

SALUD MILITAR



Volumen 34 - N°1 - Junio 2015

Revista de Investigación Clínica y Biomédica

EDITORIAL

Prólogo.....pág.03

HOMENAJE

Coronel (Asimilado) Dr. Eduardo Blanco Acevedo.....pág.05

ARTÍCULOS ORIGINALES

Entendiendo la calidad por diseño en la producción de medicamentospág.12
Eq. Tte. 1° (QF) Gabriela Navarro

Evaluación de nanosistemas liposomales como agentes de
tratamiento y diagnóstico oncológicopág.19
*Nicole Lecot, Natalia Oddone, Marcelo Fernández,
Juan Benech, Juan P. Gambini, Pablo Cabral*

Terapia remineralizadora alternativa en la práctica odontológica.....pág.26
Dr. Oscar Cao Fernández

CASOS CLÍNICOS

Trombosis del seno cavernoso.....pág.38
Tte. 2°(M) Carolina Castrillon, Tte. 1°(M) Flavia Leizagoyen

REVISIONES

Linfoma no-Hodgkin: empleo de emisores gamma para su diagnósticopág.46
Ximena Camacho, Agustina Bancheo, Eloisa Riva, Paola Audicio, Pablo Cabral

Remoción químico-mecánica de caries.....pág.58
Dr. Oscar Cao Fernández

HISTORIA DE LA MEDICINA

Centenario de la Primera Guerra Mundial
1914 - 2014 (Primera Parte: la Guerra 1914 - 1918).....pág.72
Dr. Augusto Soiza Larrosa

POSTER E INFORMACIÓN

Impacto de una tarea de promoción-difusión en la Policlínica de
Psicogerontología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.....pág.85
Lic. David M. Karp

Sexualidad y Hematología ¿se toma en cuenta en la consulta
Hematológica la función sexual del paciente?.....pág.89
Tte. 2°(N) Jennifer Bardecio; Mro. 1°(M) Yohanna Bardecio

Normas de publicaciónpág.95



DIRECTOR NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FF.AA.

General José ALCAIN BIGLIANTE

Sub Director Nacional de Sanidad de las FF.AA.

CORONEL (AV.) ROBERTO D. PEREIRA

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.

TENIENTE CORONEL (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

Coordinador gráfico y editorial
S/O/M (ADM) ADRIANA ARANCO

Bibliotecóloga - Corrector Bibliográfico
SGTO (TEC ESP) Lic. SILVIA CASAVIEJA

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

ISSN: 1510 - 8023
Título abreviado: salud mil.
Periodicidad: Semestral
Tiraje: 500 ejemplares
Distribución: Gratuita
Online: www.revistasaludmilitar.com.uy

GLENUR S.A. - Dep. Legal Nº360761 - Dec 218/996

Las opiniones o declaraciones expresadas por los autores en la Revista Salud Militar son de su exclusiva responsabilidad. Se autoriza la reproducción parcial o total de los artículos publicados indicando por escrito su procedencia.

Publicación sometida a arbitrajes nacionales y extranjeros.

Indexada en:



e-revist@s

www.revistasaludmilitar.com.uy

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.

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

Dr. WILLIAM PORCAL

Prof. Adjunto Química Orgánica, UDELAR.

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 Antipoliomélica 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
Integrante del Comité Hospitalario de Bioética Asistencial del H.C.FF.AA.

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. MARCELO SCARRONE

Odontólogo, Jefe del Servicio de Cirugía BMF del HCFFAA, Docente de Cirugía BMF III de la Facultad de Odontología y Docente Adjunto de la Carrera de Especialización en Cirugía y Traumatología BMF de la UDELAR
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Cirugía y Traumatología BMF.

Lic. Elena Oliva

Licenciada en Enfermería. Especialista en Hemato-oncología
Departamento de Investigación y Docencia de la DNSFFAA.

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 de Córdoba - Argentina)

CONTENTS

EDITORIAL

EDITORIAL.....pag.4

HOMAGE

CNEL. (ASIMILADO) DR. FERMÍN FERREIRA.....pag.5

ORIGINAL ARTICLES

REHABILITATION PROTOCOL FOR THE RECONSTRUCTION OF THE KNEE ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT.....pag.15
Tte.1°(M) Fabián Borges

MORBIMORTALITY OF OBSTETRIC PATIENTS WHO ARE ADMITTED IN THE INTENSIVE CARE UNIT.....pag.22
May (M) Anabela Fernández, Cap (M) Jorge Castelli, Natalia Hernández, María Ilundain

REVISIONS

ORAL BIPHOSPHONATES: CONSIDERATIONS IN THE DENTAL AREA.....pag.28
Tte.1°(O) Soledad Cabrera, Tte.1°(O) María José Rodríguez,
Tte.1°(O) María Fernanda Acevedo, Tte.1°(O) Gustavo Cabrera

EFFECT OF THE PELARGONIUM SIDOIDES EXTRACT IN DISORDERS OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND THE IMMUNE RESPONSEpag.38
Tte.1°(QF) Shirley Aquines, Tte.1°(QF) Tania Tassano

ZIKA VIRUS: A NEW FLAVIVIRUS EMERGES IN THE REGIONpag.47
May.(M) Lilián Porta

CLINICAL CASES

PROGRESSIVE OSSIFYING FIBRODYSPLASIA: A PROPOS OF A CASE.....pag.60
Tte.2°(M) Carla Pérez, Alf.(M) Mauricio Rodríguez, Alf.(M) María Eugenia Saráchaga

DE QUERVAIN'S THYROIDITIS: CERVICAL PAIN WITH ODYNOPHAGIA AND FEVER AS INITIAL PRESENTATION.....pag.65
Tte.1° (M) María Vázquez, Tte.1°(M) Ana Pintos,
Tte.1°(M) Rissel Suárez, Tte.1°(M) Marcelo Alvez

HISTORY OF MEDICINE

CENTENARY OF WORLD WAR I 1914 – 2014
Second Part: 1914 – 1918
URUGUAYAN DOCTORS IN THE FIRST WORLD WAR.....pag.70
Dr. Augusto Soiza Larrosa

POSTER AND INFORMATION

Publication Rules.....pag.81

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.revistasaludmilitar.com.uy

 revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

Prólogo

En un mundo donde el conocimiento cada día es más importante, contar con una publicación que aporte a nuestros profesionales información de los avances científicos y que a su vez permita la divulgación de los logros institucionales a la comunidad científica-técnica local e internacional, es de relevante importancia.

Al presente la Revista Salud Militar esta Indexada en el directorio y en el catálogo de publicaciones periódicas Latindex y en la Plataforma Open Access de Revistas Científicas Electrónicas Españolas y Lationo-americanas e-revist@s. A partir de este semestre también estará indexada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (IMBIOMED). Aunado a ello, nos es grato comunicar que, a partir del presente año nuestra publicación pasará a una periodicidad semestral. Lo antes dicho prestigia nuestra Institución y la posiciona ventajosamente de cara al futuro, para afrontar los nuevos desafíos a cumplir.

La Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas felicita a quienes hacen posible que nuestra revista siga este camino ascendente y se compromete a trabajar para cumplir con los objetivos de la publicación: promover la investigación, la actualización y la divulgación del conocimiento científico en las distintas áreas del conocimiento en la salud.

El Director Nacional de Sanidad de las FF.AA

General José E. ALCAIN

Foreword

In a world where knowledge is increasingly important, it is of outmost significance to have a publication that provides our professionals with information about scientific advances and, at the same time, allows for institutional achievements to reach the national and international scientific and technical community.

Currently, the Revista Salud Militar is indexed in the Latindex Directory and Catalogue of periodic publications and the Open Access Platform for Spanish and Latin American Scientific Electronic Journals, e-revist@s. From this semester, it shall also be indexed in the Mexican Index for Latin American Biomedical Journals (IMBIOMED). In addition, we are very pleased to announce that, from this year, our publication shall have a bi-annual frequency. All the above adds to our Institution's prestige and grants a leading position towards the future, in order to face new challenges ahead.

The Armed Forces National Health Direction congratulates those who make it possible for our journal to maintain this ascending path and shall work in order to fulfill the objectives of this publication: to promote investigation, report and update scientific information on the different areas of our knowledge on health.

The Armed Forces National Health Director
General José E. ALCAIN



Cnel. (Asimilado) Dr. Eduardo Blanco Acevedo

14 de marzo de 1884 - 7 de julio de 1971

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.1>

Dr. Augusto Soiza Larrosa

Médico. Miembro de Honor y expresidente, Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina
Miembro y vicepresidente, Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay



Cirujano avezado, fue Eduardo Blanco Acevedo uno de los pocos uruguayos con experiencia directa en heridas de guerra, publicista, político y estadista, personalista, poco tolerante y confrontativo, francófilo auténtico. Por todo ello tiene un lugar reservado en nuestra historia médica del siglo veinte. Fue condecorado por la República de Francia por los servicios prestados en la Gran Guerra. Luego de Blanco Acevedo debemos esperar a la segunda guerra mundial para tener a otro gran médico dentro de la escena bélica europea, Héctor Ardao (1907-1979).

Eduardo Blanco Acevedo nació y murió en Montevideo, hijo de Juan Carlos Blanco (1847-1910) un abogado, político del Partido Colorado, diplomático, candidato presidencial. Y de Luisa Acevedo Vázquez, hija del codificador Eduardo Acevedo (1815-1863). De sus hermanos, Pablo fue un reconocido historiador, Juan Carlos y Daniel, abogados. Su hermana, Luisa se casó con el médico Francisco Soca. Su sobrina, hija única de este último matrimonio fue la escritora y gestora cultural Susana Soca Acevedo, fundadora de la revista literaria *La Licorne* y *Entregas de La Licorne*, muerta en accidente aéreo en Río de Janeiro.

Hoy, Blanco Acevedo está casi olvidado, y desconocido para jóvenes médicos. Pero fue un gran cirujano, digno médico y director del Hospital Militar a su retorno de la Francia eterna al finalizar la Primera Guerra Mundial, ya famoso y condecorado por los grandes servicios profesionales que prestó fuera de su Patria, pero bajo el pabellón oriental.

Su niñez transcurrió en los altos de la casa de Colón y Washington, finca alquilada. Allí hubo tertulia donde asistían personas del foro, la política, el círculo militar y la cultura en general, incluyendo periodistas y escritores. Primeras letras en el Colegio Elbio Fernández, sede antigua de la calle Colonia casi Río Branco. Estudios secundarios en la Sección de Enseñanza Secundaria de

la Universidad (que desde 1895 ocupaba el edificio construido para Hotel Nacional, en la manzana de las calles Cerrito y Juan Lindolfo Cuestas) bajo el rectorado del doctor Alfredo Vázquez Acevedo. Egresó con 15 años cumplidos.

Cursó la carrera de médico en la Facultad de Medicina vieja (local de Sarandí y Maciel). Fue practicante externo e interno del Hospital de Caridad (1906). En ese concurso accedieron al cargo también Alberto Mañé, Domingo Prat, José Iraola, Alejandro Nogueira, Garibaldi J. Devincenzi, José Bonava, José Infanzozzi, Angel Gaminara entre otros, todos luego con muy destacado ejercicio profesional (1).

Recibido: Marzo 2015

Aceptado: Mayo 2015

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

E-mail: asoiza@adinet.com.uy

Disector de anatomía (1905-1906) y Ayudante del Curso de Anatomía Topográfica y Medicina Operatoria (1907), cargos por concurso. Para costear sus estudios logró un empleo como administrativo en la Junta Económico-Administrativa (por entonces en el edificio de la actual Junta Departamental) y dictó clases de Zoología General en la Sección de Enseñanza Secundaria y Preparatoria, designado como profesor por el Consejo Universitario atento a sus calificaciones (1907).

En ocasión del alzamiento del Partido Blanco del año 1903, siendo estudiante de medicina, se enroló en el Cuerpo de Guardias Nacionales, Batallón N° 1 (el batallón del Partido Colorado) comandado por Carlos Travieso (con guarnición en el cuartel de las calles Dante y República). Revistó con grado de alférez aunque no llegó a salir a campaña por el rápido acuerdo de paz. Lo hizo en cambio en 1904, guerra cruel e injusta, en el mismo batallón. Allí revistaba como médico José Martirené, de fecunda trayectoria luego en el Consejo Nacional de Higiene. Fue su primera experiencia de guerra.

Egresó como médico-cirujano el 12 de diciembre de 1908, exonerado del pago de derecho de título por brillante escolaridad. Esto le permitió usufructuar una beca en Europa entre 1909 y 1910, concedida por el gobierno a propuesta del Consejo Universitario *“para ampliación y perfeccionamiento de estudios”*. En París, por entonces la meca del saber científico para cualquier médico latino, asistió al Asilo de Santa Ana y al Hospital Lariboisière (edificado entre 1846 y 1853, habilitado un año después con el apellido de Elisa, la esposa del Conde de Lariboisière, que dejó un legado para su construcción). Este hospital parece haber sido el elegido por todos los médicos orientales, uno de los varios con que contaba la Asistencia Pública de París. Levantado en la Rue Ambroise Paré, en el 10° distrito, fue sede de fructífera enseñanza para Blanco Acevedo, orientado en cuerpo y alma a la cirugía desde su graduación. Fue asistente en esos hospitales del Dr. Lucien Picqué (1852-1917) un cirujano general de los hospitales de París, conocido como iniciador de la asistencia quirúrgica de los alienados, pionero de la psicocirugía francesa y cirujano Jefe de los Asilos del Sena. Posiblemente de él, extrajo la primera información neuroquirúrgica que luego aplicará

en los heridos de guerra.

Vuelto al país, ingresó a la Clínica Quirúrgica como Jefe de Clínica (1910), y como Asistente luego (1911) a la vez que ejerció temporalmente como médico en la ciudad de Pando (1910-1912). Entre 1911 y 1912 dictó el Curso de Patología Quirúrgica (2).

En 1912 fue nombrado Agregado Científico a la representación diplomática uruguaya en París por el presidente José Batlle y Ordóñez. En el Anuario Diplomático y Consular de la ROU, año 1917, ese cargo no integra el destino diplomático, se le incluyó como “Secretario”.

Fernando Mañé Garzón recuerda la anécdota del arribo de Blanco Acevedo a París. En la Estación de Lyon lo aguardaban jóvenes compatriotas, todos médicos, que no encontraron mejor forma de agasajarlo que vestirse de gauchos y entonar una payada. Estrofas que continuaron con guitarra entre los brazos de José Iraola, siguiéndole en un coche de caballos descubierto por las calles parisinas ante el desconcierto de los circunspectos diplomáticos del Quai d'Orsay que le precedían en lujoso landeau (3).

Este segundo viaje europeo iba a constituir su *“camino de Damasco”*. En la inmediata preguerra pudo asistir a hospitales, cursos y conferencias y pasantías por Berlín, Munich, Hamburgo y Viena. Como diplomático fue el delegado de Uruguay al Congreso de Cirugía de Guerra en Gante (1913) que mucho aprovecharía en años siguientes, y a un Congreso de Protección a la Infancia en Bruselas (1913).

En 1914 a punto de retornar a su país le sorprendió el estallido de la primera guerra mundial (28 de julio) y la Orden de Movilización General de los franceses (2 de agosto). Sin tener obligación alguna se presentó ante la oficina respectiva y firmó un “contrato de enganche” como médico voluntario. Desde entonces quedó alistado en el ejército francés como militar, y por su calidad de médico destinado al Servicio de Sanidad Militar del Ejército de Francia.

Luego de fugaz pasaje por el Hospital Val-de-Grâce, sirvió en el Hospital Lariboisière (donde ejercían también sus compatriotas Luis Demicheri y Clivio Nario) en París.

Fue enviado al frente de Compiègne, en la Sección Móvil, formación enteramente motorizada y autónoma con la posibilidad de hospitalizar pacientes y hacer cirugía en el campo de batalla, con desplazamiento rápido para poder recoger y tratar en forma precoz los heridos en la zona de combate. Posteriormente a Senlis, donde le sorprendió la primera Batalla del Marne (5 a 12 de setiembre de 1914). Pasó al Hospital Militar N° 91bis de la ciudad balnearia de Biarritz, instalado en el Hotel Regina, y a la vez voluntario en el Hospital 95bis (Hospital de Poliakov, en el Grand Hotel Biarritz). En 1915 fue el cirujano jefe del hospital. Volvió a París destinado por orden superior como cirujano de los hospitales del Gobierno Militar de la ciudad. Fue allí el colaborador directo del profesor de la Facultad de Medicina de París Jean Louis Faure en su actividad hospitalaria militar, y su asistente en el Servicio de Ginecología de la Asistencia Pública de París en el Hospital Cochin. El parisino Hospital Auxiliar N° 52 en el Palacio de Wagram para grandes heridos, uno de los más de mil hospitales militares por toda Francia, quedó bajo su jefatura y le fue autorizado identificarlo en su fachada como Hospital Franco-Uruguayo. Ondeó desde entonces el pabellón de su patria al lado del francés... honor no frecuentemente discernido en Francia a los extranjeros. La etapa final de Blanco Acevedo como cirujano militar transcurrió en París. En 1917 fue miembro de la Sociedad de Medicina de París y en 1918 de la Sociedad de Cirugía y la Asociación Francesa de Cirugía. En la etapa de bombardeos intensos a la ciudad, fue guía de su conuñado Francisco Soca, que quiso presenciar de primera mano lo que era un bombardeo nocturno sobre la sufrida ciudad. Eduardo Blanco Acevedo lo recuerda así: *“Cuando las sirenas estridentes anunciaron la llegada en medio de la noche de los destructores aviones, dije – vamos -. Y así bajando los Campos Elíseos y siguiendo luego por las barriadas más populares, por calles desiertas, en medio de una oscuridad que hacía difícil la marcha, Soca pudo contemplar un severo y persistente bombardeo, uno de los más intensos sufridos por la valiente ciudad. Dos horas después sonaron los clarines que entonaban la “Berloque” señal convenida anunciadora que el ataque había terminado, sin perjuicio de la posibilidad de que fuera reanudado. Soca no se había inmutado y se limitó a decir “¿Y eso es todo?”: a lo que respondí: - Sí, es todo . . . cuando uno queda vivo”* (4).

Los servicios profesionales que prestó Blanco Acevedo durante la guerra entre 1914 y 1919 merecieron el reconocimiento y distinciones honoríficas del ejército francés, la presidencia de la República de Francia y la Cruz Roja de Francia: Caballero de la Legión de Honor (a título militar, 1916); Oficial de la Legión de Honor (a título militar, 1919); Medalla de Honor de Oro del Ministerio de la Guerra de Francia en el Hospital 52 del Gobierno Militar de París, como cirujano jefe (1919), con un diploma que rezaba *“a fin de perpetuar en su familia y en medio de sus conciudadanos, el recuerdo de su honorable y valerosa conducta”*; Medalla de Oro de la Cruz Roja Francesa, conmemorativa de la guerra y auxilio a sus heridos 1914-1918 (1919) (2).

En 1919 retornó al Uruguay cargado de recuerdos, homenajes, medallas y experiencia quirúrgica, siendo recibido por el Decano de la Facultad de Medicina Américo Ricaldoni como hijo ilustre de esa casa de estudios. Inició su actividad asistencial y académica, con cargo de cirujano del Hospital Pasteur y del Hospital de Niños “Pereira Rossell” en sala de ginecología, ambos dependientes de la Asistencia Pública Nacional (1919).

Fue nombrado Jefe de Cirugía General del Hospital Militar de Montevideo (2 de octubre de 1919) y luego Director Médico del hospital con rango de Médico Principal de 1a. Clase asimilado a Coronel (22 de abril de 1921). Estos cargos los desempeñó hasta su renuncia en 1925 (29 de octubre) cuando pasó a Consejero de la Facultad de Medicina.

Según uno de sus biógrafos (5) su gestión en el Hospital Militar tuvo como pilares:

* *racionalización administrativa* (órdenes de servicio diarias; disminución de gastos innecesarios; empréstito de 500.000 pesos con el Banco de Seguros del Estado para obras de ampliación; control de asiduidad y puntualidad de los médicos; mejoramiento de salarios de técnicos y no técnicos)

* *reorganización técnico-asistencial* (archivo general de historias clínicas; técnicas dietéticas; cursos médicos y de enfermería; ampliación de servicios; área para tuberculosos e infectocontagiosos, mujeres y niños; laboratorio de anatomía patológica y contrato con el profesor de anatomía patológica José Verocay; cirugía especializada y visita personal de salas; disminución del período de internación abreviando el lapso de estudio).

El carácter disciplinado, fuerte, firme y algo aristocrático para el trato diario (era el primero en llegar al hospital; instauró cursos los días domingo) le granjeó fricciones y dificultades con sus colegas. Pero su gestión sentó precedentes en organización asistencial inexistente por entonces en nuestro país, que había aprendido en sus visitas a los mejores centros asistenciales de Europa y durante los duros años de guerra. Fue una gestión no proseguida por sus relevos.

En 1921, se aprobó por Decreto del Poder Ejecutivo el proyecto del Curso de Cirugía de Guerra elaborado por Eduardo Blanco Acevedo apenas asumida la dirección del hospital. Era su objetivo el perfeccionamiento técnico del personal médico del Ejército y la Armada en lo referente a la cirugía de guerra y la traumatología. Hasta entonces no existía tal formación; todo era practicado en forma idónea y no programada. Se incluyó un curso de medicina operatoria en el cadáver, uno de cirugía experimental y además práctica de laboratorio. Al término del curso se obtenía un diploma de cirujano militar. Para ser designado cirujano del Servicio de Sanidad del Ejército y la Armada fue necesario desde entonces poseer el diploma.

Blanco Acevedo dictó personalmente el Curso de Cirugía de Guerra en la Escuela Superior de Guerra del Ejército (nombramiento: 30 de octubre de 1925). Habiendo conocido de cerca el drama de la cirugía de guerra, era seguramente quien mejor estaba preparado para impartir directivas. Nadie en el país podía superarlo en esa materia (6). Sentó doctrina quirúrgica: *"la mayoría de las heridas de guerra deben ser operadas de inmediato. En principio es necesario operar todas las heridas recientes de abdomen. Constituyen una excepción las lesiones limitadas de hígado o de riñón sin síntomas de hemorragia. Todos los pacientes deben ser intervenidos precozmente, salvo en casos de shock... Es necesario instalar lo más cerca posible de las líneas de fuego ambulancias provistas de todos los recursos quirúrgicos necesarios y adonde serán rápidamente conducidos los heridos de vientre para ser asistidos por cirujanos competentes... Es necesario operar antes de ocho, diez o doce horas, plazo fatal de la infección... La cirugía de guerra es la rama heroica de la cirugía general y en la cual van a ponerse a prueba las condiciones técnicas y*

morales de los cirujanos..." (7). Blanco Acevedo había conocido de primera mano el sistema de la cirugía móvil en los auto-chir franceses.

Respondiendo a esa inquietud en la urgencia de evacuar a los heridos, impulsó en 1925 la creación de la aviación sanitaria. El primer avión-ambulancia que hizo adquirir fue un Breguet que prestó meritisimos servicios.

Bajo su dirección técnica y la del arquitecto Capitán Alfredo R. Campos se construyó en 1921 un nuevo bloque quirúrgico que incluyó comunicación directa del centro de materiales con la sala de operaciones, notable adelanto técnico en la época.

Seguramente fue Blanco Acevedo el que trajo al país (e incluyó en su Curso de Cirugía de Guerra) un curioso instrumento: el compás de Hirtz para localizar proyectiles de arma de fuego y facilitar su extracción quirúrgica en casos difíciles, invento del profesor de radiología de Val-de Grâce (el instituto de formación de oficiales del Servicio de Sanidad francés) mediante una construcción radiográfica en la mesa de operaciones. Fue utilizado con éxito en la guerra de 1914-1918 (y aún en la de 1939-1945). Sin duda lo conoció en los hospitales militares de París y lo utilizó, y en su momento hizo adquirir (o trajo) un compás. En el pequeño museo de nuestro Hospital Militar existe en exhibición en una vitrina un compás de Hirtz original con su folleto explicativo (8).

Propuso y logró del Ministerio de Guerra y Marina (Resolución del 24 de mayo de 1921) la reglamentación del Servicio de practicantes internos, cargo que había desempeñado en Uruguay y profundizado en su conocimiento durante la estadía en Francia, cuna de esa práctica asistencial en etapa estudiantil avanzada. Una Resolución ministerial complementaria del 3 de agosto de 1921 habilitó y estimuló la concurrencia al Hospital Militar de los estudiantes de medicina de los últimos cuatro años, y de odontología y farmacia del último año en las carreras respectivas. Al igual que los practicantes internos de la Asistencia Pública Nacional fueron rentados y alojados en el hospital.

Promovió los Cursos libres de la Facultad de Medicina en el Hospital Militar, basado en el Decreto del Poder Ejecutivo del 27 de julio de 1920 que autorizó al Consejo Directivo de la Facultad de Medicina a establecer cursos libres completos fuera de los cursos regulares.

Rigió así la Cátedra de Clínica Quirúrgica como profesor libre en el Hospital Militar. Junto con Blanco Acevedo fue nombrado José Verocay, anatomopatólogo del hospital, como Profesor Libre de Anatomía Patológica.

Una de las facetas singulares de Blanco Acevedo fue su veneración por los médicos del pasado. Hemos enumerado en el Libro del Centenario del Hospital Militar los nombres de médicos y boticarios que identificaron las salas del hospital en aquella época, tal como lo propuso al ministro del ramo y al presidente en ejercicio (9).

Al abandonar la Dirección del hospital, ya recargado de obligaciones recibió como recuerdo su retrato pintado por el artista francés Manuel Barthold.

Su pluma denota formación literaria y cuidado estilo. En ocasión de su conferencia sobre Francisco Soca,(4) relató que ante los primeros síntomas apopléticos sólo reclamó "llamen a Eduardo" refiriéndose a Blanco Acevedo, su concuñado. Y Blanco acudió a su lecho, y dijo: *"El 29 de marzo de 1922 el gran maestro de la medicina comprendió que la hora suprema se acercaba. Yo estaba junto a él. He visto morir a hombres tan buenos como santos, a héroes, a inocentes. Esas horas son para algunos de resignación, para otros de vana rebeldía, para otros de piadosa unción, o de firme entereza. Soca murió como un sabio dictando una lección... señaló con exactitud los síntomas trágicos que sucesivamente iba presentando; determinó su localización, comprobó su extensión. Llamaremos a otros médicos – le dije -. No es necesario – respondió – las cosas son claras: bastamos nosotros"*.

Eduardo Blanco Acevedo tuvo posteriormente una muy activa gestión en la actividad pública y privada. La enumeramos a título de brevedad:

* Cirujano Jefe del Servicio de Cirugía del Pabellón de Ginecología del Hospital Pereira Rossell (1919). Cirujano (H) Jefe del Servicio de Ginecología, Hospital Pasteur (1919).

* Miembro del Consejo Directivo de la Facultad de Medicina por el orden de egresados y luego de los profesores.

* Miembro del Consejo de la Enseñanza Secundaria y Preparatoria, donde propuso su separación de la universitaria en 1924.

* Miembro del Consejo Directivo de la Asistencia Pública Nacional (1925 y 1928).

* Profesor (Titular) de Medicina Operatoria (1924); luego de la Cátedra de Clínica Terapéutica Quirúrgica (1929) y finalmente Profesor (Titular) de Clínica Quirúrgica (1930).

* Miembro del Consejo de Salud Pública (antecesor del actual Ministerio, 1931).

* Jefe del Servicio "B" de Cirugía en el Hospital Pereira Rossell, designación por competencia notoria (1923-31); ese servicio estaba en el flamante Pabellón de Ginecología de la Asistencia Pública Nacional; fue su Adjunto el Dr. José A. Aguerre. El 5 de mayo de 1923 se inauguró el piso principal del Pabellón de Ginecología Dr. Enrique Pouey; de sus ocho salas, dos quedaron a cargo de Blanco Acevedo.

* Redactor de la reforma de la enseñanza de la cirugía en la Facultad de Medicina (1924) (10).

* Miembro del Consejo de Salud Pública (1925) y presidente (1931-33).

* Presidente de la Comisión Honoraria de las Obras del Hospital de Clínicas (11 de enero de 1929); fue propuesto por el profesor Alfredo Navarro ante la muerte de Manuel Quintela y se le nombró por unanimidad; en su discurso de aceptación dijo *"queremos que la Facultad de Medicina maneje este magnífico instrumento de la técnica"* lo que pone a Blanco Acevedo como el impulsor primario y motor de la lucha por el destino universitario del hospital y de un "Centro Hospitalario" en su entorno. La presidió por 25 años; viajó a su costo por Norteamérica y Europa recabando información de la situación y progreso en materia hospitalaria. El 24 de diciembre de 1930 colocó la piedra fundamental del Hospital de Clínicas de Montevideo e inauguró sus primeros servicios en 1950 en presencia del Presidente de la República Juan Campisteguy.

* Jefe de Sala de Cirugía del Hospital Pasteur (1932) por traslado de la Clínica Quirúrgica del Prof. Horacio García Lagos al Hospital Maciel, a la vez que ocupaba el cargo de Profesor de Medicina Operatoria y Anatomía Topográfica de la Facultad de Medicina. La sala 11 del Hospital Pasteur, Servicio de Cirugía del Prof. Blanco Acevedo albergó el primer Servicio de Ortopedia y Cirugía del Dr. José L. Bado y Domingo Vázquez Rolfi (1935).

