda etapa. El reconocimiento de la situación clínica de emergencia, la cooperación interdisciplinaria y la realización de una pausa quirúrgica para reestablecer la homeostasis del medio interno y la hemodinamia previo a concluir la histerectomía fueron fundamentales para el desenlace favorable de esta crisis. La hemorragia en obstetricia es dramática, poco frecuente y en general inesperada. Es necesario prever estrategias de trabajo para minimizar el riesgo del binomio madre-hijo durante estas situaciones.

REFERENCIAS

- (1) Harde M, Dave S, Wagh S, Gujjar P, Bhadade R, Bapat A. Prospective evaluation of maternal morbidity and mortality in post-cesarean section patients admitted to postanesthesia intensive care unit. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30(4):508-13.
- (2) Saad A, Costantine MM. Obstetric hemorrhage: recent advances. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57(4):791-6.
- (3) Parant O, Guerby P, Bayoumeu F. Obstetric and anesthetic specificities in the management of a postpartum hemorrhage (PPH) associated with cesarean section. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014; 43(10):1104-22.
- (4) Irita K, Inada E, Yoshimura H, Warabi K, Tsuzaki K, Inaba S, et al. Present status of preparatory measures for massive hemorrhage and emergency blood transfusion in regional hospitals with an accredited department of anesthesiology in 2006. *Masui* 2009; 58(1):109-23.

- (5) Irita K, Yoshimura H, Sakaguchi Y, Takamatsu C, Tokuda K. Risk and crisis management by anesthesiologists regarding 'Guidelines for Actions Against Intraoperative Critical Hemorrhage' published by the Japanese Society of Anesthesiologists and the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy. *Masui* 2008; 57(9):1109-16.
- (6) Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. *Minerva Anestesiol* 2007; 73(7-8):401-15.
- (7) Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005; 95(2):130-9.
- (8) Greenwood LH, Glickman MG, Schwartz PE, Morse SS, Denny DF. Obstetric and nonmalignant gynecologic bleeding: treatment with angiographic embolization. *Radiology* 1987; 164(1):155-9.
- (9) Santoso JT, Saunders BA, Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(12):827-37.
- (10) McCarthy GC, Allen TK, Habib AS. Pulmonary embolism after administration of recombinant activated Factor VII for major obstetric hemorrhage. *J Clin Anesth* 2012; 24(6):508-9.
- (11) Snegovskikh D, Clebone A, Norwitz E. Anesthetic management of patients with placenta accreta and resuscitation strategies for associated massive hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24(3):274-81.
- (12) Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(1):143-8.
- (13) Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89(3):123-7.
- (14) Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, Salim A, Demetriades D, Brown C, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009; 66(3):693-7.
- (15) Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009; 197(5):565-70; discussion 70.
- (16) Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 1971; 174(5):794-801.
- (17) Maani CV, DeSocio PA, Holcomb JB. Coagulopathy in trauma patients: what are the main influence factors? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(2):255-60.
- (18) Spinella PC. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Crit Care Med* 2008; 36(7 Suppl):S340-5.
- (19) Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, MacLeod JB, Hillyer CD. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg* 2009; 108(6):1760-8.
- (20) Eddy VA, Morris JA, Jr., Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am* 2000; 80(3):845-54.
- (21) Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008; 65(5):986-93.
- (22) Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62(1):112-9.
- (23) Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Beekley AC, Holcomb JB. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 2009; 66(4 Suppl):S69-76.
- (24) Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risks associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev* 2003; 17(2):120-62.

(25) Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG* 2014; 121(1):62-70; discussion 70-1.

(26) Johansson PI. The blood bank: from provider to partner in treatment of massively bleeding patients. *Transfusion* 2007; 47(2 Suppl):176S-81S; discussion 82S-83S.

(27) Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62(15):2193-211.

(28) Hasankhani H, Mohammadi E, Moazzami F, Mokhtari M, Naghgizadh M. The effects of intravenous fluids temperature on perioperative hemodynamic situation, post-operative shivering, and recovery in orthopaedic surgery. *Can Oper Room Nurs J* 2007; 25(1):20-4, 26-7.

(29) Zhao J, Luo AL, Xu L, Huang YG. Forced-air warming and fluid warming minimize core hypothermia during abdominal surgery. *Chin Med Sci J* 2005; 20(4):261-4.

(30) Moon PF, Kramer GC. Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med* 1995; 23(2):323-31.

(31) Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; 139(5):552-63.

(32) Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(2):267-74.

(33) Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anaesth* 2006; 53(6 Suppl):S21-9.



Dos tesis médicas por uruguayos sobre el cólera y la Guerra del Paraguay

Su transmisión al territorio del Uruguay

Dr. Augusto Soiza Larrosa

Médico. Ex Presidente y Miembro de Honor de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina (Uruguay)

RESUMEN

El cólera es una enfermedad infecto-contagiosa intestinal aguda, provocada por varias cepas de la bacteria *Vibrio cholerae*. Provoca una diarrea secretoria caracterizada por deposiciones semejantes al agua de arroz, con un marcado olor a pescado, una elevada pérdida de sodio, bicarbonato y potasio, que lleva en su forma grave al desequilibrio iónico, deshidratación, inestabilidad ácido-base e hipovolemia mortal.

La enfermedad ha recibido varios nombres durante la historia tales como "enfermedad azul", "enfermedad negra", "fiebre algida grave", "pasión colérica", "diarrea colérica", "*chólera morbus*", "*chólera gravis*" y, simplemente, *cólera*.

PALABRAS CLAVE: Historia de la Medicina; Cólera.

ABSTRACT

Cholera is an acute infecto-contagious intestinal disease, caused by several strains of the *Vibrio cholerae* bacteria. It causes a secretory diarrhea characterized by stools similar to rice water, with a strong fish smell, a high loss of sodium, bicarbonate and potassium, which leads, in its severe form, to ionic imbalance, dehydration, acid-base instability and fatal hypovolemia.

The disease has received several names throughout history such as "blue disease", "black disease", "severe algid fever", "pasión colérica" (archaic Spanish term for cholera disease), "cholera diarrhea", "cholera morbus", "cholera gravis" and, simply, cholera.

KEY WORDS: Medicine History; Cholera.

A lo largo del siglo XIX, el cólera se propagó por el mundo desde su **reservorio original en el delta del río Ganges**, en la India. Seis pandemias en sucesión mataron a millones de personas en todos los continentes. La última pandemia (séptima) comenzó en el sur de Asia en 1961, llegó a África en 1971 y América en 1991. En la actualidad, el cólera es endémico en muchos países.