* Ministro sin cartera (1933).

* Ministro de Salud Pública (1934-36). Propuso y organizó el primer ministerio del ramo (presidencia del Dr. Gabriel Terra) y redactó su Ley Orgánica (Decreto-Ley N° 9202 del 12 de enero de 1934, firmado por Gabriel Terra y Eduardo Blanco Acevedo, aún vigente). Al presentar su primer presupuesto al Poder Legislativo (entonces funcionando como Comisión Deliberante) denunció el desequilibrio de su economía y suprimió “de un plumazo” 300 vacantes (11). Desde su ministerio impulsó la creación (y lo dirigió) del Instituto de Cirugía de Postgraduados. Recuerda el documentado cronista médico Héctor Brazeiro que *“La idea era adecuada ya que los cirujanos del interior no podían fácilmente viajar y hospedarse en Montevideo; el Instituto iría a las localidades del interior y favorecería Cursos Quirúrgicos a nivel de graduados para quienes bajarán a la capital. El apoyo del gobierno francés, que había nombrado a Blanco Oficial de la Legión de Honor y las facilidades del nuevo ministerio [se refiere al ministerio de Salud Pública] construyeron un instituto a generoso presupuesto y superior equipo [en el Hospital Pasteur] con un “cualoscopio” único en América que permitía la visualización del campo operatorio desde la sala vecina sin la presencia séptica de los estudiantes; desgraciadamente los vapores de yodo y tal vez el inadecuado cuidado inutilizaron pronto el aparato. El edificio resultó mejorado; del lado de [la calle] Cabrera vinieron los laboratorios; la morgue con el Servicio de Anatomía Patológica a cargo del profesor Verocay. Por una puerta lateral entraba también el ministro, alerta de los detalles que no escapaban a sus ojos”* (12).

También, de su gestión ministerial fue la puesta en práctica del Cirujano de Bureau (1933), un cirujano consultante de guardia de retén como había sido propuesto por el director de la Asistencia Pública Nacional José Martirené en 1922. La primera generación de esos cirujanos fueron, procedentes del Hospital Maciel Garibaldi Devincenzi, Velarde Pérez Fontana, Juan Carlos del Campo y Rodríguez Esteban; del Hospital Pasteur Clivio Nario, Fernando Etchegorry y Pedro Larghero (13).

* Distinguido por Francia con la Gran Cruz de la Legión de Honor (1956), que motivó un homenaje por el senado uruguayo (sesión del 11 de diciembre de 1956, impreso en folleto (14).

* Miembro de Número del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay y de la Academia Nacional de Letras del Uruguay.

* Editor de la revista Anales del Ateneo de Clínica Quirúrgica, órgano de expresión del Instituto de Postgraduados.

* Fundador y primer Presidente de la Alianza Cultural Uruguay-Estados Unidos.

* Director y cirujano del Sanatorio de Obreras y Empleadas (1922); Director Técnico de la Cruz Roja Uruguaya. Fundador con el Dr. Alberto Mañé del Sanatorio Modelo en Bulevar Artigas y Maldonado (1922).

* Políticamente activo en el partido de sus mayores, el Partido Colorado, fue el líder del movimiento llamado blancoacevedismo y fundó el sector Libertad y Justicia. En representación de su partido fue senador de la República (1934, 1946, 1955); candidato al Consejo Nacional de Administración por la fracción terrista del Partido Colorado (1938) pero derrotado internamente por el general Alfredo Baldomir, luego presidente de la República; candidato a la presidencia de la República (1940); Ministro de Instrucción Pública y Previsión Social (1951-52); Consejero Nacional por la mayoría colorada en el primer Consejo Nacional de Gobierno, que inauguró el sistema de poder ejecutivo colegiado de inspiración batllista (1952-1955).

* Publicó un tratado sobre clínica quirúrgica (15) y numerosos artículos médicos en revistas nacionales y extranjeras (16).

Eduardo Blanco Acevedo murió a la edad de 87 años en Montevideo, el 7 de julio de 1971. Estaba casado con Sara Shaw Usher.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mañé F. Pedro Visca. Montevideo, 1983, tomo I: 92.
- (2) Blanco Acevedo E. Cinco años de cirugía en Francia durante la guerra (1914-1919). Actuación científica del Dr. Eduardo Blanco Acevedo. Montevideo : El Siglo Ilustrado, 1920, p10.
- (3) Mañé F. El cuarteto de urgencia. Montevideo, 2005, p. 97.
- (4) Blanco Acevedo E. Francisco Soca. Revista Nacional 1960; 205:354.
- (5) Peña J. Eduardo Blanco Acevedo. Historia de una vida integral, Montevideo, 1950, p.107-118.
- (6) Blanco Acevedo E. Curso de cirugía de guerra. Rev Mil Naval Montevideo 1921; 3(19-20):412-16.
- (7) Blanco Acevedo E. Asistencia a los heridos en el campo de batalla. An Fac Med Montevideo 1921; 6:1034.
- (8) Trial R, Rescaniérés A. La contribution du Val-de Grâce aux méthodes de repérage des projectiles. Presse Med (Paris); 59(40):837-839.
- (9) Centenario del Hospital Central de las Fuerzas Armadas 1908-18 de julio-2008. Montevideo : Rosgal, 2008, p.196-97.
- (10) Blanco Acevedo E. Plan de reorganización de la enseñanza de la medicina operatoria en la Facultad de Medicina. Montevideo : Dornaleche y Reyes, 1924, 27 p.
- (11) Blanco Acevedo E. Discurso ante la Asamblea Deliberante el 7 de setiembre de 1933 en ocasión de discutirse el Presupuesto. Montevideo : Imprenta Administración de Lotería, 1933, 15 p.
- (12) Brazeiro Diez H. Orígenes y evolución del Hospital Pasteur de Montevideo, 1977. Agrupación Universitaria del Uruguay.
- (13) Pérez Fontana V. Cincuentenario de la fundación del Servicio de Cirugía de Urgencia. Hospital Maciel 1912-1962. Memoria mecanografiada, Hospital Maciel, 12 de febrero de 1962. Ha sido reproducida en El cuarteto de urgencia, de Fernando Mañé Garzón: 243.
- (14) Homenaje al Dr. Eduardo Blanco Acevedo, Montevideo, Cámara de Senadores, 1957, 26p.
- (15) Blanco Acevedo E. Clínica Quirúrgica, Montevideo: VF Berchessi, 1945, 387 p.
- (16) Scarone A. Uruguayos contemporáneos. Nuevo diccionario de datos biográficos y bibliográficos. Montevideo, 1937; 65-67.



ENTENDIENDO LA CALIDAD POR DISEÑO EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS

Eq. Tte.1º(QF) Gabriela Navarro

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.2>

Jefa del Departamento IV, Laboratorio Farmacéutico D.N.S.FF.AA.

RESUMEN

El concepto de Calidad por Diseño (QbD) sostiene que la calidad debería diseñarse desde el producto y que la mayoría de los problemas relacionados a la calidad se deben a la forma en que fue diseñado. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) promueve enfoques basados en riesgos y la adopción de principios de QbD en el desarrollo, producción y regulación de productos. Reconoce que el aumento de los controles no necesariamente mejora la calidad del producto y que la calidad debe ser incorporada al producto.

La QbD ha evolucionado con las sucesivas emisiones de ICH Q8 (R2), desarrollo farmacéutico, ICH Q9, gestión de riesgos de calidad e ICH Q10, sistema de calidad farmacéutica. Asimismo otros documentos emitidos por ICH contienen las valoraciones paralelas de FDA y EMA en relación a los elementos de QbD en aplicaciones de marketing y proveen directrices respecto al alcance y definiciones de QbD aplicados a la Industria Farmacéutica. Sin embargo, muchos detalles de implementación no están discutidos en las guías y documentos por lo que existe confusión entre los científicos de la industria, académicos y reguladores. Este trabajo tratará de describir en detalle los objetivos, concepto e implementación de herramientas de la QbD farmacéutica.

PALABRAS CLAVE: CONTROL DE CALIDAD
FORMULACIÓN DE FÁRMACOS /MÉTODOS
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS /MÉTODOS

OBJETIVOS DE LA CALIDAD POR DISEÑO FARMACÉUTICA

La QbD farmacéutica es un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos. Enfatiza la comprensión del producto y del proceso, el control basado en la ciencia y la gestión de riesgos en calidad. Se asocia la calidad del producto con el desempeño clínico deseado y luego se diseñan una formulación y proceso robustos (1,2).

Las metas del QbD incluyen:

- lograr especificaciones de calidad basadas en el desempeño clínico del producto. Si bien la FDA ha realizado avances en este sentido, ICH no ha reconocido específicamente esta meta dentro de QbD (2,3,4,5)

- aumentar la capacidad del proceso y reducir la variabilidad del producto y defectos mejorando el diseño, comprensión y control del producto y del proceso. Esto reduce defectos, rechazos y retiros del mercado. Para lograrlo se deben obtener formulaciones y procesos robustos. Además, un alto conocimiento de los mismos facilita la identificación y control de factores que afectan la calidad del producto.

- aumentar la eficiencia del desarrollo y producción del producto que transfiere recursos de un modo correctivo corriente abajo, a un modo proactivo corriente arriba.

- mejorar los análisis de la causa raíz, la gestión de los cambios post-aprobación.

ELEMENTOS DE LA CALIDAD POR DISEÑO

En el enfoque QbD se identifican las características de calidad críticas desde la perspectiva del paciente, que se traducen en atributos de calidad críticos del producto (CQAs) estableciendo una relación entre las variables fórmula/proceso y CQAs para liberar consistentemente la droga con los CQAs para el paciente.

1. El perfil de calidad objetivo del producto (QTPP): identifica los atributos de calidad críticos del producto terminado, garantizando así la calidad deseada teniendo en cuenta seguridad y eficacia del producto terminado. Forma la base del diseño para el desarrollo que incluye consideraciones tales como:

- a) Objetivo clínico, vía de administración, forma farmacéutica y liberación.
- b) Dosis
- c) Envase
- d) Características farmacocinéticas adecuadas para la forma farmacéutica desarrollada.
- e) Criterios de calidad del producto terminado, ejemplos: esterilidad, pureza, estabilidad y liberación del activo.

Luego se identifican los CQAs del producto de salida que consisten en propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas así como cualquier característica de un producto de proceso o terminado que debería estar dentro un límite apropiado para asegurar la calidad del producto. Los CQAs pueden incluir entre otros identidad, dosificación, uniformidad de contenido, productos de degradación, solventes residuales, liberación del activo o disolución forma, tamaño y pueden ser críticos o no críticos. La criticidad de un atributo se basa en la severidad del daño al paciente si éste cae fuera de la especificación. La probabilidad de ocurrencia, detectabilidad o controlabilidad no impactan críticamente en un atributo.

Un producto deber ser adecuadamente definido antes del comienzo del desarrollo (6).

2. Diseño y comprensión del producto: se debe destacar que es tan importante como el diseño, comprensión y control del proceso. El diseño del producto determina si cumplirá con las necesidades del paciente y mantiene su desempeño a lo largo de la vida

útil. Se debe realizar la caracterización química, física y biológica del principio activo, la identificación y selección del tipo y grado de excipiente, conocer la variabilidad intrínseca de los excipientes, interacciones droga-excipientes así como la optimización de la formulación e identificación de los atributos críticos de activos y excipientes. Se obtiene además información respecto a su robustez estableciendo relaciones entre CQAs y los atributos críticos de materiales (CMAs) activos o excipientes, de productos en proceso. Permite desarrollar estrategias de control para todos los componentes del producto. El análisis de riesgos es una importante herramienta dentro del QbD, que permite definir los mejores ensayos a realizar basados en la experiencia y el conocimiento (7,8).

Un CMA es una propiedad física química o microbiológica de una materia prima, cuyo cambio genera un impacto significativo en la calidad del producto por lo que debe estar dentro de ciertas especificaciones para asegurar.

Los CQAs considerados son los referidos tanto a productos de proceso como finales. El CQA de un intermediario del proceso se puede transformar en un CMA del mismo intermediario de una etapa posterior del proceso. El conocimiento del producto implica:

- a) identificar los atributos de los materiales iniciales que pueden impactar en el desempeño del producto.
- b) utilizar la evaluación de riesgos y el conocimiento científico para identificar atributos de alto riesgo potencial.
- c) establecer niveles o rangos de los atributos de materiales de alto riesgo potencial.
- d) realizar experimentos aplicando Diseño Experimental (DoE).
- e) analizar los resultados para determinar si un atributo es crítico.
- f) desarrollar una estrategia de control. Para los atributos críticos se definen rangos aceptables, para los no críticos el rango aceptable es el rango investigado, cuando más de un excipiente está involucrado, los rangos aceptados se denominan espacio de diseño.

3. Diseño y comprensión del proceso: incluye la identificación de parámetros críticos del proceso (CPPs) y comprensión de los principios de escalado uniendo los CMAs, y CPPs con los CQAs. Un proceso se considera conocido cuando todas las fuentes críticas de variabilidad son identificadas y explicadas. La variabilidad es manejada mediante el proceso y los atributos de calidad del producto pueden ser exacta y confiablemente previstos (9). Los parámetros de proceso pueden ser parámetros de operación (ej. velocidad o flujo), variables de estado (temperatura y presión) de una etapa u operación del proceso. Un parámetro de proceso es crítico cuando su variabilidad tiene impacto crítico en un atributo de calidad del producto y debería ser monitoreado o controlado para asegurar que el proceso produce la adecuada calidad. El estado de un proceso depende de sus CPPs y los CMAs de los materiales de entrada. Ejemplo: para la operación de compresión algunos atributos del material de entrada son tamaño de gránulo/partícula, plasticidad, elasticidad, cohesividad etc; parámetros de proceso serían mecanismo de alimentación, presión de compresión, fuerza de eyección, etc. y como atributos de calidad estarían peso del comprimido, aspecto, friabilidad, dureza entre otros.

La robustez de un proceso radica en su capacidad de liberar un producto de aceptable calidad y desempeño tolerando variabilidad en el proceso y materiales de ingreso. Los efectos de las variaciones de los parámetros del proceso y de los atributos de los materiales se investigan en los estudios de robustez del proceso donde se identifican los CPPs que afectan la calidad del producto y se establecen límites para esos CPPs y CMAs dentro de los cuales se asegura la calidad del mismo.

Etapas del diseño y comprensión del proceso:

- a) identificar todos los parámetros posibles del proceso que pueden impactar en su desempeño.
- b) identificar los parámetros de alto riesgo potencial mediante evaluación de riesgo y conocimiento científico.
- c) establecer niveles o rangos para los parámetros de alto riesgo.
- d) diseñar y ejecutar experimentos usando la herramienta del diseño experimental cuando sea necesario.
- e) analizar los datos experimentales y cuando es posible

determinar la escalabilidad aplicando modelos de primer principio, para determinar si un parámetro de proceso es crítico. Relacionar CMAs y CPPs con CQAs cuando sea posible.

- f) desarrollar una estrategia de control. Para los parámetros críticos definir el rango aceptable, para los no críticos el rango aceptado es el estudiado. Cuando más de un excipiente está involucrado los rangos aceptados se denominan espacio de diseño.

La investigación se puede diseñar de modo de lograr los objetivos de comprensión del producto y del proceso a la vez.

Espacio de diseño, definición ICH 8 (R2): la combinación e interacción multidimensional de variables de entrada (ej. atributo de materiales) y parámetros de proceso para los que se ha demostrado que proveen garantía de calidad. La movilidad de los parámetros dentro de ese espacio no requiere notificación regulatoria. La salida de ese espacio de diseño es considerada un cambio e iniciaría un proceso de cambio regulatorio post aprobación. El espacio de diseño puede ser escala y equipo dependiente, sin embargo cuando existe conocimiento mecánico o modelos empíricos confiables, como el profundo conocimiento del proceso, ese espacio de diseño puede ser trasladado al escalado.

4. Estrategia de control: incluye especificaciones para el principio activo, excipientes, producto terminado y controles para cada etapa del proceso de producción. El conocimiento obtenido luego de estudios de desarrollo adecuadamente diseñados, define la estrategia de control que suele poseer 3 niveles, Fig. 1.

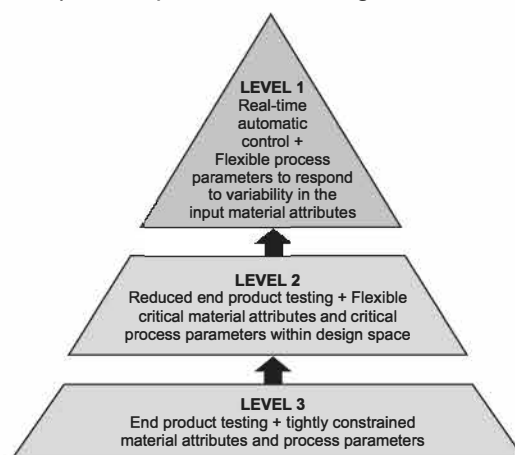


Fig.1 Opciones para implementación de estrategia de control (10)

Nivel 1: permite ensayos de liberación en tiempo real y aporta un nivel elevado de aseguramiento de calidad comparado con el control de producto terminado tradicional. La adopción de la tecnología analítica del proceso (PAT) no es la única forma para implementar el ensayo de liberación en tiempo real, una alternativa es el uso de modelos predictivos como sustitutos para el ensayo de liberación tradicional, donde el modelo puede ser definido en términos de mediciones en procesos tradicionales.

Nivel 2: implica controles reducidos de producto terminado y atributos de materiales y parámetros de procesos flexibles dentro del espacio de diseño establecido. Qbd promueve la comprensión del producto y del proceso que facilita la identificación de fuentes de variabilidad que impactan en la calidad del producto. El comprender el impacto de la variabilidad en los productos en proceso, en el proceso corriente abajo y en la calidad del producto permite modificar los controles corriente arriba para reducir los controles finales.

Nivel 3: es el nivel de control tradicionalmente aplicado en la industria farmacéutica que se basa en un extenso control final y muy limitados atributos de materiales y parámetros de proceso. Debido a la limitada caracterización de las fuentes de variabilidad e inadecuado conocimiento del impacto de los CMAs y CPPs sobre las CQAs del producto cualquier cambio significativo en ellos requiere autorización regulatoria.

Podría aplicarse un híbrido entre los niveles 1 y 2.

Una estrategia de control puede incluir, entre otros los siguientes puntos:

a) control de los atributos de los materiales de entrada (activo, excipientes, intermediarios del proceso), basado en el conocimiento de su impacto en la calidad del proceso y del producto.

b) especificaciones del producto.

c) control de las unidades de operación que tienen impacto en la calidad del proceso o del producto, (ej: impacto del secado en la degradación).

d) ensayos en proceso o en tiempo real en lugar de controles finales (ej: mediciones y controles de CQAs en proceso).

e) un programa de monitoreo (ej: control completo a intervalos regulares) para verificar la predicción de modelos multivariantes.

5. Capacidad de proceso y mejora continua: la capacidad del proceso mide la variabilidad inherente de un proceso estable que se encuentra bajo control estadístico en relación al criterio de aceptación establecido. Los índices de capacidad del proceso son:

$$C_p = \frac{(USL - LSL)}{6\sigma}$$

$$C_{pld} = \frac{(\text{Mean} - LSL)}{3\sigma}$$

$$C_{pku} = \frac{(USL - \text{Mean})}{3\sigma}$$

- estima la capacidad del proceso cuando la media de los datos está centrado entre los límites superior e inferior de la especificación.

- calcula la capacidad del proceso cuando la media no está centrada entre los límites de especificación, o cuando la especificación consiste solamente en un límite inferior (11).

USL: límite de especificación superior, LSL, límite de especificación inferior, σ variabilidad debida a causas comunes en un proceso estable.

Cuando no se ha demostrado que el proceso se encuentra bajo control estadístico, el cálculo se basa en la desviación estándar de todas las muestras individuales tomadas por un período de tiempo prolongado, se obtiene un índice de desempeño del proceso (pp y Ppk). El estado de control estadístico se logra cuando el proceso no muestra tendencias o patrones detectables.

En un proceso de desarrollo Qbd el conocimiento obtenido del proceso y el producto resulta en la detección y mitigación tempranas de fuentes potenciales de variación mediante la estrategia de control. Se llega a un proceso en estado de control estadístico que permite al fabricante mejorar la capacidad del proceso reduciendo o inhibiendo algunas de las causas aleatorias y/o ajustando la media del proceso al valor objetivo para beneficio del paciente.

Cuando no se aplica el enfoque Qbd es más probable que las causas frecuentes de variación se descubran durante la producción comercial, interrumpiéndola, causando escasez si se requiere un análisis causa raíz.

La mejora continua es el conjunto de actividades llevadas a cabo para mejorar su capacidad de cumplir los requisitos. Suele tener las siguientes fases:

- a) definición de problemas y metas del proyecto.
- b) medir aspectos claves y documentarlos.
- c) analizar los datos y verificar relaciones causa-efecto, determinar qué relaciones hay, asegurar que fueron considerados todos los aspectos y buscar la causa raíz.
- d) mejorar/optimizar el proceso en base a los datos obtenidos.
- e) controlar el futuro estado del proceso para asegurar que cualquier desviación del objetivo es corregida antes de que resulte en defectos. Implementar sistemas de control como procesos de control estadístico, monitoreo continuo de proceso, etc.

El mejoramiento continuo también se puede aplicar a productos antiguos de los que se tiene vasta información.

HERRAMIENTAS DE CALIDAD POR DISEÑO FARMACÉUTICO

Conocimiento adquirido: en QbD se refiere al conocimiento logrado mediante la experiencia que no está disponible en literatura pública como información del propietario, conocimiento o habilidades adquiridas mediante estudios previos.

Gestión de riesgos: la evaluación del riesgo debe basarse en conocimiento científico y dirigirse a la protección del paciente y el nivel de esfuerzo, formalidad

y documentación del proceso de gestión de riesgos en calidad deben corresponderse con el nivel de riesgo. ICH 9 ofrece un enfoque a la gestión de riesgos de calidad y no se restringe específicamente al análisis de riesgos en el desarrollo del producto, aunque sus herramientas pueden aplicarse también en el desarrollo del producto. El análisis de riesgos previo al desarrollo permite identificar una fórmula o variables de proceso de potencial alto riesgo que pueden impactar en la calidad del producto. Permite, junto con el conocimiento previo, priorizar cuáles estudios realizar y su frecuencia y determinar las variables críticas y no críticas que facilitan la estrategia de control.

Modelo mecanístico, diseño experimental y análisis de datos: el DoE, (mencionado en recientes publicaciones de la FDA) consiste en una serie de ensayos diseñados para los cuales se realizan cambios planificados a las variables de un proceso o sistema evaluándose el efecto de esos cambios. Se trata de una herramienta formal de maximizar la información obtenida minimizando recursos (12,13,14,15,16,17,18).

Tecnología analítica de procesos: puede formar parte de la estrategia de control. ICH8 identifica el uso de PAT para asegurar que el producto permanece dentro del espacio de diseño establecido. PAT proporciona un monitoreo continuo de CPPs, CMAs, o CQAs, para la toma de decisiones pasa/no pasa y para demostrar que el proceso se encuentra dentro del espacio de diseño establecido. Permite el control activo de CMAs y CPPs y el oportuno ajuste de parámetros operativos si se detecta una variación que puede impactar adversamente en la calidad. Incluye los siguientes componentes: adquisición y análisis de multivariados datos, herramientas de química analítica de procesos, monitoreo y control de proceso y optimización continua del proceso y manejo del conocimiento (19).

CONCLUSIONES

Las metas de la implementación de QbD farmacéutico son reducir la variabilidad de los productos y defectos mejorando el desarrollo del producto, la eficiencia de fabricación y el manejo de cambios post-aprobación. Se logra diseñando una fórmula y proceso de fabricación robustos y estableciendo especificaciones clínicamente relevantes.

Los elementos claves del QbD farmacéutico incluyen los QTPP, diseño y conocimiento del producto y proceso, escalado, estrategia de control y mejora continua. El conocimiento previo, evaluación de riesgos, diseño experimental y tecnología analítica de procesos son herramientas que facilitan la implementación de QbD. La capacidad del producto y proceso son continuamente evaluadas y mejoradas luego de su aprobación durante la gestión del ciclo de vida del producto.

SUMMARY

The concept of Quality by Design (QbD) was developed by Juran (1) affirms that quality should be designed from the product and most of the problems related to quality, are caused by the way it was designed. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) promotes approaches based on risks and the adoption of QbD principles on product development, production and regulation. It acknowledges that an increase in controls does not necessarily improve quality of the product and that quality should be incorporated to the product.

QbD has evolved with successive issues of ICH Q8 (R2), pharmaceutical development, ICH Q9, administration of quality risks and ICH Q10, pharmaceutical quality system (2,3,4,5). In addition, other documents issued by the ICH hold parallel assessments of the FDA and EMA with reference to QbD elements in marketing applications and they provide guidelines as to the scope and QbD definitions applied to the Pharmaceutical Industry. Nevertheless, many implementation details are not discussed in guidelines and documents, so, there is confusion among industry scientists, academics and regulators. This paper shall try to describe, in detail, objectives, concept and implementation of QbD tools in pharmaceuticals.

KEY WORDS: QUALITY CONTROL
CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL/METHODS
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
DRUG DELIVERY SYSTEMS/METHODS

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Juran J. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. New York : The Free Press; 1992, 105-152.
- (2) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q8 (2) Pharmaceutical Development. 2009.
- (3) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management. 2006.
- (4) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q10 Pharmaceutical quality system. 2009.
- (5) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q8, Q9, and Q10 questions and answers. 2011.
- (6) Raw A, Lionberger R, Lawrence X. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products. *Pharm Res* 2011; 28(7):1445-53.
- (7) Nazzal S, Nutan M, Palamakula A, Shah R, Zaghloul A, Khan M. Optimization of a self-nanoemulsified tablet dosage form of Ubiquinone using response surface methodology: effect of formulation ingredients. *Int J Pharm* 2002; 240(1):103-14.
- (8) Awotwe-Otoo D, Agarabi C, Wu G, Casey E, Read E, Lute S, et.al. Quality by design: impact of formulation variables and their interactions on quality attributes of a lyophilized monoclonal antibody. *Int J Pharm* 2012; 438(1-2):167-75.
- (9) Glodek M, Liebowitz S, McCarthy R, McNally G, Oksanen C, Schultz T, et.al. Process robustness a PQRI whitepaper. *Pharm Eng* 2006; 26(6):1-11.
- (10) Lawrence X, Amidon G, Khan M, Hoag S, Polli J, Raju G, et.al. Understanding quality by design. *AAPS J* 2014; 16(4):771-783.
- (11) NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. What is process capability? Disponible en: <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/pmc/section1/pmc16.htm>. [Consulta 06/06/2015].

- (12) Wu H, Khan M. Quality-by-design (QbD): an integrated approach for evaluation of powder blending process kinetics and determination of powder blending end-point. *J Pharm Sci* 2009; 98(8):2784-98.
- (13) Rahman Z, Siddiqui A, Khan M. Assessing the impact of nimodipine devitrification in the ternary cosolvent system through quality by design approach. *Int J Pharm* 2013; 455(1-2):113-23.
- (14) Rahman Z, Siddiqui A, Khan M. Orally disintegrating tablet of novel salt of antiepileptic drug: formulation strategy and evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 85(3 Pt B):1300-9.
- (15) Zidan A, Sammour O, Hammad M, Megrab N, Habib M, Khan M. Quality by design: understanding the formulation variables of a cyclosporine, a self-nanoemulsified drug delivery systems by Box-Behnken design and desirability function. *Int J Pharm* 2007; 332(1-2):55–63.
- (16) Xu X, Khan M, Burgess D. A Quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: II. Screening of critical variables, and establishment of design space at laboratory scale. *Int J Pharm* 2012; 423(2):543-53.
- (17) Yerlikaya F, Ozgen A, Vural I, Guven O, Karaagaoglu E, Khan M, et.al. Development and evaluation of paclitaxel nanoparticles using a quality-by-design (QbD) approach. *J Pharm Sci* 2013; 102(10):3748-61.
- (18) Rahman Z, Khan M. Hunter screening design to understand the product variability of solid dispersion formulation of a peptide antibiotic. *Int J Pharm* 2013; 456(2):572-82.
- (19) Food and Drug Administration. Guidance for industry: PAT - a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. DHHS, Rockville, MD. 2004.



EVALUACIÓN DE NANOSISTEMAS LIPOSOMALES COMO AGENTES DE TRATAMIENTO Y DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.3>

Nicole Lecot^a, Natalia Oddone^b, Marcelo Fernández^a, Juan Benech^b,
Juan Pablo Gambini^c, Pablo Cabral^a

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

b) Laboratorio de Señalización celular y Nanobiología, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (MEC), Montevideo, Uruguay

c) Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

RESUMEN

La curcumina es una molécula de polifenol natural derivado de la planta *Cúrcuma longa* que exhibe propiedades anticancerígenas, antifúngicas, antivirales, antioxidativas, antiinflamatorias y antiploriferativas. La curcumina presenta una amplia disponibilidad en el mundo, es segura, de bajo costo y presenta funciones de combate en múltiples tipos de cáncer que justifican su desarrollo como un medicamento para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, diversos estudios básicos y clínicos han dilucidado su limitada eficacia, debido a su baja solubilidad, alta tasa de metabolismo y baja biodisponibilidad. Con el fin de dirigir la curcumina más selectivamente a las formaciones tumorales y de saltar todas las desventajas antes mencionadas, es que se estudiaron diversas estrategias liposomales como "nanocarriers" para la encapsulación de curcumina. Por lo que para potenciar la acción y el "delivery" de curcumina como antineoplásico, se desarrolló un nanosistema de curcumina liposomal. Se evaluó el efecto antitumoral *in vitro* de la curcumina y de la curcumina liposomal en células 4T1 de tumor mamario murino y se realizaron estudios *ex vivo* en un modelo murino de tumor mamario inducido con células 4T1. Los resultados obtenidos han sido muy alentadores, hemos logrado la encapsulación de la curcumina, con una eficiencia de encapsulación del 31%. Se obtuvieron formulaciones liposomales estables, las cuales se pudieron caracterizar, demostrándose que presentaban un tamaño nanométrico (240 nm). Tanto la curcumina como el nanosistema desarrollado, a las concentraciones estudiadas, mostraron ser citotóxicos en células de cáncer de mama murino 4T1. Por lo que el nanosistema desarrollado tiene potencial para el desarrollo de formulaciones liposomales en aplicaciones de "targeting" tumoral para imagenología y tratamiento oncológico.

PALABRAS CLAVE: DIAGNÓSTICO DE CÁNCER

NANOTECNOLOGÍA

NEOPLASIAS DE LA MAMA

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE MEDICAMENTOS

INTRODUCCIÓN

Los liposomas fueron descritos por primera vez a mediados de los 60s por Bangham, el cual describió que ante el exceso de agua, fosfolípidos y otros lípidos anfífilos polares presentan la capacidad de formar bicapas concéntricas cerradas, logrando el atrapamiento de agua y solutos disueltos (por ejemplo: fármacos o drogas) en el proceso de formación del sistema.

Poco después de su descubrimiento, los liposomas fueron propuestos por Gregoriadis como portadores de fármacos pH sensibles, lo cual sentó las bases para una larga investigación que todavía se encuentra en curso, para desarrollar liposomas como ideales portadores de fármacos (6,7,8,10).

Recibido: Enero 2015

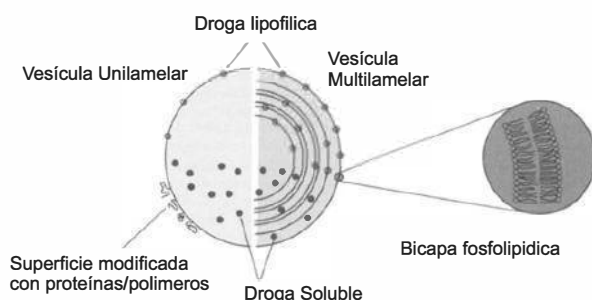
Aceptado: Mayo 2015

Correspondencia: Laboratorio de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias,

Universidad de la República. Mataojo 2055, C.P. 11400, Montevideo, Uruguay.

Tel.: (+598)25250901/108; fax: (+598)25250895. E-mail: pcabral@cin.edu.uy

Dentro de sus principales características, estas nanopartículas son en gran parte esféricas y pueden exhibir una o múltiples bicapas lipídicas concéntricas, logrando varias vesículas más pequeñas dentro de la membrana más externa (esquema 1).



Esquema 1. Representación esquemática de la estructura de un liposoma. La estructura básica de bicapa lipídica forma una barrera de permeabilidad que separa uno o más compartimentos acuosos concéntricos de la fase acuosa exterior. Las drogas pueden ser atrapadas en los compartimentos acuosos o dentro de las bicapas. Las propiedades de superficie pueden ser modificadas por la unión covalente o hidrofóbica de los grupos cargados o poliméricos en la superficie de la bicapa.

MATERIALES Y MÉTODOS

PREPARACIÓN DE LIPOSOMAS

Los liposomas fueron sintetizados por el método de Hand Shaken utilizando formulaciones con relación colesterol: fosfatidilcolina (4,9). Para la formación del film se utilizó una solución cloroformo: metanol (2:1 v/v), esta mezcla se evaporó a vacío a 60°C y 120 rpm y se hidrata con agua para la formación de las vesículas multilamelares de gran tamaño (MLVs). Estas vesículas se extrajeron con filtros de 400nm y después con filtros de 100nm para formar vesículas unilamelares de tamaño pequeño (SUVs).

Cada una de las formulaciones se caracterizaron por coulter (equipo que mide tamaño de partícula por difracción de luz), disponible en el laboratorio.

Curva de calibración

Para la construcción de la curva de calibración se partió de un estándar de curcumina (SIGMA) y se prepararon 5 concentraciones comprendidas en un rango de 0.0008 a 0.006 mg/mL. El rango de concentraciones elegido coincide aproximadamente con la concentración de curcumina en los liposomas ensayados.

Cuantificación de curcumina liposomal por espectro-fotometría UV.

En un matraz aforado de 5mL se pesaron las muestras liofilizadas que se prepararon en agua miliQ. El liofilizado de los polímeros con curcumina se disolvió en agua miliQ y enrasó hasta el aforo. Se midió absorbancia a 423nm contra un blanco de agua miliQ.

Concentraciones Calculadas: $c^{\text{final}} = V^{\text{SM}} c^{\text{SM}} / V^{\text{final}}$ (mg/mL)

CULTIVO DE CÉLULAS

La línea celular utilizada fue la línea de tumor mamario murino, 4T1. Las células se cultivaron con RPMI suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB) y se incubaron en estufa húmeda a 37°C y 5% de CO₂. Las células se decoloraron con Tripsina- EDTA y resuspendieron en medio de cultivo completo. Las células de la suspensión celular obtenida se contaron con cámara de Neubauer mediante el método de exclusión con azul de tripán.

Método de Viabilidad Celular por MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide).

La citotoxicidad de la curcumina liposomal fue estudiada en células 4T1 por el método de viabilidad celular por MTT.

El MTT es un reactivo soluble que es reducido por la actividad de la succinato deshidrogenasa mitocondrial a formazán. El formazán es un precipitado púrpura que se mide por densidad óptica. Cuanto mayor es la densidad óptica del formazán, mayor es la viabilidad celular.

Se sembraron 5.000 células 4T1/pocillo en una placa de 96 pocillos. Al cabo de las 24 hs. se procedió a realizar los tratamientos con distintas concentraciones de las sustancias a ensayar por triplicado.

A las 48 hs. se removió el medio de cultivo y se agregó una solución de medio de cultivo conteniendo MTT (Concentración final = 0,5 mg/mL) a cada pocillo e incubó por 1 h en estufa de cultivo. La solución fue removida y los cristales de formazán se disolvieron con DMSO (dimetilsulfóxido). Finalmente, la absorbancia de cada pocillo fue medida a 570nm en un lector de placas. Se determinó la absorbancia promedio de los triplicados de cada concentración evaluada y se calculó el porcentaje de células viables empleando los pocillos controles como 100 %.

Estudio de captación de curcumina liposomal por MLC (microscopía láser confocal)

Para estudiar la captación celular de las liposomas con curcumina, primeramente las células 4T1 se decoloraron con Tripsina- EDTA termostatazada a 37°C y 5% de CO₂. Las células se resuspendieron en 10mL de RPMI con 5% de SFB y 100 U/L penicilina/100 g/L estreptomycin, y se pasaron a un tubo de centrifuga. Las células se centrifugaron a 800 rpm por 5 minutos. El sobrenadante se retiró y el pellet se disoció mecánicamente y se resuspendió. Las células de la suspensión celular obtenida se contaron con cámara de Neubauer mediante el método de exclusión con azul de tripán.

Se colocaron 5 x 10³ células 4T1 cubreobjetos dispuestos en placas de 6 pocillos. Los pocillos se completaron con 2mL de medio de cultivo. Al cabo de las 24 h de incubación en estufa a 37°C y 5% de CO₂, las células se trataron con preparación lipídica con curcumina concentración final de curcumina de 10µM (a excepción de los pocillos control de cada línea celular), y las células se incubaron por 48 hs. (a iguales condiciones que el ensayo de MTT). Al término de este tiempo, las células se lavaron 3 veces con PBS 1x y se fijaron 15 minutos a 4°C con paraformaldehído (PFA) al 3 %.

Posteriormente las células se lavaron 3 veces con PBS 1x e incubaron 10 minutos con 2 µg/mL de Hoechst (Sigma-Aldrich Co.). Las células sobre los cubreobjetos se montaron colocando una gota de medio de montaje (ProLong Antifade Kit (P7481) de Molecular Probes-Invitrogen) sobre los portaobjetos.

Las muestras se observaron al microscopio láser confocal (MLC), por medio del empleo de los láseres 488

para la observación de las liposomas y 543nm para la observación del lysotraker (marcador lisosomal).

ESTUDIOS CON ANIMALES

Para el experimento se utilizaron ratones BALB/c de 7 semanas de edad, hembras, con un peso de 26.2±3.1 gramos los normales (n=3), mientras que los portadores de tumor de mama inducido (n=3) presentaron un peso de 26.0±1.9 gramos procedentes del URBE (Unidad de Reactivos y Bio-modelos de Experimentación). Se formaron grupos de tres animales por jaula, respetándose los parámetros de superficie requeridos por la especie. El laboratorio de experimentación animal (LEA), cuenta con instalaciones especializadas para regular y estandarizar el macro y microambiente de nuestros reactivos biológicos, la comida y el agua suministrada ad libitum. Los animales fueron sometidos a un periodo de adaptación de 5 días.

Los tumores de mama 4T1 se inocularon en la zona de tejido mamario (tomando como referencia el pezón de la región pre inguinal izquierda) de los ratones por administración subcutánea de 7,0 x 10⁵ en 0.1mL de buffer fosfato salino (PBS). Luego de diez días de la inoculación, los tumores eran palpables y los ratones se encontraban listos para comenzar los estudios de fluorescencia.

Posteriormente, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Tanto el tumor como los tejidos y órganos de interés fueron extirpados, y se procedió a la colocación en placas de Petri esterilizadas, para la obtención de la imagen de fluorescencia.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Animal de la Universidad de la República, Facultad de Ciencias, UdelaR, respetando todas las reglas y con los medios a garantizar un mínimo de estrés de los animales lo que garantiza su bienestar durante todo el experimento.

Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron como media ± error estándar. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba pareada t-student. Fue considerado significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Caracterización fisicoquímica de curcumina liposomal.

El tamaño medio obtenido de la dispersión liposomal fue de 249nm, el cual resultó tener una distribución de tamaños monodispersa. El porcentaje de encapsulación de curcumina fue de 31%. La transición de fase para éstos ocurrió a una temperatura de 37.1 °C con una entalpía de 301mJ/g como se muestra en la Figura 1.

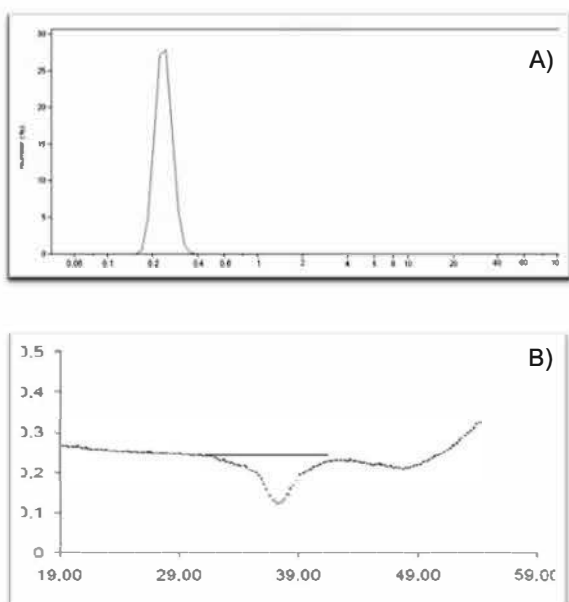


Figura 1. A) Distribución de tamaños de la dispersión de curcumina liposomal utilizando un analizador de partículas Coulter Counter Multisizer. B) Calorimetría diferencial de barrido (DSC) representativo de la formulación de los liposomas con curcumina en escaneo calorimétrico. Transición de fase de los liposomas: ΔH : 301 mJ/g; Td: 37.5°C.

Ensayo de viabilidad celular por (MTT)

Se procedió a hacer el ensayo de viabilidad celular en las células 4T1 de los nanosistemas liposomales con curcumina a las concentraciones de 20, 30, 40, 50 y 60 μM de curcumina encapsulada. Se pudo observar que la curcumina liposomal presentó cierta citotoxicidad para las células 4T1 a las concentraciones y tiempo ensayados (Figura 2). La citotoxicidad fue confirmada a través de imágenes ópticas de las células (Figura 3).

Si bien hubo efecto antitumoral por parte de la curcumina en estas células, dicho efecto fue inferior al de la curcumina libre. Esta baja actividad antitumoral por parte de la curcumina liposomal, puede deberse a que los liposomas no llegaron a la temperatura de transición de fase (al incubarse el sistema liposomal en las células 4T1). Esto posiblemente se corrija bajando la temperatura de transición de fase, consiguiéndolo a través del aumento de la cantidad de colesterol presente en los nano-sistemas.

Por tal motivo seguimos trabajando en la optimización de la nano-estructura liposomal con curcumina.

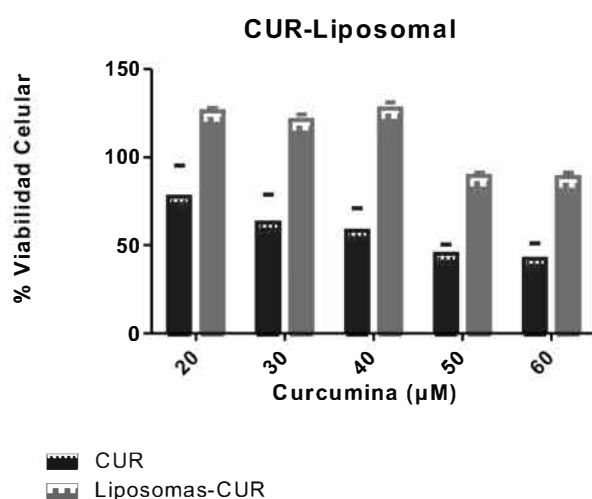


Figura 2. % Viabilidad Celular a distintas concentraciones de curcumina liposomal y curcumina libre. Las barras corresponden a la desviación estándar de los porcentajes de viabilidad celular obtenidos a partir de tres experimentos independientes.

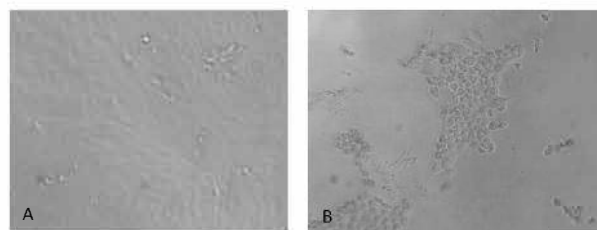


Figura 3. Microscopia Óptica-A) Control de células (sin tratamiento). B) células 4T1 tratadas con curcumina liposomal a una concentración de 10 μM de curcumina. Magnificación: 10x.

Análisis de la captación de curcuminaliposomal por células 4T1 por microscopía láser confocal (MLC).

Una vez obtenidos y caracterizados los liposomas con curcumina, se procedió a estudiar la posibilidad de ingreso de los mismos en los cultivos de células 4T1. Se procedió a hacer la microscopía láser confocal a las 24 horas en donde se observó una acumulación preferencial de los mismos en una región citosólica de la célula (Figura 4). Por otra parte, en algunas células, observamos una co-localización de la señal de los liposomas con curcumina (verde) con la señal de LysoTracker (rojo) (amarillo) (Figura 4).

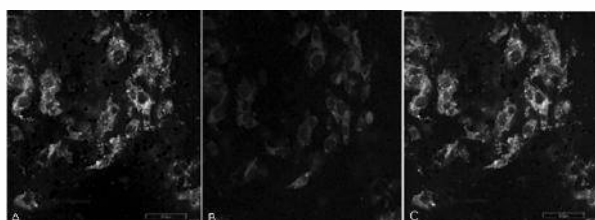


Figura 4. Imágenes de microscopía láser confocal de células 4T1 incubadas con curcumina liposomal por 24 horas. A) Verde: curcuminaliposomal, B) Rojo: LysoTracker. C) Amarillo: "Merge" (colocalización). Magnificación: 60x. Barra de escala: 50 μ m.

Imágenes de fluorescencia ex-vivo en animales BALB/c portadores de tumor mamario 4T1

La imagen ex vivo en ratones BALB/c muestra una baja señal de fluorescencia por parte del tumor (el cual se encuentra referenciado con un círculo), lo cual está indicando que la captación de los nano-sistemas por parte del mismo fue baja. Esto puede deberse a una baja extravasación de los liposomas a nivel de la vasculatura tumoral (Figura 5). Se encontró señal de fluorescencia en intestino y estómago. La señal de fluorescencia en estos órganos puede deberse a la ración ingerida por los animales (agregar imagen control para mostrarlo).

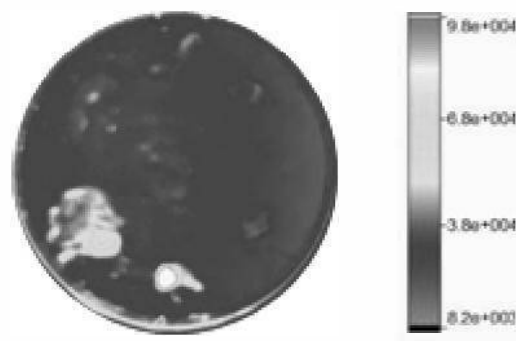


Figura 5. Imagen ex vivo de ratón BALB/c con curcumina liposomal. En donde se observa el tumor marcado con un círculo.

DISCUSIÓN

Llevamos a cabo la encapsulación de la curcumina, con una eficiencia del 30,1 %. Se obtuvieron formulaciones liposomales estables, fueron caracterizadas y mostraron un tamaño nanométrico de 249nm. Estas nanoestructuras presentaron una temperatura de transición de fase de 37,5°C, la cual es cercana a la temperatura fisiológica. Por lo tanto puede existir una transición que permita una liberación de la curcumina.

La curcumina liposomal a las concentraciones estudiadas, presentó cierta actividad antitumoral en células 4T1. Posiblemente la baja actividad antitumoral de la curcumina liposomal sea debido a que no se llegó a la temperatura de transición de fase, al incubarse el sistema liposomal en las células 4T1. Esto posiblemente se corrija bajando la temperatura de transición de fase a través del aumento del colesterol en los nano-sistemas (a nivel de la bicapa del liposoma). La citotoxicidad por parte de la curcumina liposomal en estas células fue confirmada a través de imágenes de microscopía óptica (Figura 3). Asimismo se estudió la captación de este nano-sistema por las células 4T1, encontrándose que fueron captados y co-localizaron con lisosomas a las 24 horas.

La imagen ex vivo en ratones BALB/c muestra una baja señal de fluorescencia por parte del tumor (Figura 5), lo cual está indicando que la captación de los nano-sistemas por parte del mismo fue baja. Esto puede deberse a una baja extravasación a nivel de la vasculatura tumoral.

Los resultados obtenidos son alentadores e impulsan que se continúe con la investigación de estos liposomas como agentes terapéuticos de tumores sólidos vascularizados.

Nos planteamos continuar este trabajo con la generación de liposomas con temperatura de transición de fase menor, así como liposomas peguados y glicoliposomas (liposomas derivatizados con glucosa) de modo de mejorar su especificidad por el tumor, que creemos mejoraría la captación a nivel tumoral *in vitro* e *in vivo*.

CONCLUSIÓN

A partir de los resultados *in vitro* e *in vivo* obtenidos se puede concluir que estos nano sistemas no resultaron ser los más adecuados para su uso para la entrega de curcumina a tumores.

SUMMARY

Curcumin is a natural polyphenol molecule derived from the *Curcuma longa* plant, showing anti-cancerigen, anti-fungal, anti-viral, anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-proliferative properties. Curcumin exhibits a wide availability around the world, it is safe, inexpensive, and shows combat functions against multiple types of cancer, justifying its development as a cancer treatment medicine. Nevertheless, various Basic and clinical studies have confirmed its restricted efficacy due to its low solubility, high metabolic rate and low bioavailability. In order to lead curcumin more selectively towards tumor formations and skip all the already mentioned disadvantages, we have studied various liposomal strategies as "nanocarriers" so as to encapsulate curcumin. Therefore, in order to promote curcumin action and "delivery" as an anti-neoplastic agent, it has been developed a nanosystem of liposomal curcumin. It has been assessed the anti-tumor *in vitro* effect of curcumin and liposomal curcumin in 4T1 cells of a murine breast tumor and *ex vivo* studies were performed in a murine model of a breast tumor induced with 4T1 cells. Results obtained have been encouraging; we have been able to encapsulate curcumin, with an encapsulation efficacy of 31%. Steady liposomal formulations were obtained, which could be characterized, showing that they had a nanometric size (240 nm). Curcumin, as well as the Developer nanosystem, with the studied concentrations,

were cytotoxic in murine 4T1 breast cancer cells. Therefore, the Developer nanosystem has the potential to develop liposomal formulations in tumor "targeting" applications for imaging and oncologic treatment.

KEY WORDS: DRUG TARGETING
NANOTECHNOLOGY
BREAST NEOPLASMS
NEOPLASMS, DIAGNOSIS

BIBLIOGRAFIA

- (1) Maheshwari R, Singh A, Gaddipati J, Srimal R. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sci* 2006; 78(18):2081-7.
- (2) Anand P, Kunnumakkara A, Newman R, Aggarwal B. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol Pharm* 2007; 4(6):807-18.
- (3) López-Lázaro M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: Considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(Suppl.1):103-27.
- (4) Shenoy D, Amiji M. Poly(ethylene oxide)-modified poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *Int J Pharm* 2005; 293(1-2):261-70.
- (5) Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, Hanifepour Y, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett* 2013; 8(1):102.
- (6) Fan Y, Zhang Q. Development of liposomal formulations: From concept to clinical investigations. *Asian J Pharm Sci* 2013; 8(2):81-87.
- (7) Angius F, Floris A. Toxicology *In Vitro* Liposomes and MTT cell viability assay: An incompatible affair. *Toxicol Vitro* 2015; 29(2):314-9.
- (8) Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine* 2015; 2(10):975-99.

(9) Gregoriadis G, Florence A. Liposomes in drug delivery. Clinical, diagnostic and ophthalmic potential. *Drugs* 1993; 45(1):15-28.

(10) Johnston M, Semple S, Klimuk S, Ansell S, Maurer N, Cullis P. Characterization of the drug retention and pharmacokinetic properties of liposomal nanoparticles containing dihydrosphingomyelin. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768(5):1121-7.

(11) Noble C, Guo Z, Hayes M, Marks J, Park J, Benz C, et.al. Characterization of highly stable liposomal and immunoliposomal formulations of vincristine and vinblastine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64(4):741-51.

(12) Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr Drug Deliv* 2007; 4(4):297-305.



TERAPIA REMINERALIZADORA ALTERNATIVA EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA

Dr. Oscar Cao Fernández

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.4>

Doctor en Odontología; odonto-pediatra. Odontólogo de Adolescentes de la D.N.S.F.F.AA.

RESUMEN

Hace ya mucho tiempo que en odontología se ha abierto un campo muy importante en el tratamiento de las lesiones incipientes de caries así como en la prevención de las mismas.

La evidencia muestra la acción de agentes promotores de la remineralización de los tejidos dentarios desde etapas tempranas.

El tratamiento no invasivo de las lesiones incipientes mediante remineralización constituye un gran logro en el manejo de la enfermedad y la misma puede ser posible con una variedad de agentes disponibles siendo hasta el momento el fluoruro el agente más comúnmente utilizado.

Se ha investigado sobre la aplicación tópica de otros minerales que también pueden ser utilizados como remineralizantes (calcio y fosfato) que pueden fácilmente difundir a través de los poros del esmalte para remineralizar lesiones incipientes del mismo y sobre los productos comerciales existentes en el mercado que los contienen.

PALABRAS CLAVE: CARIES DENTALES
DESMINERALIZACIÓN
MANCHAS BLANCAS DENTALES
ODONTOLOGÍA
REMINERALIZACIÓN DENTARIA

INTRODUCCIÓN

Debido a la ausencia de células, el esmalte no puede autorregenerarse cuando su integridad se ve comprometida, no obstante, puede adquirir minerales a partir del medio acuoso circundante y así remineralizarse. Se comprobó el efecto remineralizante de la saliva natural, la saliva artificial y de sustancias con fases minerales que contienen calcio y fosfato, lo que representa una esperanza para la conservación de la integridad de esta estructura y de las subyacentes. La búsqueda de productos que sean biocompatibles y se incorporen a la estructura del esmalte, de forma que lo remineralicen y/o reparen, constituye un desafío para la investigación en odontología y un propósito común a diversos grupos de investigación en materiales dentales (1).

Es evidente el avance que se ha generado en las últimas décadas en referencia a la evolución en el abordaje de

las enfermedades más prevalentes en el área odontológica (2).

La concepción moderna de caries dental como un proceso dinámico resultado de continuos mecanismos de desmineralización-remineralización de los tejidos duros dentarios (esmalte, dentina y cemento), hace necesario avanzar en la profundización de la evidencia científica disponible que apoya una Odontología de Mínima Intervención (2,3) cuyos pilares fundamentales son: a) máximo confort al paciente, b) máxima preservación de los tejidos y c) promoción de la capacidad reparadora. Esta filosofía dirige los esfuerzos a promover los factores protectores en el mantenimiento de la salud, la resolución primaria de las enfermedades, detectándolas precozmente y tratándolas en su nivel inicial, enfatizando los conceptos de máxima prevención, tratamiento mínimamente invasivo y controles periódicos.

Su principal objetivo es fortalecer el componente educativo llegando a los pacientes a través de la información y motivación, haciendo que estos se sientan responsables de su propia salud.

El Sistema Internacional de Detección y Asesoramiento de Caries plantea las siguientes definiciones:

- Se considera que una lesión activa tiene mayores posibilidades de transición (progresión, detención o regresión) que una lesión inactiva.
- Se considera que una lesión inactiva (detenida) tiene menores posibilidades de transición que una lesión activa.

La visión clínica debe determinar la actividad de la lesión, para lo cual se establecen algunas modificaciones a los criterios básicos de Nyvad (2), que incluyen aspecto visual, sensibilidad al tacto y potencial de acumulación de placa.

Actualmente la comunidad científica acuerda necesario clasificar también a la caries dental de acuerdo al sitio anatómico en el que asienta la lesión: caries a nivel de la corona dentaria y de la superficie radicular ya que existen diferencias entre ambas, derivadas de las características bioquímicas de los tejidos en que se desarrollan.

Basándose en estos conceptos surge la filosofía contemporánea de "intervención no invasiva" de la caries dental, adoptándose el criterio de que las lesiones que involucran esmalte, dentina y cemento superficiales y/o que han progresado aún hasta el límite amelo-dentinario, pueden ser controladas y revertidas, cuando se crean las condiciones que hacen que los desafíos cariogénicos del microambiente sean suficientemente controlados. Este control se logra con la eficiente desorganización del biofilm y muchas veces, con la utilización de agentes terapéuticos tratando los tejidos desmineralizados.

El cambio de paradigma hacia la salud se observa en que el significado de "restauración" en odontología en el nuevo modelo preconiza tratar los tejidos dentarios afectados por el proceso carioso más que tallar los órganos dentarios.

Cabe aclarar que al igual que siempre el clínico debe evaluar la remineralización utilizando técnicas no invasivas y de forma extremadamente cuidadosa (3).

Evolución de los productos y estudios al respecto

Por muchos años la investigación científica ha establecido evidencias claras de la relación entre riesgo de caries dental y presencia de carbohidratos fermentables en el medio ambiente bucal. La evidencia actual también sugiere que el efecto cariogénico de estos carbohidratos fermentables puede ser incrementado o atenuado por otros componentes de la dieta.

Ya desde 1946 fueron identificados componentes anticariogénicos en la leche como caseína, calcio y fosfato (2,3).

Estudios reportan investigaciones que concluyen que la leche, leche concentrada, en polvo y quesos cuentan con actividad anticariogénica en animales y en modelos de caries in situ. En 1984, se iniciaron las investigaciones en ratas, demostrando la acción de la caseína como promotora de la remineralización de las lesiones cariosas en el esmalte, manteniendo una super saturación mineral (2).

Dentro de los primeros estudios sobre el tema se encuentra el de Harper sobre la prevención de la desmineralización y/o promoción de la remineralización por caseína, lactato cálcico, calcio ionizable y especies de fosfatos presentes en las comidas diarias. Estos investigadores encontraron que el queso intercalado entre comidas cariogénicas en una alimentación programada era protector contra la caries bucal siendo menos protectora su acción sobre superficies de surcos (4).