En 1993, escribimos sobre esta enfermedad "*En época muy reciente el cólera, originario del delta del río Ganges, en Bengala, enfermedad conocida desde la antigüedad y descrita en textos hindúes, ha vuelto a asolar el continente americano, particularmente su región sur y dentro de ella las áreas de mayor marginalidad socioeconómica. Comenzando en los asentamiento más humildes del Perú vino propagándose lentamente a través de las rutas de comunicación a los países vecinos, invadiendo el área rioplatense*" (1).

En ese artículo hicimos referencia histórica al brote epidémico de Montevideo de 1868 (diciembre de 1867-mayo de 1868) relevado en su tesis doctoral de la Facultad de Medicina de Buenos Aires (publicada en 1868) por el estudiante Germán Segura. Y también tratada en su tesis (*Inaugural Essay*) por Enrique Estrázulas para acceder al grado de *Medical Doctor* de la Universidad de Pennsylvania el 13 de marzo de 1873.

Ambas tesis se ocuparon de la epidemia de cólera de 1868 en Montevideo, cuando aún la historia natural de la enfermedad era incompletamente conocida, atribuyendo su origen en los esteros paraguayos, precisamente donde se estaba desarrollando la llamada Guerra del Paraguay o de la Triple Alianza.

Esta secuela de la guerra del Paraguay, una enfermedad evadida del foco local que cobró muchas vidas fuera de sus fronteras, es – excepto la epidemia en sí – poco o nada conocida salvo para los interesados en la historia de la medicina. Y por ello hemos creído de interés volver sobre el tema en un foro sobre la Guerra de la Triple Alianza. Y digo volver, porque algo ya divulgamos en uno anterior, citando dos tesis médicas, en aquella oportunidad argentinas, por lo que esta presentación puede considerarse su complemento o su segunda parte (2).

Recibido: Julio 2017

Aceptado: Agosto 2017

Correspondencia: 21 de setiembre 2713 CP.11300, Montevideo, Uruguay Tel.: (+598)27101418

E-mail: asoiza@adinet.com.uy

Salud Militar 2017; 36(2):57-64

ESTADO DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO SOBRE EL CÓLERA EN LA ÉPOCA

La enfermedad, como se ha dicho conocida desde la antigüedad estuvo siempre asociada a las malas condiciones de higiene pública, hacinamiento y marginalidad social. Es una enfermedad transmisible que tiene un agente causal bacteriano (*Vibrio cholerae*, bacilo vírgula o "coma" por su forma bajo el microscopio), aislado poco antes de la guerra del Paraguay por el florentino Filippo Pacini (1812-1883). El 10 de diciembre de 1854 Filippo Pacini leyó en una sesión de la *Società Medico-Fisica di Firenze* su memoria *Observazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul cholera asiatico*. Sus conclusiones fueron: que la causa del cólera eran vibriones que encontró en grandísima cantidad en el líquido intestinal de tres de los cuatro casos de fallecidos de cólera cuyas muestras de sangre, vómitos, líquido intestinal, deyecciones y fragmentos de tejido del estómago, intestino delgado e intestino grueso estudió bajo el microscopio. Dedujo además que "la primera y principal condición patológica del cólera" es el desprendimiento parcial del epitelio superficial del intestino delgado, y que el cólera es una enfermedad contagiosa que se trasmite de individuo a individuo, de país a país y que viaja "por todo el mundo". La comunicación fue publicada en lengua materna en la *Gazzetta Medica Italiana*, una revista que por entonces debe haber tenido un bajo índice de distribución. Recién fue reconocido Pacini como el descubridor del *Vibrio cholerae* en 1965, 111 años después y a 82 años después de su muerte.



Figura 1. Lámina para microscopio con bacilos de cólera (Filippo Pacini, Florencia 1854, Wikipedia)

Hasta entonces el descubrimiento se había atribuido al bacteriólogo alemán Roberto Koch (1843-1910) quien vinculó la enfermedad llamada cólera con un bacilo al que dio el nombre de *bacilo komma* por su forma y que aisló del intestino de coléricos en Alejandría en 1883.

Todos estos avances en el conocimiento científico no fueron conocidos por los participantes de la guerra del Paraguay. El lejano territorio de América del Sur estaba muy lejos de los centros de divulgación médica. Aún en estos últimos, quedó en discusión infectológica: cómo llegaba la bacteria al humano. En la discusión tuvo un importante papel el médico uruguayo Federico Susviela Guarch (1851-1928), con su informe del año 1887 presentado en Alemania, sosteniendo la propagación hídrica del bacilo (3).

Hoy es claro para nosotros la cadena patogénica que, iniciada en la epidemia colérica asiática (riberas del río Ganges) llegó a Montevideo a fines de 1867 y primer tercio de 1868, **pasando por Paraguay**. Pero no lo era en modo alguno para los contemporáneos involucrados en la guerra.

El cólera endémico asiático, con esporádicos brotes epidémicos se transmitió a Europa tardíamente (primer tercio del siglo diecinueve) **por vía marítima y secundariamente terrestre**, llevado el bacilo por enfermos y portadores en barcos con pésimas condiciones de higiene, y atravesando fronteras sin vigilancia epidemiológica. Del Ganges a Arabia y Egipto, y de allí a Europa (primera gran epidemia europea 1831-32). La cabeza europea de la epidemia se afirmó en Génova y Nápoles, puertos de salida masiva de emigrantes a América. Los puertos atlánticos de Brasil y del Río de la Plata recibieron a los emigrantes y al bacilo que encontró condiciones favorables para instalarse, reproducirse y provocar brotes epidémicos. El cólera se transformó en enfermedad endémica en el Brasil, desde donde a través del tráfico fluvial con la Argentina (puerto de Corrientes) acrecentado por el comienzo de la guerra, se propagó por los contingentes militares, comerciantes y viajeros que pasaron al Paraguay (puerto de Itapirú). La enfermedad llegó así a ese país.

Las condiciones predisponentes para la difusión del cólera en Montevideo fueron el hacinamiento en los llamados “conventillos”, “inquilinatos” o “falansterios” de la Ciudad Vieja; la tardía e incompleta red de “caños maestros” (ley de 1856) con su desagüe en el río que bañaba las playas urbanas; la inexistencia de agua potable por cañería (hasta 1871) con el uso de agua potable de los depósitos subterráneos invadidos por filtraciones; la inexistencia de una “frontera epidemiológica” para los buques de ultramar (el lazareto de Isla de Flores es de 1869).