El primer estudio realizado que reporta la potencial anticariogenicidad del queso en seres humanos fue en 1986 (2), aunque ya en el año 1975 (3) investigadores notaron que cuando el queso era masticado por un minuto luego de la ingesta de sucrosa, el descenso del pH normalmente producido por la ingesta de sucrosa retornaba a su base dentro de los cinco minutos posteriores. En la placa interproximal este bloqueo se reportó que duraba tanto como media hora. Los mismos resultados consistentes con los de modelos animales y estudios in vitro fueron demostrados (5). El promedio de reducción del 71% de penetración interdientaria causada por el queso fue altamente significativa.

Los principales factores por los cuales el queso podría reducir la desmineralización serían: a) disminución del pH crítico debido a la difusión dentro del biofilm de calcio y fosfato desde el queso b) el buffering del pH de la saliva del biofilm estimulados por la masticación del queso c) aumento en el tiempo de aclaramiento del azúcar por la saliva estimulada por el queso d) inhibición de las bacterias cariogénicas por los ácidos grasos u otros componentes no identificados del queso e) aceleración del aumento del pH por la posible presencia en el queso de péptidos similares a los factores salivales estabilizadores del pH f) reducción en la desmineralización por la acción de proteínas adsorbidas actuando como buffers o restringiendo la difusión iónica en la superficie del esmalte (5).

En los últimos años, agentes bioactivos basados en productos derivados de la leche se han desarrollado con la finalidad de aportar directamente al medio bucal, los elementos que favorecen la remineralización de los tejidos dentarios (calcio y fosfato) bajo condiciones cariogénicas, enriqueciendo el entorno y promoviendo la recristalización (2).

Definición y composición

CPP: Fosfopéptidos caseicos

ACP: Calcio y fosfato amorfos

COMPLEJO CPP-ACP: Complejo de fosfopéptidos caseicos o caseína fosfopeptídica + calcio y fosfato en su forma amorfa (o soluble) y se comercializa bajo la marca comercial Recaldent®. Conforman un complejo de Fosfato de Calcio Amorfo (ACP poco soluble), estabilizado por un fosfopéptido (CPP) (2,6). Se ha propuesto un mecanismo anticariogénico multifactorial del compuesto CPP-ACP conocido bajo el nombre registrado de Recaldent® (2,6,7).

Los CPP tienen la habilidad de elevar la solubilidad mineral bivalente. Esto es relevante para numerosas funciones biológicas en la cavidad oral (promoción de la remineralización del esmalte dentario, prevención de la desmineralización y buffering del pH de la placa). Además los CPP podrían jugar un rol positivo como agentes profilácticos de caries, en las erosiones del

esmalte y en la regresión de lesiones de mancha blanca. La mayoría de los estudios *in vitro* e *in situ* demostraron fuerte evidencia para la bioactividad de los CPP en la cavidad oral (8,9).

Los fosfatos de calcio amorfos (ACP) constituyen un sistema de calcio y fosfato no estabilizado donde una sal de calcio (como el sulfato de calcio) y una sal de fosfato (como el fosfato de potasio) se liberan separadamente. Estas sales se mezclan con la saliva, se disuelven liberando iones calcio y fosfato (7).

Definición de remineralización

La remineralización se define como el proceso mediante el cual a partir de una fuente externa se depositan iones calcio y fosfato en el esmalte. La deposición ocurre en los espacios desmineralizados del cristal del esmalte y de esta forma se produce una ganancia neta de minerales. Aún cuando esta estructura no es capaz de autorregenerarse o auto-repararse, puede ganar minerales a partir del medio circundante. En la remineralización ocurre un proceso inverso al de la disolución de los cristales de hidroxiapatita, la precipitación mineral se presenta a partir de la fase acuosa que circunda el esmalte. Se restablecen las concentraciones normales de calcio y fosfato, se controla la progresión del defecto y se propicia el establecimiento de las condiciones de equilibrio. Actualmente se conocen tres agentes a partir de los cuales el esmalte dental se puede remineralizar: la saliva natural, la saliva artificial y las soluciones remineralizantes (7).

Bioquímica del nanocomplejo CPP-ACP

Existe un grupo de péptidos, llamados FOSFOPEPTIDOS CASEICOS o CASEINA FOSFOPEPTIDICA (CPP), que estabilizan el calcio y el fosfato, conservándolos en una forma amorfa o soluble no cristalina conocida como ACP.

Los fosfopéptidos caseicos estabilizan los iones calcio y fosfato a través de la formación de complejos. El fosfato de calcio en estos complejos está biológicamente disponible para la reabsorción intestinal y la remineralización de las lesiones subsuperficiales en el esmalte dentario.

La leche bovina contiene 30 mM de calcio y 22 mM de fosfato inorgánico en solución con la mayoría del calcio (68%) y fosfato (47%) asociado con las proteínas alfaS1 - alfaS2 -, beta - y k - caseína en micelas caseínicas. Estas micelas sirven en el neonato como portadores de fosfato cálcico proporcionándole una fuente de iones de calcio disponibles para la formación ósea y dentaria.

La habilidad de las micelas caseínicas de mantener iones calcio y fosfato en estado soluble es retenida por los péptidos tripticos multifosforilados de las caseínas conocidos como fosfopéptidos caseicos (CPP). Los mayores tripticos CPP son: beta CN (1-25) y alfaS1-CN (59-79) con cantidades mas pequeñas de alfaS2-CN (46-70) y alfaS2-CN (1-21).

Los CPP estabilizan los iones calcio y fosfato bajo condiciones neutrales y alcalinas formando soluciones metaestables que están supersaturadas con respecto a las fases básicas calcio y fosfato. Los CPP se forman in vivo por la digestión normal de caseína. En resumen la habilidad de estabilizar fosfato cálcico y además aumentar la solubilidad mineral y biodisponibilidad confiere a los CPP el potencial de ser vehículos biológicos de reparto de calcio y fosfato (7,10).

Descripción del agente:

El agente se basa en un nanocomplejo derivado de la proteína de la leche CPP con fosfato de calcio amorfo (ACP).

Estudios profundizan en la temática y acuerdan que el complejo CPP-ACP ha demostrado sin lugar a dudas su acción preventiva en la desmineralización del esmalte y en la promoción de la remineralización de la superficie adamantina en lesiones cariosas tanto en animales como en humanos (11,12).

El complejo CPP-ACP ha demostrado tener potencial anticariogénico en experimentos in situ en el laboratorio, en animales y en humanos (2). Las moléculas de CPP-ACP necesitan un desafío ácido para ser activadas y de esta manera se separaría el ACP de la caseína (3). El CPP-ACP puede acceder a la superficie dentaria a través de varios productos: gomas de mascar, crema o mousse de uso tópico, enjuagatorios, dentífricos y en materiales de restauración (vidrio ionómeros) debido a su biodisponibilidad (2).

En las diversas investigaciones realizadas a lo largo del tiempo con respecto a este producto se observa razonable evidencia con respecto a:

- a) la remineralización de las lesiones subsuperficiales de esmalte catalogada de buena a razonable utilizando gomas de mascar libres de azúcar conteniendo CPP-ACP.
- b) la ácido-resistencia de lesiones subsuperficiales de esmalte que fueron remineralizadas con gomas de mascar libres de azúcar conteniendo CPP-ACP.
- c) la retención en placa y en las lesiones remineralizadas de esmalte de varios compuestos de calcio usando enjuagatorios o gomas de mascar libres de azúcar conteniendo CPP-ACP.
- d) La reducción en el potencial de erosión de bebidas ácidas (para deportistas) con el agregado de bajas concentraciones (<1.0%) de CPP-ACP sin una significativa alteración del gusto (2,13).

El agregado de fluoruro al CPP-ACP (CPP-ACFP) genera un nuevo producto incorporando el fluoruro al nanocomplejo (A).

Los productos de fosfopéptidos incluyen tres tipos:

- 1 - Fosfopéptidos sólo de caseína (CPP);
- 2 - Fosfopéptidos con fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP), que contienen 18% de ión calcio y 30% de ión fosfato, sobre la base de peso y
- 3 - Fosfopéptidos con fosfato de fluoruro de calcio amorfo (CPP-ACFP) (14).

Este último está diseñado para proporcionar todos los elementos esenciales de remineralización (calcio, fosfato, fluoruro, agua) localizada a nivel de la superficie del diente y dentro de la placa dental. Más importante aún, a medida que las enzimas de la placa, tales como fosfatasas y peptidasas, degradan lentamente los productos CPP, el efecto neto es un aumento del pH causado por liberación de amoníaco (14).

Otros estudios utilizaron dos grupos: al primero le realizaron grabado previo del esmalte con ácido fosfórico al 35-42% y aplicación de Recaldent® y goma de mascar con Recaldent® (Trident® de Adams) mientras que al segundo le realizaron lo mismo sin previo grabado ácido del esmalte.

A los 60 días observaron un cambio de coloración en la zona desmineralizada que fue grabada con respecto a la que no fue grabada lo cual significó una mejor penetración del producto al abrir los poros del esmalte desmineralizado (15).

Obtención y características químicas

Se obtiene por digestión de la caseína a través de la actividad de la tripsina, con el agregado de fosfato de calcio y su posterior purificación por ultrafiltrado. Esta parte peptídica (CPP) mantiene el calcio y el fosfato en una forma amorfa y soluble, iones calcio y fosfato disponibles (2).

Los productos CPP, en particular CPP-ACFP se desarrollan sobre la base científica de los componentes de la leche en la prevención de las caries. Existe un considerable volumen de literatura respecto a compuestos de fluoruro suministrados con alimentos ricos en calcio que ayudan en la prevención de caries dental. Sin embargo, es importante distinguir entre leche fluorada (en donde la biodisponibilidad del fluoruro es baja), y CPP-ACFP, en donde la biodisponibilidad del fluoruro es alta.

En contacto con la placa y con la superficie dentaria, CPP-ACP se une a ellas aumentando el nivel de fosfato de calcio y resultando en un reservorio de calcio y fosfato, pH dependiente, estableciendo una supersaturación de estos iones respecto al esmalte dentario.

La saliva contiene una gama de iones inorgánicos incluyendo calcio, fosfato, fluoruro, magnesio, sodio, potasio, y cloruro. Varios componentes de la saliva ayudan a mantener la sobresaturación de saliva con iones calcio e iones fosfato. La estaterina inhibe la precipitación y el crecimiento de cristales de fosfato de calcio. Ésta es una fosfoproteína con una fuerte afinidad al calcio y al esmalte, así como otras superficies de apatita. Los fosfopéptidos derivados de la caseína (CPP) poseen varias de las propiedades bioquímicas claves de la estaterina salival del humano.

La estaterina y los CPP comparten homología de secuencia parcial con fosfoproteínas de tejidos mineralizados, tales como la dentina y el hueso. Las

proteínas ricas en prolina funcionan en una manera similar a la estaterina, y se unen a la superficie de los cristales de fosfato de calcio para impedir su crecimiento. Junto con el citrato, estas proteínas unen una considerable porción del total de calcio en la saliva, ayudando a mantener una proporción correcta de calciofosfato iónico. El citrato, como ingrediente en varias bebidas carbonatadas y bebidas deportivas /energéticas, plantea un gran riesgo de erosión dental al unir el calcio y rebajar la concentración de iones calcio libres en la saliva.

Con respecto a este tema, un estudio realizado determinó la concentración necesaria de complejo CPP-ACP que adicionándola a dichas bebidas eliminaría dicha erosión in vitro, arribando a la conclusión de que el agregado de dicho complejo a las bebidas deportivas reducía significativamente el poder erosivo de las bebidas sin afectar el sabor del producto (13).

Las proteínas ricas en prolina son un componente clave de la película, y se unen fuertemente al esmalte por su aminoterminal. El carboxilo-terminal que se arrastra, es el sitio de adhesión para algunas bacterias en las fases tempranas de formación de placa, y es también el sitio de unión para los taninos en la dieta (14).

Datos publicados resumen la acción del CPP-APP de la siguiente manera (2):

- Disminución significativa de la actividad de caries en caras libres:
 - al 0.1% < 14%
 - al 1.0% < 55%.
- Comportamiento similar en fisuras (resultados levemente inferiores).
- Dos exposiciones diarias: < 19% la pérdida mineral.
- En placa aumenta:
 - 144% el contenido de calcio
 - 160% el contenido de fosfato inorgánico.
- Concentraciones de 0.5 a 1.0% reducen la actividad de caries de manera similar a los resultados obtenidos con 500 ppm de fluoruro.

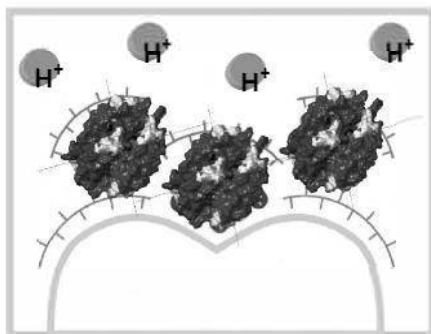
Mecanismo de acción (Fig. 1)

Figura 1. Nanocomplejo CPP-ACP sobre la superficie dentaria

Acción en el proceso desmineralización-remineralización:

La saliva es el sistema natural primario de protección contra los ataques ácidos. Remueve la comida y las bacterias de los dientes y actúa como un lubricante que reduce el desgaste del esmalte. Esta baña el diente con iones de calcio y fosfato sueltos restituyendo los iones que se perdieron durante el proceso cariioso, remineralizando el esmalte, entre otras funciones. El estímulo salival provocado reflexivamente por el gusto y la masticación, lleva a un aumento en la capacidad de pH y de amortiguación (debido principalmente a los niveles elevados de bicarbonato), así como a la sobresaturación de la saliva con calcio y fosfato. Estos factores influyen en el equilibrio entre la desmineralización y la remineralización del esmalte dental (14).

¿Qué pasa cuando la saliva no puede proteger los dientes porque ésta es deficiente o de mala calidad, existen malos hábitos de higiene o existen malos hábitos alimenticios? Se produce la liberación de más iones calcio y fosfato del esmalte de los de los que la saliva logra reponer. Este desequilibrio provoca que los ácidos disuelvan los cristales de apatita. Con el tiempo la estructura del esmalte es severamente dañada y el desarrollo de cavidades es inminente. Es entonces cuando una pasta efectiva que contiene calcio, fosfato y flúor bio-disponible: a) proporciona extra protección a los dientes, b) ayuda a neutralizar los cambios de ácido de las bacterias acidogénicas en la placa, c) ayuda a neutralizar los cambios de ácido de otras fuentes de ácido internas o externas y d) las enzimas de la boca producen péptidos a partir de la proteína láctea.

El complejo CPP-ACP se adhiere a los tejidos blandos, la placa, la película y la hidroxiapatita proporcionando calcio y fosfato amorfo tanto a la saliva como al líquido extracelular de la placa microbiana. El suministro de calcio y fosfato biodisponibles actúa favoreciendo la remineralización, amortiguando los momentos de acidez y reduciendo el efecto de la placa cariogénica sobre la estructura del diente. Un análisis de la química de desmineralización y remineralización indica que la fuente principal de la pérdida de mineral en el proceso de caries es la destrucción de la apatita con la formación de agua como subproducto y la salida de una asociación neutral de calcio, hidrógeno y fosfato a través de la superficie porosa del esmalte. Cuando el CPP-ACP queda en contacto con la superficie dentaria, interactúa con los iones hidrógeno formando una asociación de calcio, hidrógeno y fosfato que por gradiente de difusión ingresa a la estructura del diente reaccionando con el agua consumiéndola y generando la recristalización del tejido.

El compuesto fosfopéptido caseico presenta la capacidad de estabilizar el fosfato de calcio en la superficie dentaria manteniendo altas concentraciones de calcio y fosfato en forma iónica y promoviendo de este modo la remineralización de los tejidos duros.

El CPP puede unir hasta 25 iones calcio, 15 iones fosfato y 5 iones fluoruro por molécula, y puede estabilizar el fosfato de calcio en solución. De lo contrario, en condiciones de pH neutral o alcalino, se forman grupos y núcleos de fosfato de calcio amorfo (ACP) los cuales se precipitan fácilmente fuera de la solución. Por medio de sus múltiples residuos de fosfoseril, el CPP puede aislar su propio peso en fosfato de calcio para formar complejos coloidales. Al unirse a los grupos de ACP en formación, por vía de residuos de fosfoseril, el CPP impide que estos grupos crezcan al tamaño crítico necesario para nucleación y precipitación. Se ha demostrado que los complejos de fosfoproteína de caseína y los complejos de fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) ejercen efectos anticariogénicos en modelos de caries in situ de laboratorio, animales y humanos. Estos complejos localizan ACP en la placa dental y aumentan sustancialmente el nivel de fosfato de calcio, el cual sirve a su vez como depósito para iones calcio e iones fosfato libres.

El efecto neto es que el fluido de placa (y de saliva) se mantiene en una condición de sobresaturación con respecto al esmalte del diente, tanto para los iones calcio como para los iones fosfato. Esto suprime la desmineralización y aumenta la remineralización, y por ello puede ser explotado clínicamente para prevenir las caries y erosión dental (7,14).

La forma como estos actúan se debe al tamaño y la electroneutralidad de los nanocomplejos. Ellos ingresan a las porosidades de la lesión subsuperficial del esmalte y difunden por gradiente de concentración dentro de la lesión, donde los CPP-ACP liberan iones calcio y fosfato que se depositan en los vacíos del cristal. Los CPP tienen una alta afinidad por la apatita. El mineral que se forma es consistente con la hidroxiapatita y cuando el fluoruro está presente, el mineral es consistente con fluorhidroxiapatita (7).

La actividad preventiva y anticariogénica del CPP-ACP se explica entonces por un triple mecanismo (Figs.2 y 3);

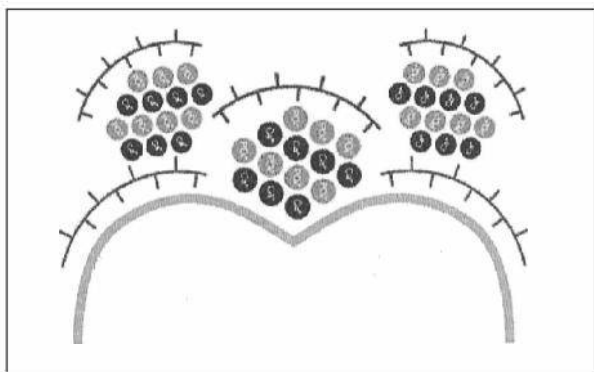


Figura 2

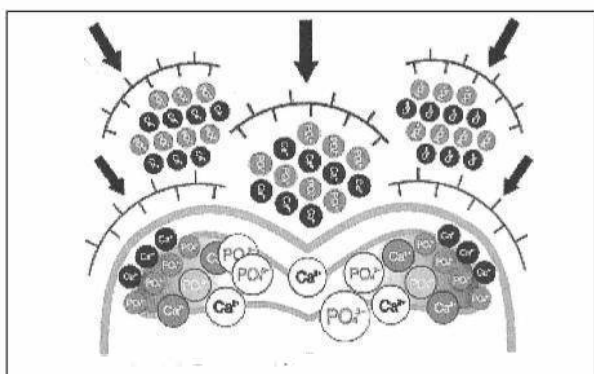


Figura 3

1) La capacidad de liberar calcio y fosfato en forma iónica al medio bucal por un mecanismo pH dependiente, generando la promoción de la remineralización de los tejidos duros.

2) La capacidad buffer del agente, controla los procesos de desmineralización. Los estudios han evidenciado la acción amortiguadora de la caseína en el grado de acidez de la placa microbiana.

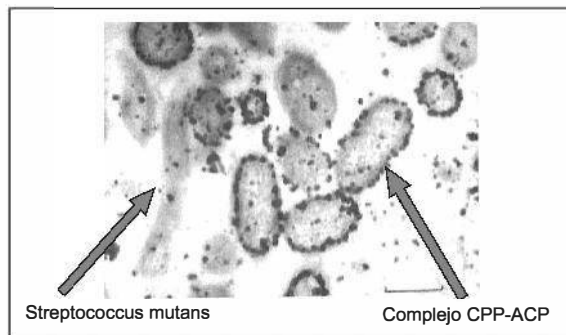


Figura 4

Acción antimicrobiana

1) Estudios en ratas demostraron que dietas cariogénicas que incluían caseín-fosfopéptido (CPP), reducían significativamente la colonización del *Streptococcus mutans* (2,9,14) y del *Streptococcus sobrinus*. Los estudios de Rose (2) demostraron la adherencia del CPP-ACP a los *Streptococcus mutans* de la placa microbiana (Fig. 4). Microfotografías electrónicas de placa supragingival permiten observar la presencia de densas partículas del complejo CPP-ACP asociadas con la membrana bacteriana del *Streptococcus mutans* y en la matriz intercelular. La presencia de CPP-ACP genera un importante reservorio de calcio y una lenta difusión de calcio libre. Esta situación además de intervenir en el proceso de remineralización, también puede tener efectos bacteriostáticos o bactericidas si la concentración de calcio supera 1 mmol/l (2,14).

Acción en dentina

Para la determinación del efecto del complejo CPP-ACP en pasta sobre la desmineralización de dentina en bovinos se plantea que el CPP y el ACP tienen un efecto protector en la erosión dentaria disminuyendo la desmineralización y promoviendo la remineralización o la combinación de ambos procesos (16).

El depósito de ACP en la superficie tisular tiene una acción buffer en la actividad iónica de calcio y fosfato colaborando en el mantenimiento de un estado de sobresaturación que disminuye la desmineralización. Por lo tanto los resultados de los estudios demuestran la efectividad del CPP-ACP en la prevención de la desmineralización del tejido dentinario (Fig.5).

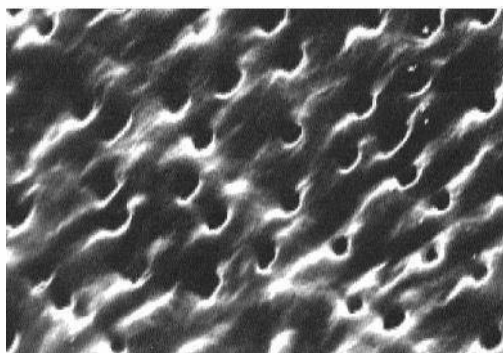


Figura 5. Microfotografía de tejido dentinario remineralizado.

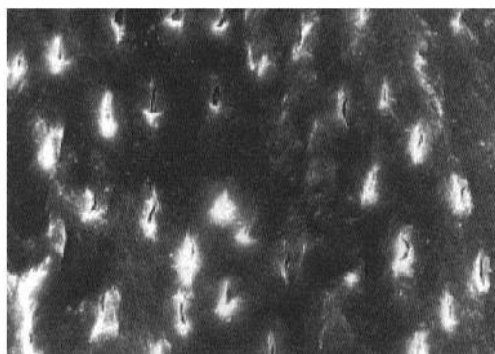


Figura 6. Microfotografía de tejido dentinario expuesto a nivel cervical

Asociación con fluoruros

El efecto remineralizante en la subsuperficie de una lesión de caries por la acción de una solución estabilizada de caseín fosfopéptido con calcio, fosfato y fluoruro (CPP-ACFP). La remineralización de la subsuperficie de la lesión cariosa se observó a todos los valores de pH ensayados (4.5 a 7.0) pero con un máximo a pH 5.5. Las soluciones con CPP-ACFP produjeron una remineralización mayor que las de CPP-ACP a pH 5.5 y más bajo y concluyen que el mineral formado corresponde a fluorapatita e hidroxiapatita respectivamente (17).

La remineralización obtenida utilizando pasta con CPP-ACFP aumenta gradualmente en las semanas

subsiguientes de aplicación. La presencia de 0.2% de FNa (900 ppm) con CPP-ACP en la pasta CPP-ACFP co-localizaría iones calcio, fosfato y fluoruro sobre la superficie del diente presumiblemente como nanocomplejos CPP-ACP/F. En la superficie del esmalte cuando los iones de flúor entran en contacto con los iones libres de calcio y fosfato rápidamente se forma fluorapatita en la capa superficial, la cual ya sabemos es mas resistente a la disolución por el ataque ácido del desafío cariogénico (H).

El efecto sinérgico del fluoruro y el caseín fosfopéptido-fosfato de calcio amorfo en la actividad anticaries debe atribuirse a la formación de un complejo CPP-ACFP (flúor fosfato de calcio amorfo). Este estudio determinó la potencialidad del CPP-ACP en presencia de iones fluoruro para aumentar la incorporación de éste en la placa supragingival y en la superficie del esmalte y conjuntamente contar con una fuerte acción promotora de la remineralización tisular. Los fluoruros incorporados son de baja concentración ya que las concentraciones altas promueven la formación de fluoruro de calcio en la superficie pudiendo obstruir las vías de difusión (Fig. 7 y 8) (18).

La eficacia sobre el esmalte desmineralizado después del tratamiento con pastas que contenían CPP-ACP o CPP-ACFP en comparación con aquellas con 0.05% FNa demostró que el tratamiento con CPP-ACP o CPP-ACFP resultó en una mayor oclusión de los defectos de la superficie del esmalte y los tests de microdureza revelaron efectos significativos del CPP-ACP y CPP-ACFP en comparación con el FNa concluyendo que las pastas que contienen CPP-ACP o CPP-ACFP mostraron mayor potencial para remineralizar las lesiones superficiales de esmalte (19).

En otro estudio se utilizaron tres grupos de piezas dentarias con esmalte desmineralizado:

- a) al grupo 1 lo trataron con complejo CPP-ACP
- b) al grupo 2 lo trataron con Complejo CPP-ACFP y
- c) al grupo 3 lo trataron con saliva.

Tanto el grupo a) como el b) remineralizaron sustancialmente el esmalte mostrando el grupo 2 mayor potencial de remineralización que el 1.

Este estudio confirmó el efecto sinérgico del fluoruro con el complejo CPP-ACP sobre la remineralización del esmalte dentario desmineralizado (20).

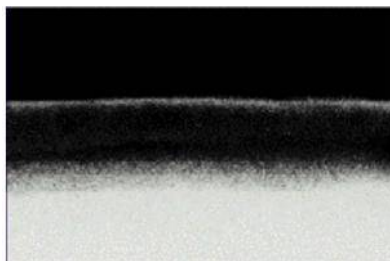


Figura 7. Superficie dentaria desmineralizada sin cavidades

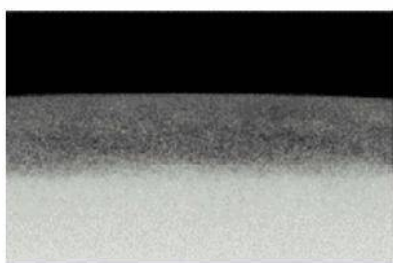


Figura 8. Remineralización evidente después de dos semanas de utilizar MI Paste®

Indicaciones

Los beneficios de este complejo alcanzan en la práctica asistencial a pacientes: de alto riesgo, discapacitados /especiales, que cursan situaciones de riesgo: fisiológicas (gestantes, adolescentes) o patológicas (diabéticos, oncológicos, pacientes con SIDA), pacientes con desórdenes alimentarios (bulimia, anorexia) y portadores de aparatología ortopédica, ortodóncica o protésica (A).

Este producto ha sido ampliamente utilizado en la práctica ortodóncica para ayudar en la prevención del desarrollo de lesiones de mancha blanca y ha demostrado colaborar en el endurecimiento del esmalte. Las lesiones pueden ser grabadas previamente por 15 segundos para que la superficie se vuelva más porosa y permeable al producto (21).

Preparados tópicos de CPP-ACP, CPP-ACFP están a disponibilidad como pastas espesas tópicas para uso clínico en portadores de bandeja o para cepillado directo sobre los dientes. Además de su uso para prevenir caries dental o erosión dental, estas preparaciones son muy

apropiadas para el manejo de hipersensibilidad de la dentina cervical, una condición que a menudo es asociada con flujo salival o pH disminuidos. La consistencia espesa cremosa de los productos de CPP-ACP se ajusta bien para la auto-aplicación por el paciente mismo. Lo que es más, el CPP-ACP es completamente seguro si se ingiere, lo que es una consideración importante para productos que serán utilizados por los pacientes en sus hogares.

Previo a la colocación de la pasta conteniendo el complejo CPP-ACP se debe eliminar la capa externa hipermineralizada de la lesión de mancha blanca a través de la microabrasión, seguido de la aplicación diaria domiciliar de CPP-ACP y así no involucrar procedimientos restauradores (22).

La microabrasión es el proceso que utiliza un compuesto ácido y abrasivo sobre la superficie del esmalte abrasionando y puliendo la superficie del esmalte. La aplicación de una técnica de combinación de microabrasión junto con una crema con CPP-ACP resultó en una regresión significativa de las lesiones de mancha blanca siendo una técnica exitosa con o sin la utilización de la pasta con CPP-ACP (23).

Las lesiones de mancha blanca, como se dijo anteriormente, afectan muchos pacientes con ortodoncia que muestran poco involucramiento con las medidas de higiene y los consejos preventivos. El tamaño de una lesión de mancha blanca puede disminuir con el tiempo. El CPP-ACP y los agentes fluorados colaborando en la remineralización aumentada del esmalte desmineralizado. Sin embargo, la microabrasión es el mejor método para el tratamiento cosmético de estas lesiones de mancha blanca desmineralizada postortodónticas (24).