Los médicos de la época, carente de recursos de laboratorio hicieron el diagnóstico por la clínica: deyecciones serosas o con aspecto de cocimiento de arroz, vómitos, notable frialdad y coloración azulada (cianosis) de las extremidades, intensos calambres musculares, pulso radial débil o ausente, y supresión completa de la orina. El carácter epidémico de los síntomas ponía el sello de cólera morbus.

El primer brote de cólera conocido en Montevideo fue en 1855, propagado desde el Brasil, entrando por la ciudad uruguaya de Villa de Artigas (hoy Río Branco) desde la vecina Yaguarón, separada por el río homónimo. Duró escasamente 25 días, afectó a más de 100 personas con muy baja mortalidad (calculada en 15 víctimas fatales). El cólera propagado más de diez años después desde el Paraguay fue diferente, pues tuvo una elevada morbimortalidad y despertó el interés de dos médicos uruguayos para sus tesis doctorales.

Fueron los doctores Germán Segura y Enrique Estrázulas.

LA TESIS DOCTORAL DE GERMÁN SEGURA

Germán Segura Villademoros, cuyo primer nombre Anselmo no usó (Montevideo, 1839 – 1901) era de padre mendocino (Anselmo Segura) y madre uruguaya (Dorotea Villademoros). Siendo estudiante de medicina en Buenos Aires (como practicante de 5º año hizo la autopsia de un presunto muerto por cólera esporádico, en presencia del clínico José María Bosch), al estallar la guerra del Paraguay se enroló en el ejército argentino con el también uruguayo Juan Ángel Golfarini. Participó como “cirujano” (tal vez, ayudante de cirujano) del Cuerpo Médico Militar argentino. Pudo comprobar directamente en el teatro de operaciones como las tropas del ejército aliado eran diezmadadas por el cólera.

Curiosamente en su tesis nada dice de su experiencia militar, echando mano a los datos publicados por su compatriota Golfarini en la *Revista Médica* argentina. Sí es claro que estuvo presente en las epidemias de Buenos Aires. De retorno a la capital argentina asistió a la epidemia colérica desatada en esa ciudad en 1867. Acopió entonces importantes datos que volcó en su tesis doctoral “*Cólera Morbus Epidémico*” editada en Buenos Aires en 1868 (4). Tenía por entonces sólo 29 años; y por entonces Louis Pasteur estaba haciendo los ensayos de laboratorio que llevarían a su “teoría microbiana”. Germán Segura fue un pre-pasteuriano: “*es imposible en el estado actual de nuestros conocimientos llegar a la causa que produce las alteraciones patológicas*”.

En su tesis doctoral profundizó en los orígenes de la epidemia con investigaciones clínicas y autópsicas. Dedicó todo un capítulo a la anatomía patológica con observaciones recogidas en persona en el Lazareto argentino de Santa Rosa, a cargo del médico interno Eduardo Wilde.

La inicial epidemia montevideana de los primeros meses de 1867 (marzo, abril, mayo) no parece haber estado vinculada con la Guerra del Paraguay. Germán Segura recabó información de primera mano de los médicos de Montevideo (especial mención a Emilio García Wich y al homeópata Kristiano De Korth, éste último en el Asilo de Dementes) que le aseguraron haber sido provocada por tripulantes y pasajeros enfermos de un barco procedente de Génova, zarpado el 30 de setiembre de 1866, entonces atacada por cólera (identificado como “*la barca Sansovia*”). La mortalidad fue de 128 afectados en Montevideo.



Doctor Germán Segura,

Figura 2. Germán Segura (1839-1901)

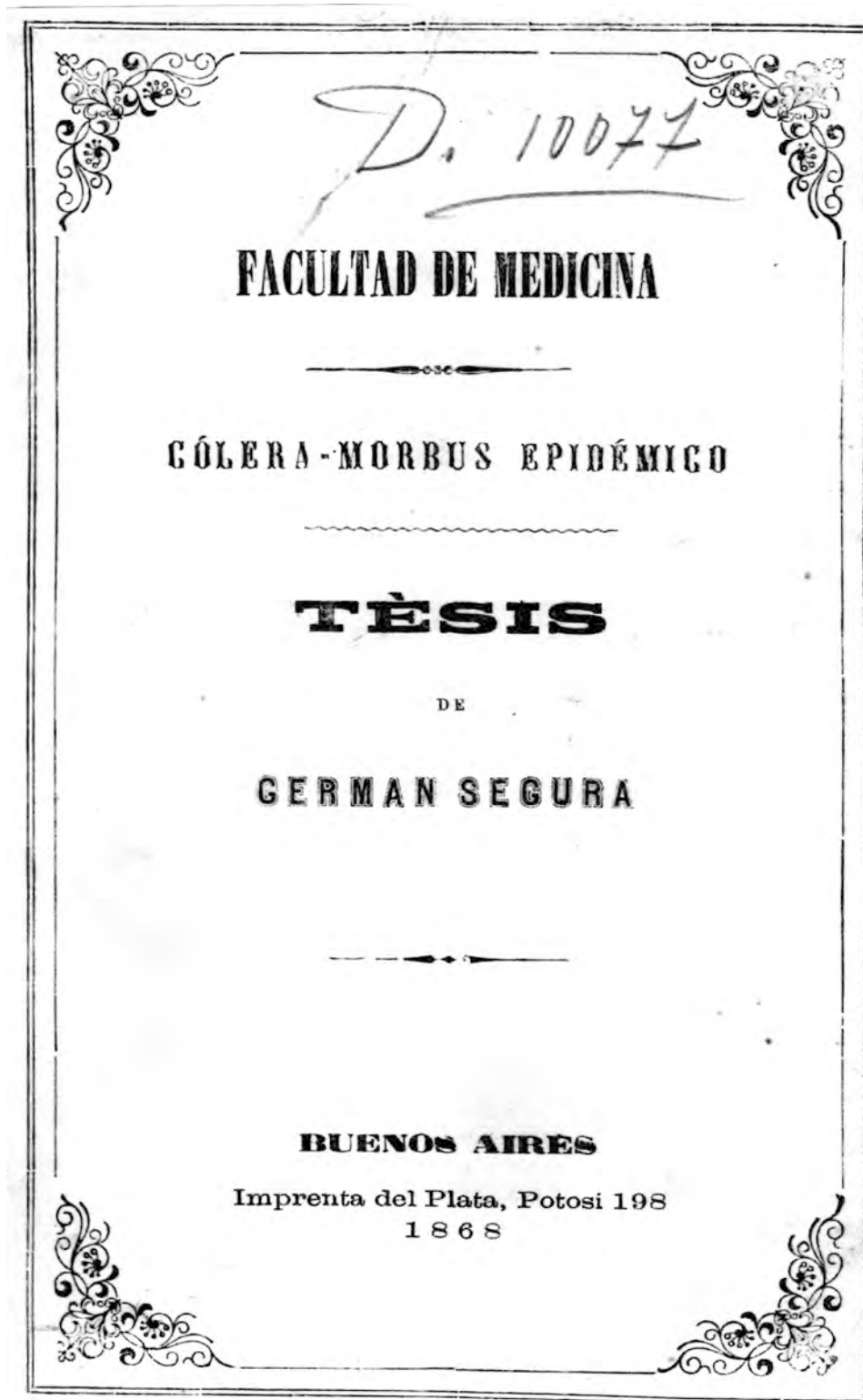


Figura 3. Tesis de Germán Segura, 1868 (portada, Bibliot. Univ. Buenos Aires)