Contraindicaciones

- No utilizarlo en pacientes que tengan, o se sospeche que puedan ser alérgicos a proteínas lácteas y/o sean sensibles o alérgicos a cualquiera de los componentes del producto a ser utilizado o recomendado.
- No utilizarlo en niños menores de 6 años ya que no tienen el reflejo de la deglución maduro (19).

Presentaciones comerciales

· En crema, de uso tópico (GC corporation):

- Concentración al 10%. MI Paste™ o Tooth Mousse™ con Recaldent® (CPP-APP) nombre registrado que depende del país donde es comercializado. La composición química de MI Paste de acuerdo al fabricante es: agua, glicerol, CPP-APP, D-sorbitol, Xylitol, CMC-Na, propilenglicol, Sio₂, goma de Guar, sacarina, etil p-hidroxibenzoato. Presenta un valor de pH de 7.8 (A).

- Concentración al 10% más 900 p.p.m. de Flúor. MI Paste Plus™ o Tooth Mousse Plus con Recaldent® (CPP-ACFP).

Estos son excelentes vehículos para proporcionar calcio y fosfato en forma iónica generando la lenta liberación de sus componentes a nivel de la superficie dentaria y con propiedades de difusión a la subsuperficie.

En goma de mascar o chiclets con 18.8 mg. de Recaldent®. Beldent White Extra Care y Trident White (Cadbury Schweppes) (2,21).

Dentífricos con ingredientes activos de Recaldent® (GC Tooth Mousse Plus™) y fosfato tricálcico funcionalizado (3M ESPE Clin Pro™ Tooth Creme) han tenido un avance para la remineralización de esmalte y dentina. Sin embargo, el uso de estos dentífricos podría conducir a un efecto indeseable de formación de cálculos.

Los dentífricos remineralizantes trabajaron por la provisión de calcio, fluoruro, iones fosfato y optimizando el pH del medio ambiente oral, sin evidenciar en ninguno de los grupos ensayados la formación de cálculos dentarios (sarro) (6).

· Con respecto a su incorporación dentro de materiales de obturación citamos concretamente los estudios realizados con respecto a su incorporación a los Cementos de Ionómero de Vidrio.

Al incorporar el complejo CPP-ACP a un cemento de vidrio ionómero (CVI) de autocurado para valorar como influía dicha incorporación en las propiedades físicas y mecánicas del material así como en la disponibilidad de iones e inhibición de la desmineralización, disminuyó la

resistencia final del CVI y se prolongó el tiempo de colocación permaneciendo, sin embargo, los valores dentro de los límites ISO. La incorporación de 3% o 5% de CPP-ACP disminuyó la liberación de flúor por parte del CVI mientras que la liberación de calcio y fosfato inorgánico fue mayor. El área de esmalte desmineralizado adyacente al CVI con 3% o 5% de CPP-ACP fue significativamente más pequeña comparados con aquellas piezas obturadas con CVI convencional por lo que concluyeron que la incorporación de 3% de CPP-ACP dentro del CVI tiene el potencial de mejorar su habilidad anticariogénica sin afectar adversamente sus propiedades mecánicas. Se demostró que la incorporación de CPP-ACP dentro del CVI Fuji tipo IX (GC Corporation, Tokyo, Japan) mejora la liberación de fluoruro y fosfato inorgánico (25).

En la actualidad la empresa GC Corporation está abocada a la incorporación del complejo CPP-ACP a barnices para aplicación sobre la superficie dentaria pero este tema aún se encuentra en sus primeras etapas de investigación.

Conclusiones

La remineralización a partir de la saliva o de sustancias como la que trata este trabajo constituye una posibilidad de recuperar la integridad del esmalte dental sin necesidad de llevar a cabo restauraciones convencionales que conducen, muchas de las veces, al desgaste innecesario de tejidos sanos.

En definitiva la mezcla de los iones calcio y fosfato cuando se utiliza este producto da como resultado final, la precipitación de ACP o si está presente el fluoruro, de fosfato de fluoruros de cálcicos amorfos (ACFP). En el ambiente intra-oral estas fases (ACP y ACFP) son potencialmente inestables y pueden transformarse rápidamente en un estado termodinámicamente más estable con fase cristalina (como hidroxiapatita o fluorhidroxiapatita).

La condición de sobresaturación de iones calcio flúor y fosfato que se genera cuando se aplican estos productos con respecto al esmalte dentario es lo que en definitiva lleva a suprimir la desmineralización y aumentar la remineralización pudiendo por ello ser utilizados clínicamente para prevenir las caries y la erosión dental.

La investigación científica en el presente está dirigida a comprobar la eficiencia remineralizante de las fórmulas disponibles en el mercado de este producto en forma de pasta, especialmente sobre la superficie dentinaria, su acción en caries radicular y en el tratamiento de lesiones por erosión a consecuencia del consumo de bebidas ácidas.

SUMMARY

It has been a long time since an extremely significant field for the treatment of emerging cavity lesions has been opened, related as well to their prevention. Evidence shows the action of promoting agents for the remineralisation of dental tissue from early stages.

Non invasive treatment of emerging lesions through remineralisation becomes a great achievement in the management of the disease, and this is possible with various available agents; among them, fluoride is the most commonly used.

It was carried out a review of literature about topical application of other minerals which can also be used as remineralizing agent (calcium and phosphate), since they can easily spread through the enamel pores in order to remineralize its emerging lesions and compared to existing commercial products containing them and which can be found in the market.

KEY WORDS: DENTAL CARIES
DEMINERALIZATION
DENTISTRY
TOOTH REMINERALIZATION

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cochrane N, Reynolds E. Calcium phosphopeptides mechanisms of action and evidence for clinical efficacy. *Adv Dent Res* 2012; 24(2):41-47.
- (2) López M, Castro J. La terapia remineralizadora en la práctica preventiva y restauradora de la odontología. *Odontoestomatología* 2008; 10(11):22-31.
- (3) Metha R, Nandlal B, Prashanth S. Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate

fluoride on artificial enamel white spot lesion: an in vitro light fluorescence study. *Indian J Dent Res* 2013; 24(6):681-9.

- (4) Harper D, Osborn J, Hefferren J. Clay Cariostatic Evaluation of Cheeses with Diverse Physical and Compositional Characteristics. *Caries Res* 1986; 20(2):123-30

- (5) Silva M, Jenkins G, Burgess R, Sandham H. Effects of Cheese Experimental caries in human subjects. *Caries Res* 1986; 20(3):263-69.

- (6) Sharma E, Vishwanathamurthy R, Nadella M, Savitha A, Gundannavar G, Hussain M. A randomised study to compare salivary pH, calcium, phosphate and calculus formation after using anticavity dentifrices containing Recaldent® and functionalized tri-calcium phosphate. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16(4):504-7.

- (7) Úsuga M. Efecto de una sustancia remineralizante modificada en el llenado de defectos de esmalte dental. Tesis presentada como requisito para optar al título de maestría en odontología. Facultad de odontología. Bogotá, Colombia, 2012. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/8502/1/margaritavivianausugavacca.2012.pdf> [Consulta 05/06/2015]

- (8) Nongonierma A, Fitzgerald R. Biofunctional properties of caseinophosphopeptides in the oral cavity. *Caries Res* 2012; 46(3):234-67.

- (9) Aimutis W. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *J Nutr* 2004; 134(4):989S-95S.

- (10) Cross K, Huq N, Palamara J, Perich J, Reynolds E. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem* 2005; 280(15):15362-9.

- (11) Reynolds E, Cain C, Weber F, Black C, Riley P, Johnson I, et.al. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *J Dent Res* 1995; 74(2):1272-79.

- (12) Reynolds E, Cai F, Shen P, Walker G. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Den Res* 2003; 82(3):206-11.

- (13) Ramalingam L, Messer L, Reynolds L. Adding caesin phosphopetide-amorphous calcium phosphate to sports drinks to eliminate in vitro erosion. *Pediatr Dent* 2005; 27(1):61-7.
- (14) Walsh L. Aspectos clínicos de biología salival para el Clínico Dental. *J Minim Interv Dent* 2008; 1(1):5-23.
- (15) Conesa C, Edelberg M, Tudor C. Tratamiento remineralizador de las manchas blancas: nuevos criterios en el tratamiento remineralizador de las manchas blancas. *Rev Soc Odontol Plata* 2006; 19(36):24-29.
- (16) Yamaguchi K, Miyazakim M, Takamizawa T, Inage H, Kurokawa H. Ultrasonic determination of the effect of Casein Phosphopeptide Amorphous Calcium Phosphate Paste on the desmineralization of bovine dentin. *Caries Res* 2007; 41(3):204-7.
- (17) Cochrane N, Saranthan S, Cai F, Cross K, Reynolds E. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilized solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008; 42(2):88-97.
- (18) Reynolds E, Cai F, Cochrane N, Shen P, Walker G, Morgan M, et.al. Fluoride and Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate. *J Den Res* 2008; 87(4):344-8.
- (19) Peric T, Markovic D, Radojevic V, Heinemann R, Petrovic B, Lamovec J. Influence of pastes containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on surface of demineralized enamel. *J Appl Biomater Funct Mater* 2014; 12(3):234-9.
- (20) Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan S. Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: An in situ study. *Arch Oral Biol* 2010; 55(7):541-4.
- (21) Jerrold L, Naghavi N. Fighting white spots. *Orthodontic News* 2010. Disponible en: http://www.orthodonticproductsonline.com/issues/article/s/2010-10_02 [Consulta 05/06/2015]
- (22) Ardu S, Castioni N, Benbachir N, Krejci I. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. *Quintessence Int* 2007; 38(8):633-6.
- (23) Pliska B, Warner G, Tantbirojnc D, Larson B. Treatment of white spot lesions with ACP paste and microabrasion. *Angle Orthod* 2012; 82(5):765-9.
- (24) Akin M, Basciftci F. Can white spot lesions be treated effectively? *Angle Orthod* 2012; 82(5):770-5.
- (25) Al Zraikat H, Palamara J, Messer H, Burrow M, Reynolds E. The incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass ionomer cement. *Dent Mater* 2011; 27(3):235-43.



TROMBOSIS SENO CAVERNOSO

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.5>

Tte.2º(M) Carolina Castrillón^a, Tte.1º(M) Flavia Leizagoyen^b

a) Médico Internista. Departamento Medicina Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.)

b) Médico Internista. Departamento Emergencia H.C.FF.AA. Ex asistente de la Clínica Médica I .Facultad Medicina UDELAR.

RESUMEN

Material y métodos: Se presenta el caso clínico de un paciente de 63 años que consulta por cefalea fronto-orbitaria derecha y fiebre. Agrega vómitos y diplopía en ojo derecho confirmando al examen paresia de recto externo derecho sin quemosis ni dolor. No presentó alteraciones en la paraclínica inicial (técnicas de imagen y laboratorio), y desarrolla a los 3 días proptosis derecha, edema bpalpebral y rubor con mayor cefalea y náuseas. La Resonancia Magnética (RM) de órbita informa celulitis orbitaria y periorbitaria derecha, trombosis de vena oftálmica superior y seno cavernoso. Los hemocultivos fueron positivos a *Streptococcus viridans*.

Resultados: se realizó tratamiento con antibióticos de amplio espectro, con cobertura para *S. aureus* y anticoagulación, no requiriendo tratamiento quirúrgico, con buena evolución sin secuelas oftalmológicas.

Conclusiones: la trombosis del seno cavernoso es la complicación final de la celulitis orbitaria, que requiere de su detección precoz para el tratamiento oportuno siendo a veces necesaria la cirugía.

PALABRAS CLAVE: ANTICOAGULANTES
FLEBITIS SÉPTICA DEL SENO CAVERNOSO
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA
SENO CAVERNOSO
TROMBOSIS DEL SENO CAVERNOSO

INTRODUCCIÓN

La trombosis del seno cavernoso (TSCV) es una enfermedad poco frecuente, con una mortalidad en la era preantibiótica del 100%, estando actualmente en un 30% en los mejores centros hospitalarios (1,2).

La morbilidad es cercana al 50% en estos pacientes, siendo la neuropatía craneal la causa más frecuente (2).

La etiología es infecciosa, en la mayoría de los casos con origen en los senos paranasales (sinusitis), menos frecuentemente de etiología odontológica, otológica, faríngeas y focos sépticos distantes. El germen más frecuentemente involucrado es el *Stafilococcus aureus* (3).

Ocurre a cualquier edad aunque en mayor frecuencia se da en pacientes jóvenes.

La clínica puede ser insidiosa, retardando el diagnóstico, siendo la Resonancia Magnética (RM) la paraclínica de elección (1,2).

El tratamiento médico se basa en antibioticoterapia, antiinflamatorios y anticoagulación. El tratamiento quirúrgico está indicado para drenaje de foco infeccioso (5,6).

El pronóstico se basa en el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento antibiótico de forma precoz, así como en la presencia de comorbilidad asociada.

CASO CLÍNICO

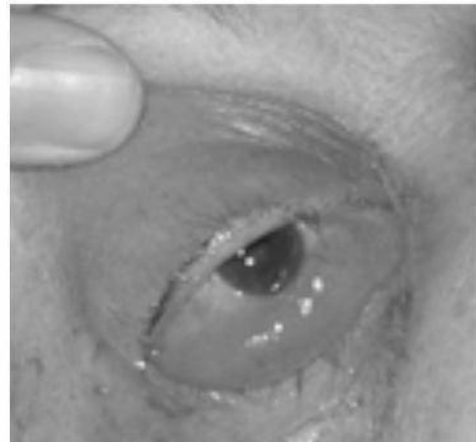
Paciente de 63 años, hipertensa sin compromiso de órgano blanco, consulta por cefalea frontoorbitaria derecha de 5 días de evolución y fiebre, en una oportunidad recibiendo amoxicilina durante 3 días. Agrega vómitos y diplopía en ojo derecho por lo que consulta en emergencia. Al examen: apirética, hemodinamia estable en lo neurológico: se destaca paresia de recto externo derecho sin quemosis, sin proptosis ni dolor, en ausencia de signos de irritación meníngea u otros signos focales neurológicos. Múltiples focos sépticos dentarios. Sin dolor a la palpación de senos faciales.

Paraclínica inicial: Tomografía Computada de Cráneo normal. Resonancia Magnética (RM) de Cráneo normal. Punción Lumbar: líquido claro, proteínas 0,26 g/l, glucosa 0,60 g/l, citología: 2 GR, GB 1 mononucleado, Bacteriológico, Tinta china, serología para Herpes Virus, Epstein Barr Virus (EBV), Citomegalovirus (CMV), Varicela Zoster Virus (VZV) negativos. Hemograma: GB 8000, HB 12, Plaquetas 254.000.

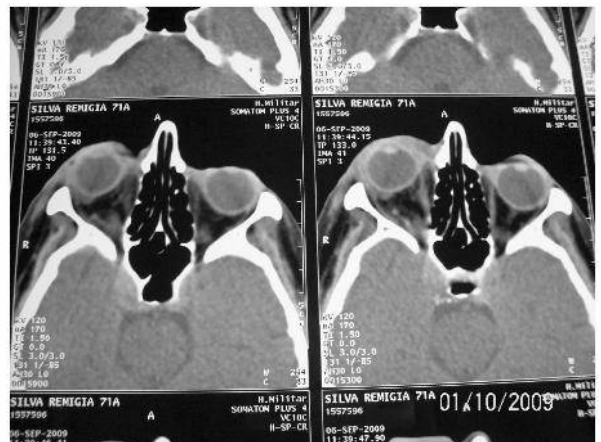
Hemocultivos: positivos por 2 a *Streptococcus viridans* sensible.

Valorada por oftalmólogo confirma paresia de sexto par a derecha, sin edema de papila en el Fondo de Ojo.

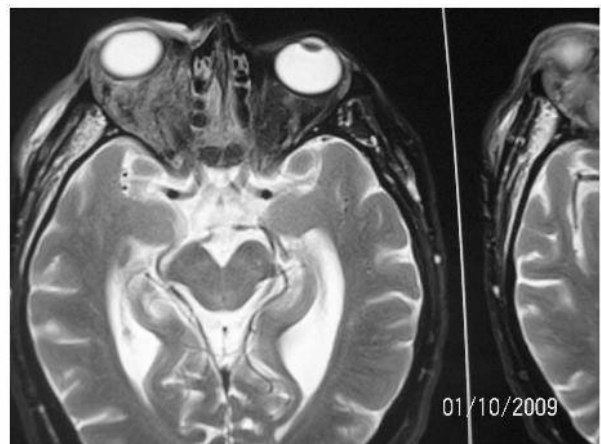
En la evolución persiste con cefaleas, náuseas y vértigo y agrega edema, rubor y protrusión de ojo derecho, leucocitosis y VES en ascenso. Se plantea celulitis de órbita asociada a trombosis de seno cavernoso y se inicia tratamiento con cefalosporina de 3ª generación.



Se repite RM de Cráneo y Órbita que informa extensa celulitis orbitaria y periorbitaria derecha, exoftalmos, trombosis de vena oftálmica superior y seno cavernoso. Se completa valoración con Ecocardiograma Transtorácico normal.



TAC



RM

Ingresa a Cuidados Intermedios y se inicia tratamiento con anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM), corticoides y se agrega clindamicina y vancomicina que cumple por 4 semanas.

Presenta buena evolución, con retroceso de los síntomas oftalmológicos y sin actividad infecciosa.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Presentamos este caso clínico dada la baja frecuencia, siendo las Trombosis Venosas Cerebrales el 0,5 al 1% de los "stroke" (5,6). Nuestra paciente se presentó en principio con cefaleas, diplopía y VI par craneano. La cefalea se presenta entre un 50-90% (4) y si bien el compromiso motor ocular está involucrado en etapas tardías, la afectación del VI desde el inicio se debe a su pasaje intraluminal por el seno cavernoso. Destacándose al inicio del cuadro sin foco infeccioso claro e imagenología normal (4).

En la evolución inmediata agrega clínica característica de TVSC, coincidiendo con fiebre, estando presente este último síntoma hasta en un 90%.

En cuanto a la etiología la TVSC se debe a procesos infecciosos de la cara y senos faciales, siendo menos frecuente punto de partida ótico y odontológico (menos 8%)(3).

Del relevo bacteriológico hallamos un germen frecuentemente vinculado a la etiología de estos procesos infecciosos en un 30%, como lo es el estreptococo.

Se obtuvo un diagnóstico precoz en base a la RM cráneo compatible con Trombosis Seno Cavernoso (TSC) asociando celulitis orbitaria. Se inició tratamiento antibiótico empírico en base a etiologías frecuentes.

Se complementó tratamiento ATB con HBPM a dosis de anticoagulación asociándose posteriormente anticoagulantes orales (ACO). Si bien este tratamiento sigue aún discutido en las últimas publicaciones se inclinan por tratamiento ACO por 1 año aproximadamente dado que mejora el pronóstico (5,6).

SUMMARY

Material and methods: It is presented the clinical case of a 63 year old patient who consults for a right fronto-orbital headache and fever. In addition, he vomited and had right

eye diplopia; upon examination, it was confirmed a right external rectus paresis without pain or chemosis. There were no alterations in the initial paraclinical exams (imaging and laboratory techniques), and, after 3 days, the patient developed right proptosis, bipalpebral oedema and redness with a significant headache and nausea. Magnetic Resonance (MR) of the eye orbit showed right orbital and peri-orbital cellulitis, superior ophthalmic vein and cavernous sinus thrombosis. Hemocultures were positive for *Streptococcus viridans*.

Results: treatment was carried out with wide spectre antibiotics, covering *S. aureus* and anticoagulants; no surgical treatment was required and there was a good evolution without ophthalmologic sequelae.

Conclusions: cavernous sinus thrombosis is the final complication of orbital cellulitis, requiring an early detection in order to perform a proper treatment, where surgery is sometimes needed.

KEY WORDS: ANTICOAGULANTS
ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS
CAVERNOUS SINUS
CAVERNOUS SINUS THROMBOSIS

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rodríguez M, García J. Trombosis del seno cavernoso. Rev Sanid Milit Mex 2004; 58(2): 111-3.
- (2) Rivera C, Perez R. Trombosis de las venas y senos cerebrales. En: Guía Neurológica 8: Enfermedad Cerebrovascular. Capítulo 10. p. 173-186.
- (3) Trombosis Séptica del Seno Cavernoso. Neurocirugía 2006. (1 página en pantalla). Disponible en: <http://neurocirugijaveriana.blogspot.com/2006/02/trombosis-septica-del-seno-cavernoso.html> [Consulta 10/06/2015]
- (4) Calderon M, Camacho M, Fernández E. Trombosis del seno cavernoso. Gac Med Boliviana 2009; 32 (2):44-7.
- (5) Bousser M, Ferro J. Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurol 2007; 6(2):162-70.
- (6) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown R, Bushnell C, Cucchiara B, Cushman M, et.al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2011; 42(4): 1158-1192.



Leucoencefalopatía posterior reversible post eclampsia

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.6>

Fernández A^a, Castelli J^b, Cítera J^c, , Suárez R^d, De Armas A^e Germano G^d, Mojoli M^d.

- a) Intensivista y Cardióloga. Coordinadora de Unidad Docente Asistencial de Obstetricia de Alto riesgo (UDA) y Coordinadora de la Unidad Cardiológica del C.T.I. del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FFAA.).
- b) Intensivista. Coordinador del Sector Polivalente del Centro de Cuidados Especiales del H.C.FFAA.
- c) Ginecotólogo. Jefe del Departamento de Gineco-obstetricia del H.C.FFAA.
- d) Ginecotólogo, integrante de la UDA de Obstetricia de Alto Riesgo.
- e) Intensivista. Coordinadora de Cuidados Intermedios del H.C.FFAA., integrante de la UDA de Obstetricia de Alto Riesgo.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de una paciente de 14 años que presenta, post eclampsia, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en el puerperio precoz. Se pudo evidenciar dicho síndrome clínicamente y su objetivación tomográfica. El SLPR se presenta en múltiples entidades clínicas, dentro de ellas la eclampsia. La paciente presenta a las 38 semanas de gestación una eclampsia, se realiza interrupción del embarazo mediante cesárea de urgencia, al tercer día reitera episodio de convulsión que cede con la administración de sulfato de magnesio. Posteriormente instala amaurosis bilateral y paresia de miembro superior derecho. Se comprueba por tomografías de cráneo en dos oportunidades, edema vasogénico de sustancia blanca en sector cerebral posterior, que revierte a las 72 horas tanto clínica, como tomográficamente. El tratamiento fue precoz, se controlaron las convulsiones, tratamiento de la hipertensión arterial. Revierte el síndrome y la paciente queda sin secuelas. Ante una paciente con eclampsia que agrega otros trastornos neurológicos hay que tener presente el SLPR y rápidamente controlar la hipertensión evitando que progrese a infarto cerebral.

PALABRAS CLAVE: CENTROS DE ASISTENCIA AL EMBARAZO Y AL PARTO

ECLAMPSIA
ENCEFALOPATÍAS
HIPERTENSIÓN
PERIODO POSPARTO
PREECLAMPSIA

INTRODUCCIÓN

El síndrome clínico radiológico de leucoencefalopatía cerebral reversible fue descrito en 1996 (1) dado por convulsiones, cefaleas, amaurosis, y con menos frecuencia asociado a síndrome focal neurológico. En la tomografía axial (TAC) de cráneo se observan áreas hipodensas en la sustancia blanca del sector cerebral posterior, que corresponden a edema vasogénico reversible. Tanto los síntomas, signos, como las alteraciones en las imágenes localizadas en la sustancia blanca cerebral revierten con el tratamiento antihipertensivo como suspendiendo la droga causante (2).

El síndrome de leucoencefalopatía posterior cerebral reversible puede aparecer en diferentes presentaciones clínicas, en la eclampsia, crisis hipertensiva, tratamiento inmunosupresor con tacrolimus o ciclosporina, transfusiones masivas, falla hepática aguda (3,4,5,6).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 14 años, procedente de zona suburbana, sin antecedentes patológicos a destacar, primigesta, cursando 38 semanas, embarazo bien controlado, que comienza 24 horas antes del ingreso a cuidados intensivos, con cefalea holocraneana intensa, vómitos y convulsiones generalizadas en

Recibido: Diciembre 2014

Aceptado: Marzo 2015

Correspondencia: Avda. 8 de Octubre 3020 C.P. 11600 Montevideo, Uruguay. Tel.:(+598)24876666 Int. 3330

E-mail: anabela@telefonica.net

Salud Militar 2015; 34(1):41-45

dos oportunidades, autolimitadas. Es trasladada por su familia a un centro hospitalario cercano, donde reitera nueva convulsión. Valorada por ginecólogo, constata presión arterial (PA) 180/100 mm de Hg. Se traslada a Block quirúrgico realizándose cesárea de urgencia, producto vivo. Se intuba en el acto quirúrgico y se inicia sulfato de magnesio, dosis carga de 2 gr e infusión continua de 24 gr en 24 horas. Es trasladada en ambulancia especializada a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con intubación orotraqueal, conectada a ventilación mecánica, y bajo sedación con midazolam.

Traslado de 3 horas, sin inconvenientes. Ingres a la Unidad con diagnóstico de eclampsia, encontrándose intubada, en coma farmacológico, con midazolam y con infusión continua de Sulfato de Mg 1 g/hora.

De la paraclínica se destaca anemia leve con Hb = 9,0, plaquetas normales. Buena función renal. Funcional y enzimograma hepático normal. No proteinuria en orina de 24 horas. Uricemia: 5,6.

Presenta buena evolución, se extuba a las 24 horas. Lúcida, sin síndrome focal neurológico. Hemodinamia estable, con cifras de PA =110 /90 llegando a tener controles de hasta 130 mmHg, sin medicación anti hipertensiva.

El sulfato de Mg en infusión continua, con controles de magnesemia en rango terapéutico, se suspende a las 24 horas de la última convulsión, habiéndolo recibido en total durante 48 horas.

En las siguientes 24 horas, comienza con elevación de las cifras tensionales, alternando PA = 110/80, con cifras máximas de hasta 150/100 mmHg. Para control de su presión arterial, requiere alfa metil dopa 500 mg cada 8 horas, amlodipina 10 mg cada 12 horas y 5 mg nifedipina retard via oral, manteniendo PA en cifras de 110/90 mmHg.

A las 24 horas siguientes, instala cefaleas, con PA = 120/90. Posteriormente convulsión tónico-clónica generalizada, valorada por médico residente de guardia, realiza; diazepam 1 amp i/v yugulando la crisis, quedando en sopor post crítico de escasos minutos de duración. Se reinstala carga e infusión continua de

Sulfato de Mg. A continuación, la paciente relata cefaleas, amaurosis bilateral, parestesias y paresia de MSI que vence la gravedad.

Se realiza TAC de cráneo que evidencia área hipodensa córtico subcortical occipital compatible con Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible. (Fig.1) En el mismo acto se realiza angio TAC que no evidencia trombosis de senos venosos.

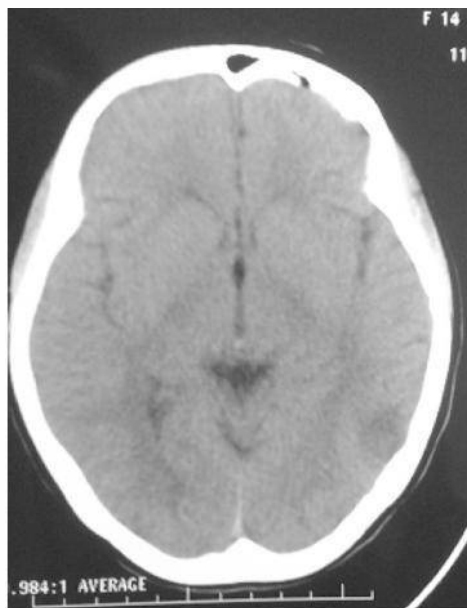


Figura 1. TAC de cráneo al ingreso. Área hipodensa en región occipital.

Electroencefalograma (EEG) muestra sufrimiento encefálico difuso, asociado a actividad paroxística focal derecha, en regiones central y temporal media.

De la paraclínica al 7º día, se destaca índice de proteinuria/creatininuria de 0,52 g/mmol, (siendo el valor normal de hasta 0,3 g/mmol). El resto de la analítica en sangre, no evidencia alteraciones.

A las 24 horas de la última convulsión se suspende la infusión de sulfato de Mg.

La paciente presenta excelente evolución, lúcida, con regresión de toda la sintomatología focal neurológica, con tendencia a la hipotensión arterial, por lo que se suspenden las drogas anti hipertensivas en forma progresiva, quedando con cifras de PA =90/60 mmHg, sin medicación.

A los 4 días de la última convulsión se reitera el EEG, que no evidencia signos de actividad epileptógena.

A los 6 días de la última convulsión, se reitera TAC de cráneo, que es normal y destaca la desaparición de las áreas hipodensas descritas en la primer TAC. (Fig. 2)

Dada la buena evolución se otorga el alta a sala de gineco obstetricia, donde continúa asintomática, con cifras de PA = 100 /60 mmHg, sin medicación antihipertensiva. A los 3 días se otorga el alta a domicilio con control en policlínica.