En cambio, la segunda epidemia de fines de 1867-verano de 1868 fue atribuida por Segura **a la propagación de la enfermedad desde el Paraguay**. Ello coincide con la cronología del desarrollo del cólera en el ejército aliado pues los primeros casos en soldados del ejército argentino datan del 23 de setiembre, llegando a los 300 en octubre.

¿Qué explicación dio Germán Segura al cólera paraguayo? En abril de 1867, cuando la ciudad de Corrientes tenía enfermos de cólera, esta enfermedad azotó los campamentos en el Paraguay, **no por surgimiento espontáneo, sino por transmisión a través de portadores del microbio que arribaron al Paraguay desde los países ribereños del Río de la Plata** donde existía la enfermedad aportada por los inmigrantes italianos. Los portadores eran contingentes militares o proveedores de insumos que salían de Buenos Aires o Montevideo y llegaban al del puerto de Corrientes, foco endémico.

Sabemos hoy que el cólera no puede brotar espontáneamente, pues siendo enfermedad transmisible debe provenir de alguien colonizado por la bacteria (enfermo o portador) que a su vez lo transmite a otro. Es epidemiológicamente posible que la enfermedad, con períodos de crisis y acalmias haya comenzado en el Río de la Plata traído por los inmigrantes, pasado al Paraguay y de aquí retornado al Río de la Plata a través de contingentes militares desmovilizados contaminados por la bacteria, o directamente enfermos. Un verdadero “ping-pong”.

La evolución de la epidemia en el tiempo es compatible con la hipótesis de Germán Segura. En abril de 1867 había un foco de cólera en Corrientes. De abril a octubre hubo en el ejército aliado en el Paraguay 300 casos con 50% de mortalidad. A fines de noviembre de 1867 volvió el cólera a Buenos Aires con extensión a las provincias. A comienzos de diciembre atacó Montevideo, tal vez propagado por pasajeros de buques procedentes de la vecina orilla no cuarentenados. De la zona urbana de la Ciudad Vieja se propagó a los arrabales e invadió algunas zonas del interior del país, incluyendo ciudades tan distantes como Mercedes y Paysandú, cuyo importante puerto fue cerrado.

La epidemia montevideana fue atroz. El Uruguay era un país escasamente poblado. El censo de 1860 registró

221.248 habitantes (65,18 % nativos y 34,82 % extranjeros). Montevideo tenía la densidad poblacional más alta: 57.861 almas (52% nativos y 48% extranjeros). Estas cifras fueron registradas para la Exposición Universal de Viena de 1873, recogidas por el estadígrafo Adolfo Vaillant a pedido de la *Asociación Rural del Uruguay* y publicadas en libro en ese mismo año (5). Según estimación de Germán Segura, entre diciembre de 1867 y marzo de 1868, hubo **2952 víctimas mortales**. Para el estadígrafo Adolfo Vaillant, basado en los cuadros de mortalidad levantados por la Municipalidad, habrían muerto en Montevideo en 1868 por cólera en el área urbana, incluyendo Cordón y Aguada **1405 personas**, y **542** en el área rural, entendiéndose por tal Villas de La Unión y del Cerro, y distritos del Reducto y del Paso del Molino.

La mortalidad por cólera debe aceptarse como muy elevada: en 5 años (1865-69) murieron por todas las causas en el área urbana 15.263 personas; en **1868 y sólo por cólera murieron 1.405 afectados**, es decir casi el 10%. Y en el área rural, en los 5 años murieron 2.815 personas, y de ellas **542 por cólera en 1868**, casi el 20%. Aun así las estadísticas vitales deben tomarse con precaución para esa época (pese a que desde 1847 existía la *Oficina Estadística del Estado*). En años siguientes se dispondrá de información para formar mejores estadísticas en un plan general de modernización del país: *nomenclatura de enfermedades y causas de muerte* (1874), *denuncia obligatoria de enfermedades sospechosas a la Oficina de Salubridad* (1879), y *un reglamento para la certificación de las defunciones* (1889).

La tesis doctoral de Germán Segura recogió todo lo que en su época se sabía de la enfermedad, con las limitaciones propias de los países alejados de los centros del saber científico. Pero es particularmente valiosa por la cadena epidemiológica que describió por su experiencia en pleno foco epidémico.

Radicado en Uruguay fue designado cirujano mayor de su ejército en 1869, gobierno de Lorenzo Batlle, casi al final de la guerra. Fue médico del Hospital de Caridad, una de cuyas dependencias lleva su nombre, en reconocimiento de sus importantes servicios y de los generosos legados —era parece hombre de fortuna— que a su muerte fue favorecida la asistencia pública.



Figura 4. Enrique Mario Estrázulas (1848-1905)

LA TESIS DOCTORAL DE ENRIQUE ESTRÁZULAS

Enrique Estrázulas, uruguayo (1848-1905) también se sirvió de la epidemia colérica de 1867-1868 para su tesis doctoral (6). Esta fue exhumada por vez primera en breve artículo periodístico por el médico pediatra uruguayo Carlos Bauzá Araújo (7). Y reproducida en facsímil in totum por el doctor Fernando Mañé Garzón (8).

Estrázulas estudió medicina en la Universidad de Pennsylvania, Philadelphia (matriculado en 1869) y recibió allí su título de Doctor en Medicina y Cirugía en 1873 luego de aprobada su tesis sobre el cólera epidémico en Sudamérica. Durante un año se desempeñó como médico residente del Children's Hospital.