Figura 2. TAC de cráneo normal al cuarto día de primer TAC.

DISCUSIÓN

La eclampsia se define como la aparición de convulsiones o coma durante el embarazo o puerperio; con frecuencia se presenta en pacientes con pre-eclampsia previa, cuya incidencia de esta última en el embarazo es de 5 %, presentándose la eclampsia en un 3 % de las preeclampsias severas con una mortalidad materna que puede oscilar entre el 1.8 al 14 % (7).

Los signos clásicos de la pre-eclampsia son PA mayor 140/90 mm de Hg, y/o proteinuria mayor de 300 mg/ 24 h.

En este caso, la paciente presenta de inicio una eclampsia en el tercer trimestre del embarazo, cuyo tratamiento es la interrupción del embarazo y sulfato de magnesio. Posteriormente a las 72 horas presentó una convulsión en el postparto tardío. Un 15 % de las pacientes presentan eclampsia luego de las 48 horas del puerperio (8). Además esta paciente presenta proteinuria elevada, objetivada por un índice de proteinuria /creatininuria alterado, después de las 72 horas del parto.

La pre-eclampsia y eclampsia se caracteriza por una disfunción endotelial sistémica con disfunción multiorgánica.

El SLEPR se observa en situaciones clínicas diferentes, siendo el precipitante común en la mayoría de los casos un aumento brusco de la PA (9).

La hipótesis patogénica más probable es la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral produciéndose zonas de hipoperfusión, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, trasudado al parénquima pulmonar y edema cerebral reversible. La aparición de edema localizado en el sector posterior cerebral se podría deber a la menor inervación simpática en dicho territorio de tal forma que cuando se presenta aumento de la PA, en el territorio posterior no se produciría vasoconstricción, favoreciéndose el trasudado hacia el intersticio cerebral condicionando el consecuente edema localizado (10).

Las manifestaciones clínicas en nuestra paciente fueron la amaurosis bilateral, las parestesias y paresia de miembro superior derecho que revirtieron posteriormente. Se descartó por angio TAC de cráneo la trombosis de los senos venosos intracraneales.

Se evidenció como se muestra en las figuras 1 y 2 la aparición en las TAC de cráneo de áreas hipodensas córtico subcorticales occipitales que revierten en TAC de control. Estas imágenes evidencian la presencia de edema cerebral vasogénico en lóbulos occipitales. Dicho edema también es la etiología de la aparición de actividad epileptógena paroxística en región temporal media derecha.

El tratamiento médico debe ser precoz para evitar la progresión a infarto cerebral con las consecuentes secuelas neurológicas y riesgo vital (11).

Las convulsiones se tratan con sulfato de Magnesio a dosis de 4 a 6 gr en 200 cc de SF en 15 a 20 minutos, y se prosigue con una infusión de 2 gr hora por 24 horas. Se monitorizan los niveles de magnesio en sangre en forma seriada y la aparición de signos de toxicidad como hiporreflexia y depresión respiratoria.

Las benzodiacepinas como el diazepam, y otras drogas anticolicas como la difenilhidantoína, el ácido valproico y el levetiracetam son drogas de segunda línea.

Si la presión arterial se mantiene elevada, la droga de elección es el labetalol endovenoso en dosis de 20 mg en bolos hasta 80 mg y luego en infusión continua. Su efecto es sobre los receptores vasculares alfa y beta, sin inducción de taquicardia refleja (12).

De mantenimiento se agregó alfametildopa a dosis de 500 mg cada 8 horas y amlodipina a dosis de 10 mg cada 12 horas.

En nuestro caso clínico se destaca que la paciente, a pesar de haber recibido sulfato de Mg, con magnesemias en rango terapéutico durante 48 horas, reitera las convulsiones a las 72 horas del parto. Además después de las 72 horas del parto instala proteinuria, no presentándola al inicio del cuadro.

Es de destacar además que con cifras de presión arterial que oscilaron entre 110 mmHg y 130 mmHg, con un solo control de presión arterial sistólica de 150 mmHg, instala una encefalopatía posterior reversible.

La evolución fue favorable, y el edema se resolvió con el tratamiento instituido en base a Sulfato de Magnesio, y el mantenimiento de la presión arterial sistólica en 90 mmHg, en una paciente de 14 años.

Hay que tener presente que se han descrito casos de progresión del edema cerebral a la herniación transtentorial (13,14).

Resumiendo, cuando aparecen alteraciones neurológicas en una paciente con pre-eclampsia o eclampsia

hay que tener presente el Síndrome de Leuco encefalopatía Cerebral Posterior Reversible para iniciar un tratamiento adecuado y precoz, de tal forma de evitar las complicaciones que aumentan la morbimortalidad materna.

SUMMARY

It is described the clinical case of a 14 year old female patient showing post eclampsia reversible posterior leukoencephalopathy (SLPR in Spanish) during an early puerperium. This syndrome could be clinically confirmed as well as its tomography image. The SLPR presents itself in multiple clinical entities, among them, eclampsia.

The patient showed eclampsia at 38 weeks of pregnancy; An emergency C-Section was performed, on the fourth day alter the procedure a seizure episode reappeared and it receded with the administration of magnesium sulphate. Subsequently, the patient developed a bilateral amaurosis and upper right limb paresia. Cranial CT scans confirm, twice, a vasogenic oedema of the white matter, at the posterior brain sector; this reverted after 72 hours clinically and tomographically as well. There was an early treatment, seizures were controlled, arterial hypertension was also treated. The syndrome reverted and the patient remained without sequelae. Whenever we face a patient with eclampsia, who adds other neurologic disorders, we must bear in mind SLPR and control hypertension, thus avoiding this to turn into a brain infarction.

KEY WORDS: BIRTHING CENTERS
ECLAMPSIA
BRAIN DISEASES
HYPERTENSION
POSTPARTUM PERIOD
PRE-ECLAMPSIA

BIBLIOGRAFÍA

(1)Hinchey J, Chaves C, Appignani Bet, et. al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334(8):494-500.

(2)Garg R. Posterior leukoencephalopathy syndrome. Postgrad Med J 2001; 77(903):24-8.

- (3) Schwartz R, Jones K, Kalina P, Bajakian R, Mantello M, Garada B, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. *Am J Roentgenol* 1992; 159(2):379-83.
- (4) Jarosz J, Howlett D, Cox T, Bincham J. Cyclosporine related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology* 1997; 39(10):711-5.
- (5) Kamar N, Kany M, Bories P, Ribes D, Izopet J, Durand D, Rostaing L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in hepatitis virus C positive long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(4): E29.
- (6) Castelli J, Medina J, Greco G, Roca A. Leucoencefalopatía secundaria a neurotoxicidad por anticalcineurínicos. V Jornadas Internacionales de Neurointensivismo, 2013 junio 12-15; Buenos Aires. Argentina.
- (7) ACOG Committee on Obstetric Practice. Practice bulletin no. 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 99(1):159-167.
- (8) Hirshfeld-Cytron J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer M. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61(7):471-80.
- (9) Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, Piazza O, Striano P, Tortora F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2007; 33: 230-6.
- (10) Stott V, Hurrell M, Anderson T. Reversible posterior leukoencephalopathy síndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005; 35(2):83-90.
- (11) Prasad N, Gulati S, Gupta RK, Kumar R, Sharma K, Sharma RK. Is reversible posterior leukoencephalopathy in patients with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol* 2003; 18(11):1161-8.
- (12) Report of de National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1):S1-S22.
- (13) Domínguez R, Famulari A, Vila J. Leucoencefalopatía: la frontera entre lo reversible y lo persistente. *Rev Neurol* 1997; 25(148):2074.
- (14) Cunningham F, Twickler D. Cerebral edema complication eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1Pt 1):94-100.

LINFOMA NO-HODGKIN: EMPLEO DE EMISORES GAMMA PARA SU DIAGNÓSTICO

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.7>

Ximena Camacho^a, Agustina Banchemo^a, Eloisa Riva^b, Paola Audicio^a, Pablo Cabral^a

a) Área Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República

b) Departamento de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República

RESUMEN

El 24,8% de las muertes en Uruguay se deben a cáncer. 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 y expresan el antígeno CD20. El anticuerpo monoclonal Rituximab® reconoce con alta afinidad a dicho antígeno de superficie y es empleado en el tratamiento del LNH CD20 positivo. Actualmente, además del Rituximab® se encuentra aprobado por la FDA el uso del anticuerpo anti-CD20 asociado con emisores beta (131I, 90Y), los cuales potencian su efecto e incrementan su efectividad terapéutica.

En el presente trabajo se pretende demostrar que el desarrollo de nuevos agentes de imagen empleando anticuerpos monoclonales dirigidos contra blancos específicos de superficie celular y unidos a emisores gamma convencionales o emisores de positrones permitiría mejorar la sensibilidad y especificidad de la imagenología para la estadificación de esta patología.

PALABRAS CLAVE: CÁNCER

EMISORES GAMMA

LINFOMA NO HODGKIN

POSITRONES

INTRODUCCIÓN

Los linfomas (enfermedades linfoproliferativas) son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas que comparten la característica de ser el resultado de una o más mutaciones somáticas en un linfocito progenitor. La progenie de la célula afectada generalmente tiene el fenotipo de célula B o T y también, aunque no tan frecuente, de células NK (natural killer).

Cualquier sitio del sistema linfático puede ser la localización primaria donde se origina la enfermedad, incluyendo los nódulos, intestino asociado al tejido linfático, piel y riñones. Los órganos como la tiroides, pulmón, hueso, cerebro o gónadas pueden estar involucrados tanto como metástasis desde los sitios linfáticos, o como manifestaciones primarias extrínsecas de la enfermedad.

Por convención, las enfermedades linfocíticas que involucran principalmente a la médula (y la sangre) son

llamadas “leucemias linfoides”, mientras que las originadas en cualquier otro tejido linfoide son llamadas “linfomas”. En el caso de las leucemias, los sitios linfáticos pueden estar involucrados como sitios secundarios, mientras que en los linfomas la médula es la que se relaciona como sitio secundario.

La incidencia del linfoma ha aumentado en los últimos años, tanto en hombres como en mujeres. El Linfoma No-Hodgkin (LNH) comprende un 5% de todas las neoplasias y causa aproximadamente el 3.4% de todas las muertes por cáncer (1). En el año 2005 se estimaron más de 56000 casos nuevos y 19200 muertes por LNH en Estados Unidos. El LNH es el sexto diagnóstico más frecuente en hombres norteamericanos y el quinto en mujeres norteamericanas, con un riesgo de vida de uno cada 66 hombres y uno cada 88 mujeres (2). Entre el año 1998 y el 2002 la tasa de incidencia fue de aproximadamente 19 por 100000 personas por año. En nuestro país, en el año 2000 fallecieron por esta enfermedad 90 hombres y 80 mujeres (3).

Recibido: Marzo 2015

Aceptado: Junio 2015

Correspondencia: Laboratorio de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares, Facultad de Ciencias,

Universidad de la República. Mataojo 2055, C.P. 11400, Montevideo, Uruguay.

Tel.: (+598)25250901/108; fax: (+598)25250895. E-mail: pcabral@cin.edu.uy

Muchos factores pueden estar involucrados en la patogénesis de los LNH. Las causas aún son desconocidas pero se asocian a varias razones (1):

- Exposición prolongada a productos químicos como pesticidas, solventes, herbicidas (postuladas como sustancias carcinogénicas);
- Enfermedades genéticas hereditarias, como el síndrome de Wiskott-Aldrich;
- Varias enfermedades virales, como el VIH;
- Algunas enfermedades autoinmunes se han relacionado con el LNH, como la enfermedad de Sjögren, lupus, tiroiditis de Hashimoto y artritis reumatoidea.

Los LNH son más frecuentes en adultos que en niños y presentan un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 45 a 55 años. Existen diferencias clínico-patológicas importantes en los LNH de la infancia con los de la edad adulta. En niños la incidencia es rara, tiene predominio extranodal, entre el 50-70% presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70 al 90% de los casos. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70 al 90% corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es de alrededor del 30% (4).

CLASIFICACIÓN

La clasificación del LNH puede ser muy confusa, debido a que existen muchos tipos y a que se han usado varios sistemas diferentes.

Inicialmente los linfomas se dividieron en dos grandes grupos, la enfermedad de Hodgkin y los LNH. Estos últimos presentaban diferencias tanto en el patrón histológico como en su comportamiento clínico.

En cuanto a los LNH existe una clasificación utilizada tradicionalmente la cual surgió en los años 70s (Working Formulation), dividiéndolos en:

- **Grado bajo:** Linfocítico pequeño, Folicular de células pequeñas hendidas, Folicular mixto de células pequeñas hendidas y grandes.
- **Grado intermedio:** Folicular de células grandes, Difuso

de células pequeñas hendidas, Difuso mixto de células pequeñas y grandes, Difuso de células grandes.

- **Grado alto:** Difuso de células grandes, Inmunoblástico, Linfoblástico, Células pequeñas hendidas.

La clasificación de Ann Arbor en 1971 surgió originalmente para el linfoma de Hodgkin, sin embargo es utilizada para el LNH. Esta clasifica los linfomas teniendo en cuenta los órganos afectados en cuatro estadios:

- **Estadio I:** Afectación de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extraganglionar (I-E)
- **Estadio II:** Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un sitio extraganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- **Estadio III:** Afectación de regiones linfáticas ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extraganglionar (III-E) o esplénica (III-S) o de ambas (III-ES)
- **Estadio IV:** Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extraganglionares distantes, con o sin afectación asociada de los ganglios linfáticos.

Todos estos estadios se sub-clasifican para indicar ausencia o presencia de síntomas (5).

En 1993, se propuso un modelo para asignar un pronóstico a los pacientes con LNH agresivo bajo tratamiento con quimioterapia con doxorubicin, llamado Índice Pronóstico Internacional (IPI) (6,7). Este modelo utiliza los datos clínicos como indicadores de factores de riesgo:

- Estadio de la enfermedad (III o IV)
- Nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH)
- Número de sitios extranodulares afectados (>1)
- Estado del paciente (escala ECOG: >2)
- Edad del paciente (>60 años)

La clasificación más reciente y aceptada de los linfomas es de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El sistema de OMS agrupa a los linfomas según la apariencia de éstos bajo un microscopio, las características cromosómicas de las células del linfoma, y la presencia de ciertos químicos en la superficie de las células.

La clasificación actual de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides en su cuarta edición (8), describe las diferentes categorías de las neoplasias linfoides en adultos y niños como sigue:

1. De células B precursoras:

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA-B) / Linfoma Linfoblástico (LLB-B).

2. De células B periféricas:

Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma Linfocítico Pequeño

Leucemia Prolinfocítica, B

Linfoma Linfoplasmocítico

Linfoma de la zona marginal esplénica

Tricoleucemia

Mieloma / Plasmocitoma

Linfoma de la zona marginal, extraganglionar, tipo maltoma

Linfoma de la zona marginal, ganglionar

Linfoma folicular

Linfoma de células del manto

Linfoma de Burkitt / Linfoma "parecido al Burkitt"

Linfoma difuso de células grandes

3. De células "T" precursoras:

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA-T) / Linfoma Linfoblástico (LLB-T)

4. De células "T" & "NK" periféricas:

Leucemia prolinfocítica, T

Leucemia linfocítica, de células grandes, granulares

Leucemia de células NK, agresiva

Leucemia / Linfoma de células T del adulto

Linfoma de células NK / T, extraganglionar, tipo nasal

Linfoma intestinal, tipo enteropatía

Linfoma hepatoesplénico

Linfoma similar a la paniculitis subcutánea

Micosis fungoides / Síndrome de Sézary

Linfoma de células T, periféricas

Linfoma angioinmunoblástico

Linfoma de células grandes, anaplásicas

Linfoma de células grandes, anaplásicas, cutáneo

Linfoma No Hodgkin de células B

Más del 90% de los LNH tienen origen en linfocitos B (9). Los LNH derivan de la transformación neoplásica del linfocito B en cualquier estadio de su diferenciación (8). Los genes involucrados en la diferenciación celular, la apoptosis y el crecimiento, son los responsables de este proceso.

Para mantener la proliferación celular, el material genético está permanentemente en replicación y entrelazamiento. Este proceso comprende la replicación del ADN, la formación de cromosomas durante la metafase, el intercambio de material genético y la conexión en dos nuevas cromátides homólogas que formarán nuevas células. Una traslocación puede dañar de forma significativa, dependiendo de qué gen específico haya sido afectado, la diferenciación celular y la apoptosis.

Si bien deben ocurrir posteriormente diferentes eventos moleculares para que una población de células B se transforme en neoplásica, los eventos moleculares primarios continúan siendo los más relevantes.

Las traslocaciones en los loci de los cromosomas tienen un impacto importante en la génesis del linfoma. Una de las traslocaciones mejor estudiadas es la t(14,18)(q32,q21) que provoca la yuxtaposición del gen bcl-2 con el segmento de unión de la cadena pesada de Ig, con la consecuente sobreexpresión de la proteína bcl-2.

La sobre expresión de esta proteína evita la muerte celular por apoptosis e induce un patrón de proliferación policlonal de células B maduras. Esta traslocación es característica del linfoma folicular, si bien puede encontrarse en otros tipos de linfomas (10).

Las células B presentan en su superficie marcadores específicos de linaje B como el CD20, CD19, CD22 y las Ig de superficie. La región variable de la Ig se encuentra mutada frecuentemente, presentando un isotipo único. La proliferación monoclonal conserva antígenos específicos de superficie de su precursor, siendo una característica distintiva de las diferentes entidades.

El antígeno CD20 es una proteína transmembrana de 33-37 kDa que se encuentra localizada en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros (11,12). Se expresa en el 90% de los LNH por las células B, pero no se encuentra en células germinales hematopoyéticas, en células pro-B, en células plasmáticas ni en ningún otro tejido normal (13). Se encuentra unido de forma estable a la superficie celular, por lo que es poco probable encontrarlo en forma libre en la circulación sanguínea; y por otro lado el mismo tiene una internalización limitada al unirse al anticuerpo (14). Está involucrado en la regulación de las primeras etapas de la activación y diferenciación del ciclo celular y se presume que también puede funcionar como un canal de los iones de calcio (9). Por lo cual debido a sus propiedades lo hacen ideal como blanco terapéutico (15,16).

Manifestaciones clínicas en LNH

Las adenopatías son la forma de presentación más frecuente en esta patología, las cuales están dadas por un agrandamiento no doloroso de los ganglios, de consistencia elástica, en las regiones cervicales, supraclaviculares, axilares o inguinales. La presencia de este tipo de adenopatías en el cuello, axila o ingle son hallazgos frecuentes en los estadios iniciales del LNH. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes desarrollan síntomas sistémicos, como fatiga, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y signos específicos dependiendo de la localización de la enfermedad y los órganos comprometidos.

Diagnóstico de LNH

El diagnóstico del LNH debe realizarse a través de una biopsia en tejido ganglionar o extraganglionar y debe ser revisado por un patólogo experimentado. Se debe conseguir una muestra adecuada de tejido ya que la certeza diagnóstica mejora con las biopsias de mayor tamaño (17).

Cuando se establece el diagnóstico de linfoma en la muestra primaria, ya sea de una muestra de un ganglio o de un órgano afectado, debe realizarse la biopsia de medula ósea para poder realizar la estadificación de la enfermedad. El análisis histopatológico correcto requiere de una evaluación microscópica, citogenética, técnicas de hibridación in-situ (FISH), técnicas moleculares y correlación con los datos clínicos (17).

El primer paso fundamental es el examen microscópico para lograr describir la forma celular (pequeñas, grandes, hendidas, redondeadas, etc.), la forma del núcleo, la presencia de nucléolos, citoplasma y existencia de mitosis.

El segundo paso es la inmunotipificación, de forma tal de lograr realizar la identificación de la población monoclonal y caracterizarla como de células B (CD19, CD20, CD22) o de células T (CD2, CD3, CD7).

Una vez establecido el diagnóstico de linfoma, serán necesarias otras inmunotipificaciones con anticuerpos específicos para caracterizar el linfoma (folicular, manto, etc.). La correcta clasificación del linfoma determinará la utilización del tratamiento más adecuado al mismo.

Evaluación Imagenológica

La evaluación imagenológica del LNH es utilizada para la estadificación de la enfermedad según la clasificación de Ann Arbor. Se debe obtener una radiografía de tórax y además puede utilizarse ecografía de abdomen que revela la presencia de hepato o esplenomegalia, ascitis o linfadenopatías retroperitoneales.

Es necesaria la realización de Tomografías Computadas (TC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis ya que presentan mejor definición anatómica, aunque tiene como desventaja (en cuanto a la estadificación tumoral) la dificultad para distinguir entre benignidad y malignidad. Los equipos híbridos como el PET/TC (Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computada) han mejorado la exactitud diagnóstica en el LNH, convirtiéndolos en la modalidad de imagen para la estadificación inicial, seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma (18,19).

La utilización del PET/TC mediante el empleo de Fluordesoxiglucosa (18F-FDG) es actualmente el radiotrazador estándar, sin embargo éste presenta alta sensibilidad en LNH agresivos pero baja en LNH indolentes dada su baja actividad metabólica (20). Estudios PET-CT con 18-FDG han demostrado que el mismo posee una avidéz global del 91%, sin embargo la avidéz por el 18-FDG era menor en la enfermedad indolente (83%) que en la enfermedad agresiva (97%). La avidéz de 18-FDG se correlaciona mejor con el subtipo histopatológico del LNH que con las características clínicas. Los tipos de LNH indolentes como lo son el plasmacitoma, linfoma nodular de la zona marginal y linfoma folicular todos presentaron alta avidéz por el 18-FDG, mientras que los tipos de LNH agresivos ligados a las células T de tipo enteropáticos poseían una baja avidéz por 18-FDG. También se encontró que los linfomas de tipo marginal MALT poseían una avidéz del 54% y que el linfoma linfocítico de células pequeñas presentaba una avidéz relativamente baja por el 18-FDG del 83% (21). Cabe destacar que no existe en la clínica un agente de imagen específico de LNH.

TRATAMIENTO

El tratamiento del LNH depende del tipo histológico y del estadio. Los pacientes en estadios tempranos de LNH asintomáticos son poco frecuentes y pueden ser tratados con radioterapia. Los estadios avanzados son tratados con una variedad de regímenes de quimioterapia o inmunoterapia, entre ellos **Ciclofosfamida**, **Fluradabina** y **Rituximab**. Las tasas de respuesta inicial son generalmente entre 50% y 70 % con cualquiera de estos

tratamientos. La combinación de drogas como el **COP** (ciclofosfamida, vincristine y prednisona), **CHOP** (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristine y prednisona) o **CHOP-Rituximab**, dan como resultado una muy alta respuesta (70%-100%).

Aunque la tasa de respuesta inicial de cualquiera de estos tratamientos es muy buena, la mayoría de los pacientes presentan reincidencia, la cual esta se caracteriza por una menor tasa de respuesta a los tratamientos anteriormente mencionados y la transformación en tipos histológicos más agresivos. En estos casos la enfermedad se considera incurable con quimioterapia convencional.

Anticuerpo anti-CD20

El anticuerpo anti-CD20 (Rituximab®) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1 kappa obtenido por ingeniería genética, que se une específicamente al antígeno CD20, y tiene un peso molecular de aproximadamente 145 KDa (22). La región variable que reconoce específicamente al antígeno CD20 (dominio Fab) es de origen murino mientras que la fracción constante (Fc) es humana y es capaz de reclutar células efectoras inmunes para mediar en la lisis de las células B (14).

Los mecanismos posibles de la lisis celular, como se mencionó anteriormente, incluyen citotoxicidad complemento-dependiente (CDC) como resultado de la unión de C1q, y la citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente (ADCC) mediada por uno o más receptores Fc de la superficie de los granulocitos, macrófagos y células NK.

Rituximab® integra la primera generación de anticuerpos monoclonales anti-CD20 que se utiliza como terapia biológica en los síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B, en enfermedades autoinmunes y en otras entidades donde hay proliferación de linfocitos B. Fue aprobado para el tratamiento del LNH de células B indolentes y es eficaz en la inducción de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, en la activación de la ruta del complemento y en la inducción de la apoptosis con la activación de proteínas tirosinquinazas (23-34).

Radioinmunoterapia (RIT)

La RIT se define como el tratamiento en el cual el efecto citotóxico de las radiaciones ionizantes (radionucleidos) llega al tumor a través de anticuerpos que se unen específicamente al mismo.

DeNardo publicó varios trabajos sobre el uso de RIT en LNH utilizando un anticuerpo monoclonal anti-células B marcado con el radionucleido ¹³¹I con el cual se obtuvieron óptimos resultados en el 50% de los pacientes tratados (35-40).

También fueron realizados estudios utilizando asociando el anticuerpo anti-CD20 marcado con radionucleidos emisores beta adecuados para el uso en RIT, ¹³¹I-(Tositumomab) y ⁹⁰Y-(Ibritumomab), potenciando su actividad (41-44).

Otros radionucleidos como ¹⁷⁷-Lu y ¹⁸⁸-Re están siendo evaluados en este sentido (45-48).

En el año 2002 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso del ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin; IDEC Pharmaceuticals Corp., San Diego, CA), el primer anticuerpo radiomarcado para tratamiento de cáncer.

Actualmente se encuentran aprobados para uso en humanos dos agentes radioinmunoterapéuticos; ambos utilizan el anticuerpo monoclonal anti-CD20 pero marcado con dos diferentes emisores beta: ¹³¹I-anti-CD20 (Bexxar) e ⁹⁰Y-anti-CD20 (Zevalin), mostrando tasas de respuesta de entre 68% y 83% y remisión completa en 33% de pacientes con LNH en recaída o refractarios a otros tratamientos (49).

El tratamiento con Bexxar consiste en la administración secuencial, primero de una dosis de anticuerpo frío (tositumomab, anticuerpo murino) para mejorar la fijación específica posterior del radiomarcado al tumor (50,51), seguida de la dosis de ¹³¹I-tositumomab. El tratamiento también cuenta con un estudio dosimétrico inicial que permite calcular la dosis terapéutica específica para cada paciente, de forma de administrar una dosis corporal total no mayor a 75 cGy en pacientes con recuentos plaquetarios mayores a 150.000.

En el caso del tratamiento con Zevalin, se utiliza el anticuerpo Rituximab como predosis fría y el ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan (IgG murino) para la toma de imágenes con fines dosimétricos.

Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que una predosis con anticuerpo frío optimiza la posterior biodistribución del anticuerpo marcado (52,53). El anticuerpo frío se une a linfocitos B maduros de la circulación, los cuales son eliminados (54,55), así como también a células que presentan receptores para la fracción Fc en todo el retículo endotelial (ej.: bazo). De esta manera, este anticuerpo frío pre-administrado bloquea la posterior unión del anticuerpo marcado a estos sitios, y por lo tanto mejora la biodistribución del anticuerpo marcado, aumentando la captación por parte del tumor y disminuyéndola en los órganos sanos (56,57).

Debido a que el ⁹⁰Y es emisor beta puro por lo que no se pueden obtener imágenes centellográficas con el mismo, y es debido a esto entonces que se usa el ¹¹¹In, el cual es un emisor gamma permitiendo evaluar la captación y cinética del trazador así como el cálculo de la dosis terapéutica específica para cada paciente.

También ha sido estudiado el ¹⁸⁸Re-anti-CD20 como otro posible radiofármaco terapéutico para LNH (58,59).

El uso de anticuerpos monoclonales contra determinantes antigénicos de las células tumorales es una estrategia de tratamiento actualmente bien establecida. Como se discutió, el anticuerpo Rituximab® es empleado para el tratamiento en primera línea de varios tipos de LNH, mostrando altas tasas de respuestas en LNH indolentes y mejoría en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de LNH agresivos asociado a quimioterapia (60,61). Varios trabajos existen actualmente sobre la marcación del mencionado anticuerpo para el tratamiento del LNH de células B que han sido publicados o están en curso (62-65).

Imagenología molecular (IM), medicina nuclear (MN) y empleo de ^{99m}Tecnecio como emisor gamma ideal

La IM comprende la representación visual, caracterización y cuantificación de los procesos biológicos a nivel celular y molecular en los seres vivos, combinando técnicas de imagen mínimamente invasivas, con herramientas de biología molecular /celular básica, química, medicina, farmacología, física médica, biomatemática y bioinformática (66). Esta disciplina comprende la realización de imágenes en 2 o 3 dimensiones y su cuantificación en el tiempo.

Las técnicas empleadas incluyen entre otras a la MN y las imágenes ópticas. Esto ha llevado a la definición de agentes de imagen, los cuales son sondas empleadas para visualizar, caracterizar y medir procesos biológicos en sistemas vivos. Es posible emplear moléculas endógenas y exógenas como agentes de imagen molecular. Para ello es necesario el desarrollo de instrumentos de imagen molecular que posibilitan la visualización y cuantificación en el espacio y en el tiempo de señales procedentes de agentes de imagen molecular.

La IM ofrece visiones únicas del cuerpo humano que permiten al médico obtener información que no es posible lograr mediante otras modalidades de imagen o que requieren de procedimientos más invasivos como biopsias o cirugías. Asimismo es capaz de identificar los procesos patológicos en sus estadios precoces y determinar la localización exacta del tumor, aun antes de que ocurran los síntomas o se puedan ser detectadas anomalías con otros test diagnósticos.