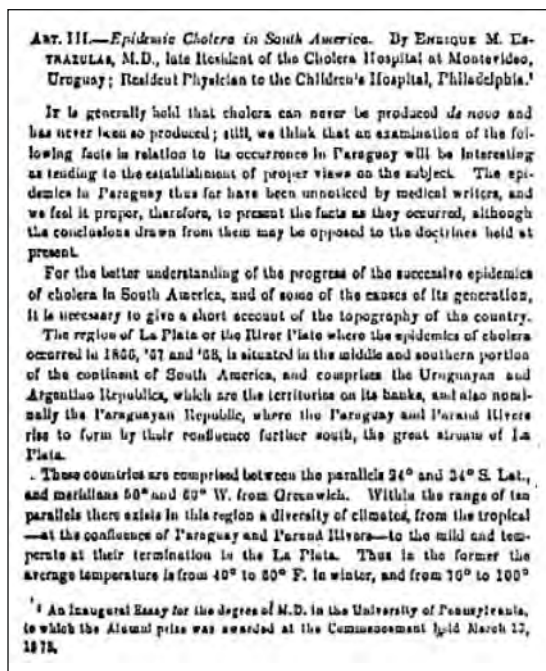


Figura 5. Tesis de Enrique M. Estrázulas, 1873 (página inicial, F. Mañé Garzón)

We think we have, however, presented the most important facts in connection with these epidemics, and from them we may draw the following conclusions:—

1st. Cholera was unknown in Paraguay and La Plata previous to 1866.

STUBBS, On the Prognosis of Syphilis. [July

- 2d. Before the armies were stationed at Estero Bellaco, no case had occurred, and after the removal of the troops the disease totally disappeared.
- 3d. No vessels from infected ports arrived at La Plata or Paraguay previous to 1866.
- 4th. If cholera had been imported from abroad, the cities at La Plata ought to have been the first attacked.
- 5th. Troops coming from Brazil could not have brought the disease with them, as it did not exist at any Brazilian port or city at the time.
- 6th. Cholera appeared first in Paraguay, and following the course of the rivers infected in its downward march all the cities at its banks.
- 7th. The disappearance of the successive epidemics followed an inverse route to that of its invasion.
- 8th. The Paraguayan army, where the disease first appeared, was secluded from the rest of the world and completely blockaded by land and water.
- 9th. The disease remained endemic for three years in Paraguay.
- 10th. The combination of causes at Estero Bellaco resembled those presented in India.
- 11th. The combination of causes in India has never been reproduced, except in Paraguay.

Figura 6. Tesis de Enrique M. Estrázulas, 1873 (conclusiones)

La tesis de Estrázulas, también por fuera de la teoría pasteuriana, planteó una hipótesis original sobre el origen de la epidemia que asoló Paraguay, Argentina y Uruguay entre 1866 y 1868. **Tuvo presente que durante esos años se estaba procesando una guerra en la región: la guerra de la Triple Alianza contra el Paraguay, 1865-1869.** Tomó nota de que antes de la guerra no existía el cólera en el Paraguay y terminada la contienda el cólera se extinguió. Y a partir de esta comprobación elaboró su hipótesis: **el cólera nació en territorio paraguayo** y fue desde allí que se propagó a la Argentina y Uruguay.

Es evidente que Estrázulas no conoció la tesis de Germán Segura de 1868, para quien las epidemias rioplatenses (y su extensión al Paraguay) habían provenido de inmigrantes europeos desembarcados en puertos locales, lo que echaba por tierra un origen espontáneo en tierra paraguaya. En la época de la edición de la tesis de Segura, Estrázulas ni siquiera era estudiante de medicina. El origen microbiano y la transmisión de las enfermedades por tal etiología no era conocida o no estaba difundida en esa época. La **teoría microbiana** de las enfermedades fue un descubrimiento científico realizado en la segunda mitad del siglo XIX (1860 y 1864) por Louis Pasteur y que reemplazó anteriores explicaciones como la *teoría miasmática* o la *teoría de los humores*. Según Pasteur toda enfermedad infecciosa tiene su causa (etiología) en un germen con capacidad para propagarse entre las personas, no en su generación espontánea, además de ser el causante de procesos químicos como la descomposición y la fermentación. La enfermedad por gérmenes no proviene de adentro del cuerpo por desequilibrio de humores como se creía tradicionalmente. Así que Estrázulas planteó en su tesis una hipótesis etiológica de la epidemia, que si bien era errónea, no dejó de constituir un aporte original como tantos otros que en el camino de la medicina fueron desacreditados por nuevas investigaciones. Así se edificó la ciencia: con aciertos y con errores.

La tesis de Estrázulas planteó que el cólera había nacido en el Paraguay por las condiciones que allí se dieron en la época de la guerra. En suma: generación espontánea. Esas condiciones eran singularmente similares a las

existentes en las riberas del río Ganges, en la India donde el cólera era endémico: la calidad geológica del suelo poco absorbente (lagunas y bañados); la temperatura (atmósfera semi tropical); la higrometría (humedad permanente); la descomposición de la profusa vegetación, y el *hacinamiento humano*. Calculó que en territorio paraguayo, convivían durante la guerra 300.000 personas. Cuando todas estas condiciones se dieron juntas, el cólera surgió espontáneamente en el Paraguay. Y fue más concreto: nació en Estero Bellaco y afectó inicialmente a los paraguayos. En apoyo de su original hipótesis se preguntó: ¿si el territorio paraguayo estaba totalmente rodeado, de dónde podía provenir el cólera si no lo era de su propio suelo?. Podríamos contestarle con la tesis de Germán Segura, pero ya hemos dicho que Estrázulas, en sus estudios en Norteamérica, no llegó a conocerla. Tampoco sabemos si ya en Montevideo accedió luego a ella. Nacida la enfermedad epidémica en suelo paraguayo naturalmente se extendió a Buenos Aires y Montevideo en 1866, 1867 y 1868.

La tesis de Estrázulas fue considerada importante en su época para sus profesores norteamericanos. Sin duda fue una contribución al conocimiento de una enfermedad de caprichosa aparición. Fue publicada y recibió el *Alumni Prize 1872-1873*, de la Universidad de Pennsylvania, un premio otorgado por los alumnos de la misma "*in consideration of the superior merit of this Essay for graduation*".

Enrique Estrázulas fue destacado médico, que retornó su país, cirujano (el primero en operar niños en nuestro medio y el primero en abrir el abdomen), con formación inédita (norteamericana), impulsor de Luis Morquio, diplomático y pintor de no escaso mérito.

En suma: dos tesis médicas de uruguayos, separadas en el tiempo, que versaron sobre la misma enfermedad y consideraron privilegiadamente, en su epidemiología, la guerra que se estaba desarrollando en el Paraguay.

REFERENCIAS

- 1) Soiza Larrosa A, Historia del cólera morbo epidémico en el Uruguay (1855-1895)". Rev Dir Nac San FF. AA. 1993; 16(3):77-84.

(2) Soiza Larrosa A. La Guerra de la Triple Alianza y el destino del soldado. Mueres en la guerra o mueres por la enfermedad. *Salud Mil* 2014; 33(1):53-64.

(3) Mañé Garzón F, Ayestarán A. Federico Susviela Guarch (1851-1928), discípulo de Virchow, primer patólogo uruguayo. *Ses Soc Urug Hist Med*, Montevideo 1980; III, págs. 3-4, 1987.

(4) Segura G. Facultad de Medicina. Cólera-Morbus Epidémico. Tesis Doctoral de Germán Segura. Buenos Aires, Imprenta del Plata, Potosí 198, 1868; 87 + 2 págs.

(5) Vaillant A. La República Oriental del Uruguay en la Exposición [sic] de Viena. Montevideo : La Tribuna, 1873, 11-15.

(6) Estrázulas EM. Epidemic Chólera in South America, by Enrique M. Estrázulas, M.D., late Resident of the Cholera Hospital (sic) at Montevideo, Uruguay; Resident Physician to the Children's Hospital, Philadelphia, Am. J. Med. Sci, Philadelphia, New Series 1873; LXVI, art. III.

(7) Bauzá Araújo C. La desconocida tesis sobre cólera del Dr. Enrique M. Estrázulas. Suplemento Dominical del periódico "El Día, Montevideo, edición del 10 de noviembre de 1974.

(8) Mañé Garzón F. El Dr. Enrique M. Estrázulas (1848-1905). Médico, pintor y amigo de José Martí. *Ses Soc Urug Hist Med*, Montevideo, 1986; II (1980), págs. 163-174.

✦ Inauguración del área de TELESALUD

La Unión Internacional de Telecomunicaciones y la Organización Mundial de la Salud, definen la telemedicina como: “El suministro de servicios de atención sanitaria, en los que la distancia constituye un factor crítico, por profesionales que apelan a las tecnologías de la información y comunicación con el objeto de intercambiar datos para hacer diagnósticos, preconizar tratamientos, prevenir enfermedades, así como para la formación permanente de profesionales de atención de salud y en actividades de investigación y de evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven”...

Esta herramienta permite al gestor y a las instituciones contar con un medio para el logro de los objetivos estratégicos en Salud, optimizando los recursos sanitarios, mediante la planificación y organización del sistema, evitando la fragmentación y apostando a su universalidad.

La Dirección Nacional de Sanidad en la BIBLIOTECA BIOMÉDICA ha inaugurado el área de TELESALUD, con lo que esta institución se convierte en uno de los primeros prestadores con el desarrollo del potencial de esta herramienta.



Educación y Capacitación con la última tecnología

May. (R) Luis Rivero
Analista Programador. Técnico en Estadísticas

Aprendizaje a distancia e-Learning, el uso de Videoconferencia o Plataformas educativas a distancia, para impartir educación y capacitación corporativa directamente en el lugar de trabajo, ha sido la aplicación más exitosa y de mayor crecimiento de la última década. Una formación virtual utilizando videoconferencia afirma los beneficios institucionales obtenidos con el uso; el incremento en la población que recibe los cursos, reducción en la demanda de salones de clase, reducción en los costos de operación.

Al instalar este tipo de servicio en nuestra Institución, comenzarán a producirse profundos cambios en la mentalidad y en las distintas disciplinas del conocimiento, los cuales serán ventajosos tanto para los Profesionales como para la Institución, al recibir un nivel muy alto de conocimientos en el primer caso, y al brindar un excelente servicio a sus beneficiarios, en el segundo.

La Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas en la BIBLIOTECA BIOMÉDICA, cuenta con dicha herramienta la cual dispone de recursos físicos, recursos electrónicos de última generación y personal capacitado para realizar el enlace entre aquellos profesionales que desean involucrarse con este tipo de aprendizaje, recibir, impartir o compartir conocimientos con otros colegas o Instituciones.

La tecnología nos demanda permanentemente cambios, que se producen exponencialmente en las tecnologías de la información y comunicación, y dichos recursos están disponibles en cualquier dispositivo electrónico: Laptops, Notebooks, Tablet, Ultrabooks y Smartphone a través de ellos podemos acceder a este tipo de herramientas, para lograr el aprendizaje a distancia con todos los beneficios que acarrea para el Estudiante, el Docente y la Institución.

Normas de Publicación

La Revista Salud Militar es la publicación científica oficial de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Publica trabajos originales e inéditos referentes a temas en el ámbito de las ciencias médicas, dirigida a todos los profesionales de la salud, los manuscritos recibidos son evaluados Ad Portas por un técnico en estructura de trabajos científicos, seguido por el Editor y Comité Editorial, luego son sometidos a revisión por pares, asesores expertos (árbitros) nacionales e internacionales para su opinión y juicio, con régimen de arbitraje DOBLE CIEGO.

La Revista se adhiere a: "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas" (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, 5th ed. N Engl J Med 1997; 336(4): 309-15) elaborado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas o "Grupo de Vancouver" complementado con la Declaración Anexa del Comité cuya versión en castellano reproducida con autorización expresa de: Rev Panam Salud Pública 1998; 3(3): 188-96 y 1998; 3(4): 257-61.

Proceso de admisión

El manuscrito enviado para publicación será examinado en primera instancia por un evaluador Ad portas, luego el Editor y Comité Editorial, quien valorará si el contenido cumple con los alcances y objetivos de la revista. De ser tenido en cuenta, será sometido a arbitraje, en general por dos expertos designados por el Comité, si hay discrepancia el comité editorial realizará una tercera evaluación (también de forma anónima). Recibida la opinión de los expertos, será evaluado nuevamente por el Editor, de donde puede resultar:

- la aceptación del manuscrito sin modificaciones
- la no aceptación, los motivos de la no aceptación serán notificados a los autores.
- la no aceptación potencial, condicionada a la revisión del manuscrito por los autores, teniendo en cuenta las sugerencias de modificaciones y el envío de la versión corregida para su nueva evaluación.

Asimismo en el proceso de publicación, los manuscritos podrán ser modificados por la redacción de la Revista. En todos los casos, las decisiones serán comunicadas sin demora a los autores. El proceso de evaluación de un manuscrito que incluya una necesaria revisión, estará acotado a los tiempos establecidos por el comité. Si el autor no cumple con los plazos solicitados por la Revista Salud Militar su trabajo será retirado, o podrá ser considerado como artículo nuevo y ser sometido otra vez a un arbitraje completo.