Por lo tanto es un campo multidisciplinario, en el cual las imágenes producidas reflejan las rutas celulares y metabólicas y los mecanismos in vivo de las enfermedades presentes dentro del contexto del microambiente fisiológico. El gran campo de aplicación de la imagenología molecular es la oncología (67).

Inicialmente, la IM en MN se basaba en una visualización estructural y anatómica. Más adelante, avances en biología molecular, MN y radiofarmacia, entre otras disciplinas, hicieron posible visualizar procesos celulares y bioquímicos. Actualmente, la búsqueda de nuevos radiotrazadores, se basa en la investigación de nuevas moléculas dirigidas específicamente a blancos o marcadores moleculares, que permitan la caracterización del tejido in vivo.

Múltiples técnicas de imágenes son utilizadas en MN para estudios del cáncer, dado que las imágenes y su cuantificación forman parte de los protocolos clínicos brindando información funcional, morfológica, metabólica y estructural.

Entre las técnicas imagenológicas encontramos a la centellografía, la PET y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Todas estas modalidades han tenido una significativa contribución al mundo de la IM

(68). Estos sistemas son modalidades de imagen que utilizan moléculas marcadas radioactivamente, que se distribuirán en el organismo luego de su administración y las imágenes serán formadas por detección externa de los rayos gamma. Los principios básicos de la IM se han aplicado en MN desde hace más de cincuenta años. La IM tiene el potencial de optimizar la habilidad para detectar enfermedades en su fase inicial de desarrollo.

La MN constituye una subespecialidad que utiliza cantidades muy pequeñas de material radioactivo para diagnosticar y determinar la gravedad, o tratar, una variedad de enfermedades. Las imágenes se obtienen por medio de la detección de la energía emitida por una sustancia radiactiva - radiofármaco o radiotrazador- que se le administra al paciente por vía oral o intravenosa, vía inhalatoria o intracavitaria. Debido a que los procedimientos empleados pueden detectar actividades moleculares dentro del cuerpo, ofrecen la posibilidad de identificar enfermedades en sus etapas tempranas, como así también las respuestas inmediatas de los pacientes a las intervenciones terapéuticas.

El 99m-Tecnecio es un radionucleído indicado para la síntesis de éste tipo de agentes de imagen debido a sus óptimas características (69,70): gran disponibilidad en centros de MN convencionales, su química está bien establecida con adecuadas propiedades nucleares [$t_{1/2} = 6,04$ h, $E_{\gamma} = 140$ Kev (89%)], su bajo costo, entre otros.

La química del marcado de péptidos como de proteínas con este radionucleído, ya sea de forma directa o indirecta a través de agentes quelantes bifuncionales (BFC) actualmente está bien establecida (71,72). Los anticuerpos han demostrado ser marcadores interesantes para aplicaciones de imagenología tumoral y entre sus ventajas son su alta afinidad y especificidad para su ligando.

En este contexto, el desarrollo de nuevos agentes dirigidos contra blancos específicos de superficie celular permitiría mejorar la sensibilidad y especificidad de la imagenología para la estadificación del LNH, debido a como fuera mencionado anteriormente, el empleo de Fluordesoxiglucosa (18F-FDG) en PET/CT presenta alta sensibilidad en LNH agresivos pero baja en LNH indolentes sumado a su baja actividad metabólica, no superando el 50% en LNH linfocítico de células pequeñas y LNH de zona marginal (73).

En los últimos años ha resurgido interés en el empleo de anticuerpos monoclonales y sus fragmentos marcados con emisores gamma convencionales o emisores de positrones (^{124}I , ^{64}Cu , ^{89}Zr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{67}Ga) para creación de nuevos agentes de imagen (74,75).

Por lo tanto, la síntesis y evaluación de nuevos agentes de imagen molecular específicos para el LNH mediante la marcación del anticuerpo monoclonal Rituximab® con emisores gamma podría ser empleado para el diagnóstico, estadificación y seguimiento del LNH debido a su alta especificidad por el antígeno CD20,

Cabe destacar que en estudios de imagen por PET en pequeños animales empleando fragmentos de anticuerpos monoclonales marcados con ^{124}I y ^{64}Cu han demostrado alta captación en tumores como carcinomas de colon, mama y próstata con una relación blanco-background más elevada y en menor tiempo si se los compara en relación a los anticuerpos intactos (76,77), siendo también potenciales agentes de imagen moleculares.

CONCLUSIONES

El LNH es la neoplasia hematológica más frecuente y quinta causa de muerte por cáncer en el mundo y debido a ello es de vital importancia el desarrollo de nuevos agentes de imagen para su diagnóstico capaces de mejorar la sensibilidad y especificidad de la imagenología para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de esta patología.

El empleo de anticuerpos monoclonales marcados con emisores gamma convencionales podría ser una estrategia clave para lograrlo. Una de estas estrategias podría ser la síntesis, la evaluación química y biológica del anticuerpo monoclonal Rituximab marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Desde hace un tiempo nuestro grupo ha llevado a cabo estudios pre-clínicos en modelos animales de LNH obteniendo óptimos resultados; los cuales nos proyectan a pensar que el empleo de dicho anticuerpo podría ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria donde existen variantes de LNH, que no son ávidas por el $^{18}\text{-FDG}$ lo cual dificulta determinar la extensión de la enfermedad y su eventual respuesta a la terapia.

SUMMARY

Twenty-four point eight percent of deaths in Uruguay are caused by cancer. Non-Hodgkin lymphoma (LNH in Spanish) is the most frequent hematologic neoplasia and ranks in fifth place as the cause of death by cancer in the World. Over 90% starts in B-lymphocytes and express CD20 antigen. The monoclonal antibody Rituximab® acknowledges this surface antigen with a high affinity and it is used for the treatment of CD20 positive LNH. Currently, in addition to Rituximab®, the FDA has approved the use of anti-CD20 antibody associated to beta emitters (^{131}I , ^{90}Y), which can strengthen their effect and increase their therapeutic effectiveness.

This paper intends to demonstrate that the development of new imaging agents using monoclonal antibodies aimed against specific targets of the cell surface and linked to conventional gamma emitters or positron emitters, might allow for a better sensitivity and specificity of imaging for the staging of this pathology.

KEY WORDS: NEOPLASMS
GAMMA OUTFALLS
LYMPHOMA, NON-HODGKIN
ELECTRONS

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Alexander D, Mink J, Adami O, Chang T, Cole P, Mandel J, et.al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007; 120(S12):1-39.
- (2) Australian Institute of health and welfare and australasian association of cancer registries. *Cancer in Australia*. Canberra: Australian Institute of Health and welfare, 2003.
- (3) Vassallo J, Barrios E. *Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer*. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003.

- (4)Rivera R, Martinez R, Borrego R, Lanche T. Linfoma no Hodgkin de niño, Comparacion de dos protocolos de quimioterapia. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología* 1987; 33(1). Disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/index.php?id=1247529194> [Consulta 09/06/2015].
- (5)Rosenberg A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61(6):1023-1027.
- (6)Anderson J, Armitage O, Berger F, Cavalli F, Chan C, Close J, et.al. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 88(11):3909-3918.
- (7)Lichtman M, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J. *Williams Hematology*. 7th.ed. New York : McGraw-Hill Medical, 2006.
- (8)Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, ed. *World Health Organization Classification of tumor. Pathology and genetics of Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon : IARC PRESS, 2001.
- (9)Tedder F, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15(9):450-4.
- (10)Deghiedy H, Fouda M, Shahin D, Shamaa S, El-Bedewy A, Abd El-Ghaffar H. Diagnostic and prognostic utility of t(14;18) in follicular lymphoma. *Acta Haematol* 2007; 118(4):231-236.
- (11)Einfeld A, Brown P, Valentine A, Clark A, Ledbetter A. Molecular cloning of the human cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J* 1998; 7(3):711-17.
- (12)Valentine A, Meier E, Rossie S, Clark A. Phosphorylation of the CD20 phosphoprotein in resting B lymphocytes. Regulation by protein kinase. *C J Biol Chem* 1989; 264(19):11282-11287.
- (13)Tedder F, Boyd W, Freedman S, Nadler M, Schlossman F. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol* 1985; 135(2): 973-979.
- (14)Sieber T, Schoeler D, Ringel F, Pascu M, Schriever F. Selective internalization of monoclonal antibodies by B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Br J Haematol* 2003; 121(3):458-461.
- (15)Cragg S, Walshe A, Ivanov O, Glennie J. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:140-174.
- (16)McLaughlin P, Grillo-López J, Link K, Levy R, Czuczman S, Williams E, et.al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2825-2833.
- (17)Hanson C, Kurtin P, Katzmann J, Hoyer D, Li Y, Hodnefield M, et.al. Immunophenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-cell malignant lymphoma. *Blood* 1999; 94(11):3389-3896.
- (18)London K, Cross S, Onikul E, Dalla-Pozza L, Howman-Giles R. 18F-FDGPET/CT in pediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2011; 38(2):274-284.
- (19)Olafsen T, Betting D, Kenanova E, Salazar B, Clarke P, Said J, et.al. Recombinant anti-CD20 antibody fragments for small-animal PET imaging of B-cell lymphomas. *J Nucl Med* 2009; 50(9):1500-8.
- (20)Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann J, Haim N, Avivi I, et.al. 18F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010; 51(1):25-30.
- (21)Gómez R, González Y, Dita M, Fernández J, Espinosa E, Arencibia A. Tumor de la órbita como forma poco común de presentación de un linfoma no hodgkiniano extranodal de la zona marginal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2010; 26(1):76-82.
- (22)McLaughlin P, Grillo-López J, Link K, Levy R, Czuczman S, Williams E, et.al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2825-2833.

- (23) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4):235-242.
- (24) Johnson P, Glennie M. The mechanisms of action of rituximab in elimination of tumor cells. *Semin Oncol* 2003; 30(1):3-8.
- (25) Golay J, Gramigna R, Facchinetti V, Capello D, Gaidano G, Introna M. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas are efficiently lysed through complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity by rituximab. *Br J Haematol* 2002; 119(4):923-929.
- (26) Cragg S, Walshe A, Ivanov O, Glennie J. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:140-174.
- (27) Coffey J, Hodgson D, Gospodarowicz M. Therapy of non Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1):S28-S36.
- (28) Gopal A, Press O. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. *J Lab Clin Med* 1999; 134(5):445-450.
- (29) Tallman M. Monoclonal antibody therapies in leukemias. *Semin Hematol* 2002; 39(4):12-19.
- (30) Withoff S, Bijman A, Stel J, Delahaye L, Calogero A, De Jonge M, et al. Characterization of BIS20x3, a bi-specific antibody activating and retargeting T-cells to CD20-positive B-cells. *Br J Cancer* 2001; 84(8):1115-1121.
- (31) Avivi I, Robinson S, Gollgstone A. Clinical use of rituximab in haematological malignancies. Minireview. *Br J Cancer* 2003; 89(8):1389-1394.
- (32) Johnson P, Glennie M. Rituximab: mechanisms and application. *Br J Cancer* 2001; 85(11):1619-1623.
- (33) Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-hodgkin lymphoma : historical perspective and current status. *J Clin Exp Hematop* 2007; 47(2):43-60.
- (34) Kaminski S, Zasadny R, Francis R, Milik W, Ross W, Moon D, et al. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with (131I)anti-B1 (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 1993; 329(7):459-465.
- (35) DeNardo J, DeNardo L, O'Grady L, Macey J, Mills L, Epstein L, et al. Treatment of a patient with B-cell lymphoma by I-131 Lym-1 monoclonal antibodies. *Int J Biol Markers* 1987; 2(1):49-53.
- (36) Palanca-Wessels C, Press O. Improving the Efficacy of Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 2010; 116(4 Suppl): 1126-1133.
- (37) DeNardo L, DeNardo J, O'Grady F, Levy B, Adams P, Mills L. Fractionated radioimmunotherapy of B-cell malignancies with I-131 Lym-1. *Cancer Res* 1990; 50(3 suppl.): 1014S-1016S.
- (38) DeNardo J, DeNardo L, O'Grady F, Hu E, Sytsma M, Mills L, et al. Treatment of B-cell malignancies with I-131 Lym-1 monoclonal antibodies. *Int J Cancer* 1988; 41(S3):96-101.
- (39) Denardo L, Lewis P, Denardo J, O'Grady F. Effects of Lym-1 radioimmunoconjugated on refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1994; 73(5):1425-1432.
- (40) DeNardo L, DeNardo J, Goldstein S, Kroger A, Lamborn R, Levy N, et al. Maximum tolerated dose, toxicity and efficacy of I-131 Lym-1 antibody for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3246-3256.
- (41) McKinney M, Beaver A. Yttrium-90 ibiritumomab tioxetan in the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and therapy* 2014; 4:45-59.
- (42) Dillman R. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with radiolabelled anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin Exp Med* 2006; 6(1):1-12.
- (43) Goldengerg D. The role of radiolabeled antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: the coming of age of radioimmunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2001; 39(1):195-201.
- (44) Oliver P, Robles M, Trindade V, Cabral P, Tortarolo V, Nappa A, et al. Labelling and biological valuation of anti-CD-20 for treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Rev* 2005; 8 (Suppl. A):16.

- (45)Audicio P, Castellano G, Tassano M, Rezzano M, Fernandez M, Riva E, et.al. [177Lu]DOTA-anti-CD20: Labeling and pre-clinical studies. *Appl Radiat Isot* 2011; 69(7):924-8.
- (46)Leahy M, Turner J. Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with 131I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single-institution experience of 142 consecutive patients. *Blood* 2011; 117(1):45-52.
- (47)Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et.al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.
- (48)Juweid M. Radioimmunotherapy of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: From clinical trials to clinical practice. *J Nucl Med* 2002; 43(11):1507-29.
- (49)Whal R, Kroll S, Zasadny K. Patient specific whole body dosimetry: Principles and a simplified method for clinical implementation. *J Nucl Med* 1998; 39(8):14S-20S.
- (50)Kaminski M, Zasadny K, Francis I, Milik A, Ross C, Moon S, et.al. Radioimmunotherapy of Bcell lymphoma with 131Ianti-B1 (antiCD20) antibody. *N Engl J Med* 1993; 329(7):459-65.
- (51)Knox S, Goris M, Trisler K, Negrin R, Davis T, Liles T, et.al. Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Can Res* 1996; 2(3):457-70.
- (52)Buchsbaum D, Wahl R, Glenn S, Normolle D, Kaminski M. Improved delivery of radiolabeled anti-B1 monoclonal antibody to Raji lymphoma xenografts by predosing with unlabeled anti-B1 monoclonal antibody. *Cancer Res* 1992; 52(3):637-42.
- (53)Dillman R, Shawler D, Sobol R, Collins H, Beauregard J, Wormsley S, et.al. Murine monoclonal antibody therapy in two patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1982; 59(5):1036-1045.
- (54)Reff M, Carner, K, Chambers K, Chinn P, Leonard J, Raab R, et.al. Depletion of B cell in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83(2):435-45.
- (55)Wiseman G, White C, Stabin M, et.al. Phase I/II 90Y-Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:766-77.
- (56)Wiseman G, White C, Sparks R, Erwin W, Podoloff D, Lamonica D, et.al. Biodistribution and dosimetry results from a phase III prospectively randomized control trial of ZevalinTM radioimmunotherapy for low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 39(1):181-94.
- (57)Ferro-Flores G, Torres-García E, García-Pedroza L, Arteaga de Murphy C, Pedraza-López M, Garnica-Garza H. An efficient, reproducible and fase preparation of 188Re-anti-CD20 for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Communications* 2005; 26(9):793-99.
- (58)Knop S, Jakob A, Kanz L, Hebart H, Bares R, Dohmen B. 186Rhenium labeled anti-CD20 antibody radioimmunotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103(3):1175.
- (59)Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano J, Dmoszynska A, Raposo J, et.al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(28):4579-86.
- (60)Dietlein M, Pels H, Schulz H, Staak O, Borchmann P, Schomäcker K, et.al. Imaging of central nervous system lymphomas with iodine-123 labeled rituximab. *Eur J Haematol* 2005; 74(4):348-52.
- (61)Melhus K, Larsen R, Stokke T, Kaalhus O, Selbo P, Dahle J. Evaluation of the binding of radiolabeled rituximab to CD20-positive lymphoma cells: an in vitro feasibility study concerning low-dose-rate radioimmunotherapy with the alpha-emitter 227Th. *Cancer Biotherm Radiopharm* 2007; 22(4):469-79.

- (62)Dias C, Jeger S, Osso J, Müller C, De Pasquale C, Hohn A, et.al. Radiolabeling of rituximab with (188)Re and (99m)Tc using the tricarbonyl technology. *Nucl Med Biol* 2011; 38(1):19-28.
- (63)Malviya G, Anzola K, Podestà E, Laganà B, Del Mastro C, Dierckx R, et.al. ^{99m}Tc-labeled Rituximab for Imaging B Lymphocyte Infiltration in Inflammatory Autoimmune Disease Patients. *Mol Imaging Biol* 2012; 14(5):637-46.
- (64)Pandey U, Kameswaran M, Dev Sarma H, Samuel G. ^{99m}Tc carbonyl DTPA–Rituximab: Preparation and preliminary bioevaluation. *Appl Radiat Isot* 2014; 86:52-6.
- (65) Mankoff D. A definition of molecular imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(6):18N-21N.
- (66)Phelps M. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41(4):661-81.
- (67)Meikle S, Kench P, Kassiou M, Banati R. Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Phys Med Biol* 2005; 50(22):R45-61
- (68)Urbain J, Vekemans M, Lemieux S, Cosenza S, Senadhi V, Milestone B, et.al. Nuclear oncology and the imagine concept. *Acta Radiol Suppl* 1997; 412:21-8.
- (69)Reilly R. Immunoscintigraphy of tumours using Tc labelled monoclonal -antibodies: a review. *Nucl Med Commun* 1993; 14:34-59.
- (70)Mather S. Radiolabelled antibodies and peptides. En: Sampson C, editor. *Textbook of radiopharmacy theory and practice*. 3a.ed. New York : Gordon and Breach Science Publishers, 1990. p.63-82.
- (71)Rennen H, Boerman O, Koenders E, Oyen W, Corstens F. Labeling proteins with Tc-99m via Hydrazinonicotinamide (HYNIC): Optimization of the conjugation reaction. *Nucl Med Biol* 2000; 27(6):599-604.
- (72)Jurisson S, Berning D, Jia W, Ma D. Coordination compounds in nuclear medicine. *Chemical Reviews* 1993; 93(3):1137-1156.
- (73)Olafsen T, Betting D, Kenanova V, Salazar F, Clarke P, Said J, et.al. Recombinant anti-CD20 antibody fragments for small-animal PET imaging of B-cell lymphomas. *J Nucl Med* 2009; 50(9):1500-8.
- (74)Wu A, Olafsen T. Antibodies for molecular imaging of cancer. *Cancer J* 2008; 14(3):191-97.
- (75)Zimmermann K, Gianollini S, Schubiger P, Novak-Hofer I. A triglycine linker improves tumor uptake and biodistributions of ⁶⁷Cu-labeled anti-neuroblastoma MAb chCE7 F(ab)₂ fragments. *Nucl Med Biol* 1999; 26(8):943-50.
- (76)Sundaresan G, Yazaki P, Shively J, Finn R, Larson S, Raubitschek A, et.al. ¹²⁴I-labeled engineered anti-CEA minibodies and diabodies allow high-contrast, antigen-specific small-animal PET imaging of xenografts in athymic mice. *J Nucl Med* 2003; 44(12):1962-69.
- (77)Wu A, Yazaki P, Tsai S, Nguyen K, Anderson A, McCarthy, et.al. High-resolution microPET imaging of carcinoembryonic antigen-positive xenografts by using a copper-64-labeled engineered antibody fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(15):8495-8500.



REMOCIÓN QUÍMICO-MECÁNICA DE CARIES

Doi:<http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.8>

Dr. Oscar Cao Fernández

Doctor en Odontología; Odonto-pediatra. Odontólogo de Adolescentes de la D.N.S.FF.AA.

RESUMEN

Los resultados de la reducción en la prevalencia de caries reflejan la efectividad de una odontología más preventiva que curativa.

El desarrollo de técnicas preventivas para la enfermedad caries dental y el perfeccionamiento de los materiales restauradores, principalmente aquellos relacionados con técnicas adhesivas, han posibilitado la realización de preparaciones cavitarias más conservadoras. Esto propició el surgimiento de nuevas técnicas de confección de preparaciones cavitarias y de tratamiento del tejido cariado, apareciendo como una opción adicional la remoción químico-mecánica de la dentina cariada, la cual preserva tejido dentario sano y utiliza técnicas más confortables para el paciente.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura sobre los métodos de remoción químico-mecánica de la caries dental, sus bases biológicas y sus respectivos materiales, poniendo especial énfasis en sus efectos antimicrobianos y en como repercuten en la fuerza de adhesión y filtración de las restauraciones adhesivas colocadas a futuro.

PALABRAS CLAVE: CARIES DENTAL
FILTRACIÓN DENTAL
PRODUCTOS CON ACCIÓN ANTIMICROBIANA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad caries dental es un proceso dinámico, que ocurre en los depósitos bacterianos, resultando en una alteración del equilibrio entre la superficie dental y el fluido de la placa, lo que con el pasar del tiempo lleva a la pérdida de mineral. La destrucción progresiva del esmalte o la gradual ampliación de la cavidad es, por tanto, el resultado de la producción continua de ácidos en la biomasa microbiana asociada con micro traumas mecánicos. La lesión en la dentina comienza cuando esta alcanza la unión esmalte-dentina (1).

Si bien la odontología ha avanzado mucho con el desarrollo de nuevos materiales y técnicas restauradoras, esto no se ha reflejado en una mejoría de las condiciones bucales de la población, teniendo en cuenta que gran parte de la misma tiene acceso limitado a los programas integrales de salud bucal. La caries dental todavía afecta una proporción significativa de niños,

siendo uno de los principales problemas de Salud Pública, principalmente en poblaciones de bajo nivel socio-económico-cultural (2).

Un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que se estima que cinco mil millones de personas en el planeta han sufrido caries dental. El tratamiento químico-mecánico de última generación, de esta enfermedad, es presentado por esta organización como alternativa al tratamiento restaurador convencional (3).

Desde 1975, cuando la remoción químico-mecánica de caries fue introducida, innumerables estudios han sido realizados con el propósito de perfeccionar esta técnica. Estos estudios sobre remoción química de caries surgen a partir de la utilización de hipoclorito de sodio en endodoncia el cual colabora en la disolución de dentina, removiendo componentes orgánicos (4).

Por otra parte, el Estatuto Político de la Federación Dental Internacional (FDI), adoptado por la Asamblea General el 1 de octubre de 2002 en Viena, plantea el paradigma de Mínima Intervención en el Manejo de Caries Dental. Los principios rectores de ésta son: máximo confort del paciente, preservación de los tejidos y capacidad reparadora. Dentro del capítulo preservación de los tejidos, se encuentran los procedimientos que plantean la "Remoción químico-mecánica de caries" basados en los conocimientos histológicos y bioquímicos de la digestión enzimática (5). Es decir, la sola remoción del tejido cariado con compromiso irreversible con la mayor conservación posible de las estructuras dentarias (1,2,4,6,7).

Una vez instalada la lesión cariosa, es de fundamental importancia utilizar procedimientos conservadores que, simultáneamente, prevengan el progreso de la misma y minimicen el desgaste de estructura dentaria sana. Existen esencialmente dos capas de dentina cariada las cuales son: la infectada, que se presenta blanda, contaminada por bacterias y no puede ser remineralizada; y la afectada, que es más dura, libre de bacterias y puede ser remineralizada (1,2,8). Idealmente, los métodos utilizados para remover tejidos cariados deberían ser capaces de distinguir la capa interna de tejido cariado del tejido más superficial y altamente infectado en el cual las fibras de colágeno ya no pueden ser remineralizadas (8,9,10).

Además estos métodos deben ser confortables para el paciente, fáciles de usar, no producir ruidos, dolor ni vibración (1,9) ya que a pesar de los avances de la odontología, gran parte de la población presenta aversión a los procedimientos odontológicos ya sean para control del dolor o para preparación de cavidades y remoción de tejido cariado, principalmente cuando se utiliza instrumental rotatorio. Métodos de eliminación de caries menos invasivos que el uso de fresas vienen siendo desarrollados, buscando preservar la estructura dentaria y promover menor incomodidad para el paciente, tales como el láser, ultrasonido, aire abrasivo y remoción químico-mecánica de la caries (4). Estos últimos fueron desarrollados para la remoción de

lesiones cariosas, los cuales deben remover dentina afectada y preservar dentina desmineralizada. No eliminan el uso de instrumentos manuales, sin embargo, ayudan a reducir el estrés del paciente ya que entre otras cosas no producen ruido (7) y eliminan el dolor que provoca la vibración y el enfriamiento que produce el spray durante la eliminación de tejido afectado con instrumentos rotatorios de alta velocidad (que en la mayoría de los casos requieren el uso de anestésicos locales). Las técnicas químico-mecánicas eliminan el tejido cariado, causando su aplicación, mínima incomodidad al paciente y sin necesidad de utilizar anestesia (6).

Como concepto general, las enzimas proteolíticas tienen capacidad de actuar sobre algunas de las moléculas del colágeno dentinario en su forma desnaturalizada siendo que, por el contrario, el mismo, intacto, es una estructura densa inaccesible a los solventes. La acción selectiva de los "removedores del tejido dentinario cariado" se basa en esta característica del tejido colágeno desnaturalizado (5,7).

En el normal desarrollo de la odontología operatoria, la colocación de una restauración directa, es el procedimiento que generalmente completa la preparación de una cavidad cariosa, haya sido realizada esta en la forma convencional, mediante el empleo de instrumentos rotatorios, o mediante la preparación químico-mecánica. El uso de elementos químicos en la preparación de la cavidad, podría influir en el grado de filtración de las obturaciones definitivas, en la interfase diente-restauración, alterando el sellado marginal de las restauraciones (11).

Conociendo la etiología multifactorial de la caries dentaria que incluye a los microorganismos y siendo reconocida como una entidad patológica transmisible, parte de su tratamiento debe basarse en la remoción o por lo menos en la disminución significativa de microorganismos en las lesiones (2,4). Así, es de esperar que los productos químicos utilizados para la remoción química del tejido cariado presenten efecto antimicrobiano (4).

Observando estos hechos, la remoción químico-mecánica de caries puede ser considerada como una buena alternativa de tratamiento ya que es un método conservador, silencioso e indoloro y que no requiere anestesia (4).

PROCEDIMIENTOS DE REMOCIÓN DE CARIES CON INSTRUMENTAL DE MANO:

Tratamiento Restaurativo Atraumático (TRA)(2,5,12). Consiste en la realización de una técnica de mínima intervención, por medio de la remoción de la dentina infectada de las cavidades cariosas con instrumentos manuales y aislamiento relativo. La restauración es realizada con cementos de ionómero de vidrio. Estas restauraciones solamente deberán ser realizadas en pacientes que estén incluidos en un Programa con bases educativas y preventivas (2). Técnica modificada y utilizada hoy en día bajo el nombre de Procedimiento Restaurativo Atraumático (PRAT) (5).

Tratamiento químico-mecánico. Tratamiento químico de la dentina desnaturalizada y su posterior remoción con instrumental de mano no afilado, como (5,6).

Es importante establecer que los diferentes procedimientos de remoción manual del tejido dentinario cariado se complementan obligatoriamente con la utilización de materiales de obturación denominados bioactivos que cumplen con los objetivos de tener capacidad de sellar la cavidad, inhibir la desmineralización y favorecer la remineralización (5).

Algunos autores hablan de la utilización de ambas técnicas en forma combinada (12).

DEFINICIÓN

La remoción químico-mecánica de caries es una técnica que se basa en la aplicación de agentes químicos específicos que promueven el ablandamiento selectivo de dentina degradada (desnaturalizada e infectada) durante el proceso carioso, seguido de una leve excavación utilizando instrumentos manuales no cortantes quedando al final del tratamiento dentina sana o afectada (4,5).

EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y PRODUCTOS QUÍMICOS

Los productos utilizados para obtener una acción química sobre el tejido dentinario desnaturalizado han ido variando y evolucionando con el tiempo. El principio de remoción química del tejido cariado surgió en los inicios de la década del 70, experimentalmente, descubrieron que el hipoclorito de sodio al 5% era capaz de promover la disolución de dentina cariada. Sin embargo, este producto era muy agresivo para los tejidos bucales (10).