Los editores se reservan la propiedad intelectual, de forma que

cuentan con la base legal necesaria, actuando en su propio interés y en el de todos los autores cuyos trabajos figuran en sus revistas, para impedir la "autorización no autorizada" de los trabajos publicados. De esta manera, la Revista y los autores están protegidos contra el plagio, la utilización inadecuada de los datos publicados, su reimpresión no autorizada y de otros posibles usos indebidos. El autor no recibirá regalías ni ninguna otra compensación en efectivo por esta cesión de derechos, el autor indicará también en carta enviada (vía e-mail), la aceptación de las condiciones de publicación, luego que su trabajo ha sido aceptado definitivamente para su publicación, aceptando los cambios introducidos por el Comité Editorial, si los hubiera. La ética científica y el derecho de la propiedad intelectual significan que no se pueden publicar nuevamente partes sustanciales del texto, figuras y cuadros, a menos que se haya obtenido autorización del propietario de los derechos de autor.

Requisitos de orden general

Es imprescindible que la presentación del trabajo se haga de acuerdo a las normas que a continuación se detallan. De lo contrario, ello podrá ser motivo de su no aceptación o retraso.

Las opiniones o declaraciones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad además ceden a la Revista los derechos de reproducción de los textos admitidos.

El envío de un original supone el compromiso por parte del autor de no someterlo simultáneamente a la consideración de otras publicaciones periódicas.

Información para los autores:

ENVIO

El artículo se remitirá en sobre cerrado o por e-mail:

Revista Salud Militar. D.N.S.FF.AA.

8 de octubre 3050 C.P. 11600

Montevideo - Uruguay

e-mail: revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

CARTA DE PRESENTACIÓN

Se acompañará de una carta de presentación, firmada por el autor principal, en la que se especifique:

- título del trabajo y autores;
- ubicación sugerida, dentro de las secciones que comprende la Revista;
- declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito;
- declaración de que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicado anteriormente (en su defecto, deberá ser comunicado en carta al Editor, para su consideración);
- decla-

ración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisión de 1996); f) Nombre, dirección y teléfono, correo electrónico o fax del autor encargado de la correspondencia con la Revista, a los fines de comunicación en la marcha del proceso; g) declaración de conflicto de intereses.

SECCIONES

La Revista de la D.N.S.F.F.AA. (Revista Salud Militar) consta de las siguientes secciones:

1. Editorial
2. Homenaje
3. Artículos originales
4. Casos Clínicos
5. Revisiones
6. Misiones de Paz
7. Historia de la Medicina
8. Jurisprudencia médica
9. Póster e Información
10. Cartas al Editor

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ARTÍCULOS

Los trabajos **DEBEN SER ORIGINALES E INÉDITOS**.

Los artículos serán redactados en español, en lenguaje claro y conciso.

Se presentarán en hojas formato A4 o carta, a doble espacio, preferentemente en lenguaje Word o similar, letra cuerpo 12, con márgenes de 2.5 cm, incluyendo figuras y tablas, todo con original, una copia y soporte electrónico.

Los artículos originales deben tener no más de 15 páginas de texto, no más de 10 tablas, no más de 6 figuras y no más de 40 citas bibliográficas. Cuando hay tablas y figuras deben entregarse los archivos de los mismos (Excel, TIF, JPG).

No obstante, si el Comité Editorial lo considera pertinente podrá aceptar trabajos de mayor extensión.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL DOCUMENTO

El documento se presentará con el siguiente orden:

Primera página

Título del artículo - Redactado en forma concisa, pero informativa que no exceda las 10 palabras. Deberá ser representativo del contenido del trabajo.

Subtítulos si corresponde.

Nombre completo de cada uno de los autores, incluyendo su profesión, con la mención del más alto grado académico y cargos docentes o científicos que ocupen y su afiliación

institucional.

Nombre completo del Centro en que se ha realizado el trabajo y dirección completa del mismo.

Dirección para la correspondencia y otras especificaciones cuando se considere necesario, incluyendo la dirección de e-mail del autor principal.

Segunda página

Resumen

Se redactará un resumen con una extensión aproximada de 200 palabras en español.

Se caracterizará por:

- Redactar en términos concretos los puntos esenciales del artículo. El mismo debe exponer el objetivo de la investigación, el diseño del estudio, los procedimientos básicos (selección de individuos, métodos de observación y de análisis), las mediciones, los resultados y conclusiones principales.
- Su orden seguirá el esquema general del artículo.
- No incluirá material o datos no citados en el texto.
- Debe resaltar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Palabras clave

Se indicarán 3 a 10 palabras representativas del contenido del artículo con el fin de facilitar su indexación e inclusión en bases de datos biomédicas nacionales e internacionales, de acuerdo con el DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud) disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

Siguientes páginas

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, cuando esto sea imprescindible se señalará mediante símbolos en el texto y su consecutiva identificación al pie de página.

- **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, Figuras y Fotografías

Se incluirán tablas ordenadas y numeradas correlativamente, se encabezará con un título descriptivo de su contenido. Nota a pie de páginas debe aparecer debajo del cuerpo completo de la tabla. Las tablas deben estar indicadas en el texto por su número, deben ser enviadas en Microsoft Word o Excel.

La tabla debe ser fácil de leer e interpretar sin tener que consultar el texto (auto explicativa). Los encabezamientos de datos numéricos deben incluir la unidad de medida utilizada.

Los mismos criterios se tendrán en cuenta para los cuadros, gráficos o figuras (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 figuras deben ser en Microsoft Word, y no contener vínculos al documento principal o a otros archivos.

Las fotografías serán en color o en blanco y negro de alta resolución en un formato no mayor a 20 x 25 cm.

También se aceptan fotografías o imágenes digitales en formato GIF, JPG y TIF. Se solicita especial cuidado en mantener un máximo de definición en las fotografías a incluir.

Por último, se incluirán las gráficas y las fotografías presentadas dentro de un sobre o, preferentemente, incorporadas de manera digital al artículo original.

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.

Casos clínicos: Se sobreentiende que deben presentar los hechos del caso clínico. La discusión y la bibliografía serán breves y concisas. No deben figurar más de seis autores.

La extensión del texto no superará las seis páginas. No se incluirá más de seis figuras o tablas.

Revisiones: Resumen e introducción, exposición del tema (acorde al formato general) y bibliografía, extensión máxima del texto será de 20 páginas, la bibliografía no será superior a las 100 citas, opcionalmente el trabajo podrá incluir tablas y figuras breves.

Misiones de Paz: Experiencias sobre situaciones médicas vinculadas a las misiones operativas de paz. La extensión máxima será de 10 páginas, se admitirán 4 figuras y 2 tablas y la bibliografía no será superior a 10 citas si corresponde.

Historia de la medicina: La extensión máxima será de 20 páginas, se admitirán 4 figuras y 2 tablas y la bibliografía no será superior a 30 citas.

Jurisprudencia médica: La extensión máxima será de 10 páginas, se admitirá una figura y una tabla y la bibliografía no será superior a 20 citas.

Póster e información: La extensión máxima será de dos páginas, se admitirá una figura y una tabla y la bibliografía no será superior a 5 citas.

Cartas al Editor: La extensión máxima será de 2 páginas, se admitirá una figura y una tabla y la bibliografía no será superior a 10 citas.

Bibliografía: Las citas bibliográficas son obligatorias. Sólo deben aparecer las citas bibliográficas utilizadas para el artículo y citadas dentro del texto. Se entiende que sólo están referenciadas aquellas que son pertinentes y adecuadas al trabajo y actualizadas a la fecha en que se envía el trabajo.

Las citas bibliográficas deben ser actuales y sólo en trabajos históricos se permite sobrepasar el margen razonable para perder la actualidad y considerarse antiguas. Las referencias bibliográficas deberán estar escritas en la lengua original de publicación.

Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa, en el texto constará siempre la numeración de la cita.

La no inclusión de citas bibliográficas sobre el mismo tema de los propios autores será considerado como un intento de reproducir total o parcialmente el artículo, lo que constituye una falta de ética por artículo "similar" o "redundante".

Para citar los diferentes materiales bibliográficos se deben emplear los estilos dados como ejemplos más adelante, los cuales están basados en el formato de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que usa el Index Medicus y en las Normas de Vancouver. Se debe abreviar los títulos de las revistas de conformidad con el estilo publicado en dicho Index, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

No pueden emplearse como citas "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los trabajos aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como "en prensa", especificando el nombre de la revista seguido por la expresión "en prensa" entre paréntesis.

Holmes AK, Maisonet M, Rubin C, Kieszak S, Barr DB, Calafat AM, et al. (En prensa). Un estudio piloto de la exposición a los compuestos disruptores endocrinos en las mujeres embarazadas y los niños del Reino Unido. *Int J Child Adolesc Salud*.

Existen algunas abreviaciones que son uniformes:

- La palabra "Journal" se abrevia siempre "J"
- Las terminaciones "ología" se abrevian terminando en la "I", por ejemplo: "Endocrinología" = "Endocrinol"
- La palabra "Revista" siempre se abrevia "Rev".
- La palabra "Clínicas" se abrevia "Clin".
- La palabra "Americana" o "The American" se abrevia "Am".

Una excepción importante es que los títulos de una sola palabra no deben abreviarse nunca, ejemplo:

Samuel JM, Kelberman D, Smith AJ, Humphries SE, Woo P. Identification of a novel regulatory region in the interleukin-6 gene promoter. *Cytokine* 2008; 42 (2): 256–264

Artículo estándar:

Elementos esenciales: Autor o autores del artículo. Título del mismo.

Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen, número: páginas.

Cuando se mencionen los autores si se trata de un trabajo realizado hasta por seis (6) se mencionará a todos, y si fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la expresión *et al*.

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Eduardo F. Mysler, da Silva N, Alecock E, et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab

Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(10): 2968-2980.

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:

Cáncer en Sud Africa (editorial). *SAfr Med J* 1994; 84:15.

Suplemento de un Volumen:

Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 402 Supl 1: 275-82.

Suplemento de un Número:

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(4 Supl 2): S31-7.

Parte de un Volumen:

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non insulin dependent diabetes. Mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

Parte de un Número:

Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 (2 Pt 1):257-60.

Número sin Volumen:

Avances en terapéutica antirretroviral. *Farmacéuticos* 2012; (380):50-9.

Sin número ni volumen:

Danoek K. Skiing in and through the history of medicine. *Nord Medicinhist Arsb* 1982:86-100.

Paginación en números romanos:

Fisher GA, Sikie BL. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9(2): xi-xii.

Indicación del tipo de artículo según corresponda:

Castillo Garzón MJ. Comunicación: medicina del pasado, del presente y del futuro [editorial]. *Rev Clin Esp* 2004; 204(4): 181-4.

Rivas Otero B de, Solano MC, López L. Fiebre de origen desconocido y disección aórtica. [carta]. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 507-8.

Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de edición (ciudad): editorial, año; páginas.

Autor(es) personal(es):

Rouviere H, Delmas A. Anatomía Humana, descriptiva, topográfica y funcional. v. 1 Cabeza y cuello. 11a. ed. Barcelona: Elsevier; Masson, 2005. 653 p.

Editores, compiladores o directores como autores:

Verdadera 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 cardíaca congénita (Disertación). Pittsburg (PA): Univ. Pittsburg; 1995.

Tesis:

Gelobter M. Raza, clase, y la contaminación del aire exterior: la dinámica de la Discriminación Ambiental 1970-1990 [Tesis doctoral]. Berkeley, CA: University of California, Berkeley; 1993.

Material electrónico:

Cuando se citan los medios electrónicos, deben tenerse en cuenta cinco principios básicos: accesibilidad, propiedad intelectual, economía, estandarización y transparencia.

Artículos en formato electrónico:

Artículo de revista científica en internet: Elementos esenciales: Autor o autores del artículo. Título del mismo. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas, Dirección URL, fecha de la consulta.

Sousa E, Medeiros C, Hernández C, Celestino da Silva J. Miasis facial asociada a carcinoma espinocelular en estado terminal. Rev Cubana Estomatol (en línea) 2005; [citado 2013 Dic 09]; 42(3): (2 páginas en pantalla). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072005000300010&lng=es.

Monografía en Internet:

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [monografía en Internet]*. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [fecha de consulta]. Dirección electrónica.

Moraga Llop FA. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Dermatología Pediátrica. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003 [Consulta 09/12/2013]. Disponible en:

<http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/index.htm>

CD-ROM

Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año.

Best CH. Bases fisiológicas de la práctica médica [CD-ROM]. 13ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.

Sitio Web o Página principal de inicio de un sitio Web

Una página de inicio se define como la primera página de un sitio Web.

Autor/es. Título [sitio Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

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

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 Científico.