El primer producto disponible fue el GK-101 o n-monocloroglicina, en 1975, compuesto por hidróxido de sodio, cloruro de sodio, glicina y 0.05% de hipoclorito de sodio el cual era eficiente para remover la lesión cariosa pero tenía como inconvenientes las dificultades para su aplicación y la acción proteolítica inespecífica del hipoclorito de sodio (5,10,12). Modificado posteriormente en los años 80 por el agregado de un grupo etílico fue renombrado GK-101E o N-monocloro-DL-2 aminobutirato (NMAB) registrado bajo la marca comercial Caridex™ (National Patent Medical Products New Brunswick, N.J., USA) (5,7,10,12-15). Este producto fue aprobado por la American Dental Association (Asociación Dental Americana) recién en el año 1984 (10). Este causaba el rompimiento del colágeno de la dentina infectada facilitando su remoción. Era muy difícil de mantener en stock, necesitaba de un reservorio para su transporte, era ineficaz en la remoción de caries, se aplicaba con un instrumento de mano que a la vez se utilizaba como excavador (14), requería grandes cantidades de producto, equipo voluminoso y pesado y los tiempos clínicos de solución de los casos eran muy largos (4 a 10 minutos más que los métodos convencionales) (4,5,10,15,16). Además, en ese momento aún no se habían introducido los materiales restauradores adhesivos (14). Todo esto hacía muy difícil su utilización por lo que no tuvo gran repercusión (5,7) y dejó de ser comercializado (10).

Luego apareció en el mercado el sistema **Carisolv™** (inicialmente llamado Demex™), desarrollado a partir del sistema Caridex™ en 1999, en la Universidad de Gotemburgo, Suecia (4,7,13-15) (Medi Team Denta-lutvekling Goteborg AB, Suecia).

Existe un producto similar, producido en Brasil, cuyo nombre comercial es el de Dentisolv® (4). Este producto continúa siendo de costo elevado.

Con la intención de presentar un producto para la remoción químico-mecánica de caries que costara menos que el Carisolv™ surge el Papacárie® en el año 2003 (1,2,5,8,13,17,18). Este producto fue creado por la Dra. Sandra Kalil Bussadori (11,15), Odontopediatra profesora de la Universidad de Sao Paulo y Metropolitana de Santos y la Dra. Marcia Miziara, de la casa farmacéutica Fórmula & Acción (11), y su denominación quería significar por un lado de donde proviene, la papaya, y a su vez “come caries”. Surge en la UNINOVE (Universidad de Sao Paulo/Brasil) como un mecanismo de proteólisis enzimática del colágeno dentinario (5,17). Este surge fundamentalmente para promover su utilización en el ámbito de la salud pública y está debidamente patentado, registrado y aprobado por la ANVISA (Reglamento técnico que establece los requerimientos esenciales de seguridad y eficacia aplicables a los productos para la salud en el Brasil) protocolo número 825779740 (17).

REQUISITOS DE ESTAS TÉCNICAS

Podemos resumir como requisitos más importantes de estas técnicas:

- remover por medios químico-mecánicos los tejidos cariados,
- cumplir lo anteriormente citado de forma atraumática (con instrumentos de mano, sin filo),
- minimizar y aún eliminar los estímulos dolorosos,
- preservar al máximo las estructuras sanas y
- sumar propiedades antimicrobianas (5).

CARACTERÍSTICAS DEL INSTRUMENTAL

Es importante señalar que en el caso del Papacárie® no es necesaria la utilización de materiales especiales para la remoción del tejido cariado. En el caso del Carisolv™ existe un kit con curetas especiales que requiere de un curso para que los profesionales puedan utilizarlas (10) (Fig. 1 y 2). Los excavadores utilizados para este último

producto, a diferencia de los convencionales, presentan un eje de 90° entre el mango y la parte activa y no tienen perfil cortante (12).

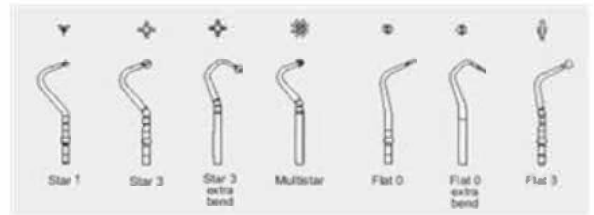


Fig. 1 y 2 Kit de instrumental para ser utilizado con el Carisolv™

CARACTERÍSTICAS, COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS AGENTES QUÍMICOS CARISOLV™



Fig.3 Pack de Carisolv™

Es un sistema compuesto por un lado por un líquido transparente: 0.5% w/v (ALT-K) de hipoclorito de sodio (en menor concentración que en el Caridex™) y por otro de un gel de color rojo, mezcla de tres M aminoácidos con diferente carga eléctrica: leucina, lisina y ácido glutámico (reemplazando el ácido aminobutírico del Caridex™), carboxi-metilcelulosa 200-800 cps que le confiere viscosidad (ausente en el Caridex™), NaOH, agua purificada y eritrosina (E 127 B) y con un ph de 11-12 (4,5,6,12,14,16) (Fig. 3).

Estos aminoácidos hacen posible la reducción del potencial tóxico del hipoclorito de sodio aumentando sus concentraciones y la velocidad de disolución del tejido cariado (4,19).

La utilización de hipoclorito en forma de gel limita, debido a la viscosidad del mismo, la penetración del producto en profundidad y aumenta su acción en el lugar donde fue colocado, aumentando su efectividad (4).

Papacárie®

Se presenta comercialmente en jeringas de 3 ml. y está compuesto por papaína, cloramina (compuesto que contiene cloro y amonio), azul de toluidina, conservante, espesante y vehículo (1,2,4,5,8,17) y con un pH de 8 (11) (Fig 4).



Fig. 4 Presentación comercial de Papacárie®

La cloramina es un compuesto de cloro y amonio que tiene propiedades bactericidas y desinfectantes, utilizado para irrigación de conductos radiculares. Es un ablandador químico adicional de la dentina cariada, de modo que la estructura secundaria y/o cuaternaria del colágeno se ve afectada, rompiéndose los puentes de hidrógeno, lo que facilita la remoción del tejido cariado (11).

El azul de Toluidina es un colorante que además actúa como un potente agente antimicrobiano, fijándose a la pared de la bacteria; es un fotosensibilizador no tóxico utilizado porque la mayoría de las bacterias bucales no absorben la luz visible (10,11).

La enzima papaína es una tiolproteínasa, similar a la pepsina humana (1,5,6,11,17), es decir, una enzima proteolítica cuyo centro activo posee un grupo -SH-. Se extrae del látex de las hojas y frutos de la papaya o mamao verde maduro (*Carica papaya*) (5,10,11,17,18) perteneciente a la familia Caricaceae (18) cultivada en los países tropicales como: Brasil, India, Ceilán, África del Sur y Hawái (5,11,17), es responsable de las

conocidas propiedades digestivas de dicha fruta y es empleada ampliamente en la industria alimenticia (como reblandecedor de carnes), farmacéutica, médica (en la remoción de tejido necrótico, facilitando la cicatrización y absorción de otros fármacos como los transdérmicos) y cosmética (5,10) (Fig. 5).



Fig. 5 Árbol y fruto de la Papaya o Mamao Verde.

En la estructura de la Papaína se aprecian dos “ovillos” (dominios) separados por una zona sin estructura secundaria en particular. Así, el dominio 1, que corresponde aproximadamente a la mitad N-terminal de la molécula, presenta una estructura secundaria de tres alfa-hélices, mientras que el dominio 2 o C-terminal tiene una estructura secundaria distinta (un meandro beta antiparalelo y dos alfa-hélices). A menudo los dominios corresponden a diferentes funciones dentro de la misma proteína y casi siempre corresponden tramos genéticos codificantes diferentes (5).

La Papaína se identifica como una endoproteasa (5) de la familia de la cisteína (20). Las proteasas con tiol son un grupo de enzimas ampliamente distribuido que contiene un centro activo con cisteína, la cual realiza una función análoga a la de la serina 195 de la quimotripsina. La catálisis se realiza a través de un intermediario tioéster y se halla facilitada por una cadena lateral de histidina próxima (5).

Particularmente, la papaína es una tior proteasa cuyo centro activo es Cis 25, His 159 y Asp 158. Presenta una amplia actividad proteolítica ante las proteínas, péptidos de cadena corta, enlaces amida y ésteres de aminoácidos. Su peso molecular es de 23,000 dalton y su pH óptimo es entre 3 y 7 el cual varía según el sustrato. Su número de clasificación es 3.4.22.2. Pertenecce a la clase de las hidrolasas, tiene una amplia especificidad sobre las uniones peptídicas siendo una endopeptidasa (rompe enlaces peptídicos de sus sustratos que no están cerca de los extremos terminales de la proteína a romper) (5). En relación a las otras enzimas naturales posee algunas ventajas como: calidad y actividad enzimática y estabilidad en condiciones desfavorables de temperatura, humedad y presión atmosférica (11,17,18).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS

Mecanismo de acción en general de ambos productos

En la remoción químico-mecánica de caries las cloraminas son utilizadas para ablandar químicamente la dentina infectada (1,5,10,14,15,17). Esta cloración afecta la estructura secundaria y/o cuaternaria del colágeno rompiendo los puentes de hidrógeno y facilitando la remoción del tejido infectado (5). La utilización de la cloramina da como resultado túbulos dentinarios abiertos en la capa externa de la dentina cariada (8,17).

Las cloraminas generalmente son producidas por combinación de hipoclorito de sodio y amino nitrógeno lo que hace que el efecto del primero sea menos agresivo y prolongado (14).

Carisolv™ - Acción sobre el colágeno

El mecanismo de acción se explica dado que el hipoclorito de sodio produce la degradación de la sustancia orgánica a temperatura ambiente. La descomposición del tejido necrótico se produce porque el cloro rompe las uniones que mantiene la estructura fibrosa unida dentro de la matriz de colágeno, a pH 12 (5). La selectividad de la acción sobre el tejido desnaturalizado está dado por las cloraminas. Al contacto del

gel con el tejido desnaturalizado se produce una cloración de las fibras de colágeno parcialmente degradadas con la conversión de la hidroxiprolina colágena en ácido pirrol 2-carboxílico, lo cual inicia la ruptura de las fibras colágenas y un selectivo ablandamiento de la capa superficial de dentina.

Por su elevado pH sólo la fase orgánica de la dentina es afectada.

Tiene un efecto selectivo sobre el colágeno desnaturalizado no afectando la dentina sana (5) y es hemostático (10).

Además, durante el proceso carioso luego del ataque a la zona desmineralizada de la dentina por la acción de enzimas proteolíticas bacterianas el colágeno comienza a desintegrarse de manera progresiva. El agente escinde las uniones no covalentes de la estructura del colágeno, es decir, los enlaces de hidrógeno entre cadenas peptídicas que constituyen una triple hélice. Es importante tener presente que para la ruptura de los enlaces mencionados se requiere que algunas uniones covalentes que existen en la triple hélice ya se encuentren escindidas previamente. Esta situación del colágeno dentinario es producto de la acción de las enzimas proteolíticas que producen las bacterias por el avance del proceso carioso y también por enzimas propias de la dentina como las metaloproteasas que se activan por la acción de iones metálicos como, el calcio, liberados durante el avance del proceso carioso. El fenómeno mencionado genera que la aplicación de este agente químico no actúe sobre el colágeno íntegro sino que disuelve solamente la dentina que se encuentra alterada por la caries dental. Los enlaces destruidos se encuentran en la dentina infectada y no en la afectada (siendo esta última posible de remineralizarse) permitiendo la remoción selectiva de la dentina (5,9).

Existe la posibilidad de que los aminoácidos del sistema Carisolv™ disminuyan el efecto agresivo del hipoclorito de sodio sobre la dentina sana y la capa interna de la dentina cariada y también mejoren el efecto desorganizador sobre el colágeno degenerado de la capa externa de la dentina cariada facilitando su remoción (14).

Un hallazgo común es que los túbulos de la superficie dentinaria, después del tratamiento con Carisolv™, quedan más abiertos en lesiones cariosas agudas que en crónicas (14).

ACCIÓN ANTIMICROBIANA

Las lesiones de caries en las cuales se utiliza Carisolv™ presentan una significativa reducción microbiana, comprobándose así el efecto antimicrobiano del producto (4,21).

En un estudio con el producto Dentisol® (de características muy similares al Carisolv™) se observó efecto bactericida de este sistema a una concentración de 5 % para una cepa de *Streptococcus mutans* y dos de *Lactobacillus acidophilus*. A una concentración de 10 % el producto presentó efecto bactericida para 5 cepas de *Streptococcus mutans* y dos de *Lactobacillus acidophilus*. Esta acción es debida al componente hipoclorito de sodio del producto, mientras que los demás componentes no presentan posiblemente efecto sobre los microorganismos que fueron testeados (4).

Se demostró que la aplicación del sistema Carisolv™ en caries radiculares de dientes temporarios resultó ser de eficacia estadísticamente significativa en la eliminación de microorganismos de las mismas (21).

Papacárie® - Acción sobre el colágeno

La papaína presenta propiedades: antiinflamatoria, bacteriostática, bactericida y desinfectante (1,2,4,5, 11,15,17,18).

Esta enzima actúa sobre el tejido lesionado por la acción infecciosa del proceso carioso debido a la ausencia de una antiproteasa plasmática, la alfa1-anti-tripsina que impide la acción proteolítica en los tejidos normales (1,5,6,7,10,11,15,17). Actúa quebrando las moléculas del colágeno parcialmente degradado por la acción de la caries ("capa" de fibrina) (5,17), pudiendo digerir además las células inertes, lo cual facilita su remoción (1,5,11, 17). La porción degradada del colágeno de la dentina cariada es coloreada por la solución utilizada (17).

Al iniciarse el tratamiento con la papaína, hay aumento de la secreción local, ablandamiento del tejido necrosado, desprendiendo los bordes de la lesión y un

pequeño aumento de su diámetro (halo de hiperemia). Luego de cierto tiempo, el tejido necrosado se desprende y ocurre una disminución rápida y gradual del halo de hiperemia, acelerando el proceso de cicatrización, disminuyendo, de esa forma, el periodo de recuperación de las lesiones en los pacientes en los que se utiliza la enzima (17).

ACCIÓN ANTIMICROBIANA

Como la mayoría de las bacterias bucales no absorben la luz visible, el fotosensibilizador no tóxico de su composición (azul de toluidina), se fija a la pared bacteriana, potencializando la acción antimicrobiana del gel cuando se asocia la técnica al uso de laser de baja potencia. El sistema es altamente efectivo destruyendo al *Streptococcus mutans* y la acción antibacteriana aumenta de acuerdo con el aumento de la dosis de energía láser. De esta forma, la utilización del azul de toluidina en este sistema en conjunto con el láser de baja potencia, potencializa la acción antimicrobiana del gel (17).

Este producto tiene efecto antimicrobiano y desinfectante proporcionado por la cloramina (6), este producto tiene efectividad antimicrobiana, principalmente cuando se investiga contra *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus* (7).

Se comprobó mayor actividad antimicrobiana de este producto para *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus* en comparación con el Carisolv™ (3,15). Los mismos resultados fueron observados en 2010 y en este último estudio no se encontraron diferencias significativas en el número de UFC de *Streptococcus* del grupo mutans a los 15, 30 y 60 segundos de exposición al producto ni a las 24, 48 y 72 horas de lectura, sugiriendo la acción bacteriostática del producto (3).

Tanto el Carisolv™ como el Papacárie® presentaron actividad antimicrobiana significativa contra *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus*, después del análisis estadístico se constató que hubieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos productos en el efecto antimicrobiano sobre *Streptococcus mutans*, presentándose mayor inhibición bacteriana en el grupo tratado con Papacárie® (22).

Del sistema Carisolv™

En comparación con su predecesor el Caridex™ y gracias a la metilcelulosa de su composición, se pueden utilizar cantidades mucho menores de producto (entre 50 y 100 veces menos) (10,12,16).

Algunos estudios mostraron que este producto no afecta la unión de diferentes sistemas adhesivos a dentina (7,10). Otros estudios demuestran que la remoción de caries con este sistema proporciona una superficie más irregular, con túbulos abiertos que podrían mejorar la adhesión entre el diente y la restauración. Esta superficie irregular puede producirse por la presencia de hipoclorito de sodio que promueve la formación de una capa híbrida que algunos autores denominan como “capa híbrida inversa”, la cual puede favorecer la traba micromecánica, ya que elimina la variable impregnación y colapso del colágeno (24).

Otros autores encontraron que la aplicación de este producto antes del grabado ácido podría alterar la fuerza de unión a la dentina primaria y permanente, dependiendo del sistema adhesivo (7).

Un cuestionario realizado preoperatoriamente mostró que la mayoría de los niños reportaron no gustarle los “aparatos”, que visitarían al odontólogo con más frecuencia y que prefieren estar más tiempo sentados en el sillón siempre que se pueda evitar su utilización. Sin embargo, en un cuestionario realizado posteriormente a la utilización del sistema Carisolv™, la mayoría de los pacientes reportaron no gustarles el sabor del mismo presentándose este resultado sin diferencias de género. Por lo tanto el sistema Carisolv™ presenta para los paciente un sabor y olor a cloro desagradables (incluso en casos de aislación absoluta con goma dique) (12,16).

A pesar de mantener un mejor contacto con la lesión, requerir menor cantidad de producto y su aplicación ser más sencilla que su predecesor el Caridex™ (10), este sistema requiere la adquisición de instrumental específico (10,14,17). Además, el costo elevado del producto, especialmente para los países en desarrollo y la inestabilidad del producto en un tiempo muy corto, están logrando la discontinuidad de uso del material (10,14).

Del Papacárie®

Une las propiedades de remoción atraumática de caries con la acción bactericida, bacteriostática y antiinflamatoria.

Es efectivo en la remoción del tejido cariado infectado, una características antimicrobianas con practicidad, facilidad y seguridad en su utilización. Se ha demostrado que no es citotóxico y es biocompatible con los tejidos orales (17). Además, no existe riesgo si el gel entrara en contacto con los tejidos blandos bucales, ya que el mismo no es tóxico (11,15).

La citotoxicidad “in vitro” de este producto en concentraciones de 2%, 4%, 6% y 8% con 0.5 % de cloramina durante todo el estudio entre un 80 y 100% de los fibroblastos experimentales presentaban viabilidad celular y las diferentes concentraciones de papaína utilizadas no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la determinación de la viabilidad celular. En conclusión este material, a esas diferentes concentraciones, no demostró ser citotóxico “in vitro” para los fibroblastos (25).

La citotoxicidad “in vitro” del Papacárie®, realizando test a corto y largo plazo en cultivos de fibroblastos con diferentes concentraciones (2%, 4%, 6%, 8% y 10%) de papaína y demostraron que el mismo no resultó ser citotóxico en dichos cultivos y a dichas concentraciones (26).

El conteo de las células en cultivo (“in vitro”) se realizó 50 segundos y 24 horas después del contacto del producto con las células pulpares fibroblásticas arribando a la conclusión que el gel de Papacárie® es un producto biocompatible (20).

El Papacárie® no interfiere en la fuerza de adhesión de las resinas compuestas a la dentina (7,24). La papaína como ingrediente activo y con un pH más ácido que el Carisolv® pudiera exponer y degradar una mayor cantidad de fibras colágenas parcialmente desmineralizadas y de alguna manera favorecer el proceso de unión (24).

Se observaron una mayor cantidad de fallas cohesivas en la dentina remanente adyacente a la excavación lo que sugiere que esa sería la parte de más débil unión, posiblemente porque el grado de mineralización es menor (24).

Las propiedades mecánicas a través de las lesiones de dentina cariada (microdureza) disminuyen a medida que nos acercamos a la superficie de la lesión luego de la utilización de estos procedimientos (8).

Los métodos de remoción química de caries Carisolv™ y Papacárie® se comportaron de manera semejante pero ambos condujeron a una menor resistencia de unión del adhesivo a dentina que cuando se realizó la remoción mecánica con fresas (27).

Como otras ventajas este producto es práctico, fácil de usar y permite una reducción de los costos debido a la utilización de materia prima brasilera de bajo costo (1,2,7). Esto facilita su utilización principalmente en el ámbito de la Salud Pública (1,11).

Este producto ha cobrado mucha importancia, en parte por la eficiencia en la remoción de tejido dentinario cariado, costo relativamente bajo y estabilidad del preparado por tiempo prolongado (11).

INDICACIONES DE ESTOS MÉTODOS

En general, las indicaciones serían lesiones cariosas coronarias en dentina, cavitadas, sin compromiso pulpar y que pueden ser obturadas de preferencia con materiales de obturación adhesivos que no requieran diseños de cavidades específicas (3,11).

También en casos de caries radiculares, caries recurrentes y caries cercanas a la pulpa dentaria (4).

Además, esta técnica puede ser aplicada en trabajo de campo en comunidades rurales y/o lugares donde no se cuenta con compresores de aire necesarios para el uso de alta velocidad, lo que también disminuye los costos (2,6), es decir, en lugares donde no se cuenta con una tecnología adecuada (luz eléctrica, agua) (3,24).

También en zonas donde más se presenta la enfermedad y en Salud Pública debido a su bajo costo (2,11,15).

Estos productos también pueden ser utilizados en pacientes que tienen contraindicado el uso de anestesia; pacientes con mucho temor al tratamiento odontológico (2,4,15); pacientes con necesidades especiales, hospitalizados; gestantes en periodos de riesgo, odontopediatría (niños muy pequeños), odontopediatría y bebés (2,11,15).

Algunos estudios hablan de la utilización del Papacárie® en el área de la ortodoncia. La fuerza de unión entre los accesorios ortodónticos y el esmalte podría ser comprometida por la presencia de la película adquirida que cubre los tejidos blandos y duros en la cavidad bucal, particularmente la superficie del esmalte dentario. Esta membrana es un biofilm libre de colonización bacteriana y la mayor parte de sus componentes son proteínas, glicoproteínas, enzimas, mucinas y sus derivados. Estos elementos orgánicos dificultan la adhesión de los composites al esmalte de la superficie dentaria. El esmalte desproteinizado con gel de papaína al 10% y grabado luego con ácido fosfórico aumenta la fuerza de unión para las brackets ortodónticas, independientemente del agente de grabado utilizado (18).

PASOS CLÍNICOS EN LA UTILIZACIÓN DE ESTOS MÉTODOS

a) diagnóstico, profilaxis de la zona, aislación, lavado y secado

b) aplicación del producto en la cavidad. El sistema Carisolv™ se aplica por 30 segundos y el Papacárie® por 30 segundos en las lesiones de caries agudas y entre 40 y 60 segundos en las lesiones de caries crónicas (10). Cuando el Papacárie® actuó se forman burbujas de oxígeno en la superficie y el gel se vuelve turbio lo que indica que podemos pasar a la siguiente etapa (17).

c) remoción del tejido infectado con el instrumento y a través de la realización de movimientos laterales en péndulo (5,10,17) (algunos autores hablan de la utilización de la parte inactiva, sin corte, de la cureta y su utilización en forma de raspado y no de corte) (17) (Fig. 6,7,8,9,10).

d) reaplicación del gel y nuevo raspado si fuese necesario (5). EL protocolo concluye cuando no hay evidencia de tejido dentinario blando constatado por la dureza del tejido remanente con la sonda y/o por su aspecto vítreo (1,10)

e) limpieza cavitaria

f) colocación del material de obturación

g) indicaciones pos-operatorias (5).

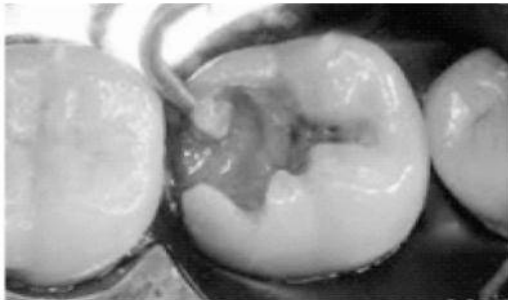


Fig. 6 Remoción de tejido con instrumento roto



Fig. 7 Remoción de tejido con instrumento roto



Fig. 8 Remoción de tejido con instrumento roto

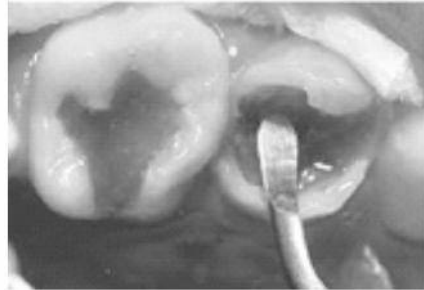


Fig. 9 Remoción de tejido con instrumento roto



Fig. 10 Remoción de tejido con instrumental específico para CarisolV™

Estas técnicas, seguidas por restauración de la estructura dental con cemento de Ionómero de Vidrio sumadas a educación y control preventivo, colaboran en la obtención de un programa efectivo de promoción de salud. Para las restauraciones traumáticas, la caries debe ser removida y que la capacidad de sellado del material restaurador es más importante que sus propiedades cariostáticas. Por este motivo es imprescindible una buena calidad de las restauraciones. Independientemente del material obturador utilizado, si la cavidad está completamente sellada se produce la detención del avance de la lesión cariosa al impedir el contacto de microorganismos remanentes en los túbulos dentinarios con el medio externo (10).

Con respecto al grado de filtración marginal de las restauraciones fue mayor en la pared cervical que en la pared oclusal de las cavidades lo cual era de esperarse ya que la obtención de un buen sellado cervical aun constituye una etapa crítica (15). Autores también identificaron este problema cuando evaluaron la filtración marginal en cavidades clase V finalizadas en esmalte o en dentina/cemento utilizando varios materiales restauradores. Ninguna diferencia estadísticamente significativa fue observada entre los materiales utilizados, mientras que la localización de los márgenes de las preparaciones influyó bastante en el grado de filtración, siendo esta siempre más elevada cuando los márgenes cavitarios se localizan en dentina o en cemento (11,15).

Otros autores no hallaron diferencia estadísticamente significativa en el grado de filtración marginal de las restauraciones para las técnicas de remoción de caries convencional y químico-mecánica utilizando el producto Papacárie®; utilizaron como materiales de obturación cementos de ionómero vítreo convencional y modificados con resina presentando estos últimos mejor sellado marginal independientemente de la técnica de remoción de caries empleada (28).

La frecuencia de casos de filtración marginal también fue superior en el margen gingival que en el oclusal tanto en los casos de remoción de caries con la técnica convencional como con la químico-mecánica. Sin embargo, los grados de filtración fueron relativamente pocos. Este resultado también era de esperarse pues la obtención de sellado marginal en gingival constituye todavía una etapa crítica. Las grandes fallas de las restauraciones estéticas continúan centradas en los márgenes gingivales localizados en las proximidades de dentina o cemento, donde la adhesividad es más difícil de ser obtenida debido a la compleja estructura dentinaria y la continua exudación de fluidos provenientes de la pulpa. Para los autores el sellado de los márgenes cavitarios en gingival utilizando materiales fotoactivados, también se ve comprometido por la contracción de polimerización que sufren.

La permeabilidad marginal en la interfase diente-material restaurador ha sido objeto de estudio por una gran cantidad de investigadores quienes enfatizan que los márgenes de las restauraciones no son fijos, inertes o impenetrables, en ellos existen microgrietas dinámicas que contienen una gran cantidad de iones, moléculas y toxinas que pueden representar un fenómeno importante relacionado con las fallas presentadas en las restauraciones. La microfiltración marginal puede ser casi eliminada en las regiones con espesor suficiente de esmalte, gracias al procedimiento de acondicionamiento ácido, sin embargo, en áreas en las cuales las restauraciones poseen interfase con la dentina o el cemento, forman adaptaciones pobres con el subsiguiente pigmentado del margen o el surgimiento de caries secundarias. La adhesión a dentina es más difícil pues ella es estructuralmente más compleja que el esmalte, presentando muchas variables que impiden su

adhesión a los materiales (11,29,30).

La mayor filtración de la pared gingival cuando se utiliza el Papacárie® comparado con la utilización de material rotatorio, mostró una diferencia estadísticamente significativa, lo que sugiere que la técnica de remoción de tejido cariado está realmente influyendo en el grado de filtración de alguna manera. O sea que el método de remoción químico-mecánica con Papacárie®, aumentó el grado de filtración observado en el margen gingival de las muestras evaluadas, lo cual según estos autores, se podría explicar por el hecho de que el uso de Papacárie® para preservar la estructura dentaria, muchas veces puede dejar zonas de esmalte sin apoyo dentinario, lo cual podría justificar la diferencia observada entre los grupos en esa pared, siendo, por lo tanto un dato a ser investigado en próximos estudios (11).

SITUACIÓN EN NUESTRO PAÍS

Tanto el Carisolv™ como el Papacarie® no están habilitados por el Ministerio de Salud Pública para ser utilizados en nuestro país. La razón fundamental de este hecho es la existencia en nuestro mercado de un producto similar al Papacárie® denominado Papaina gel® y producido por el laboratorio uruguayo Leduc S.A. el cual sí está habilitado por el Ministerio de Salud Pública. Frente a esta situación la Cátedra de Odontopediatría de la Universidad de la República solicitó a dicho laboratorio que le proporcionara la composición del producto. Al día de hoy esta cátedra no ha obtenido respuesta del citado laboratorio razón por la cual no avala su utilización en la práctica odontológica.

CONCLUSIONES

Las técnicas químico-mecánicas de mínima intervención para remoción de tejido cariado han demostrado resultados promisorios en el tratamiento de la enfermedad caries dental si bien requieren de un mayor tiempo de trabajo, pudiendo así representar una alternativa para ser utilizada en aquellos casos en los cuales la técnica convencional está contraindicada ya sea por razones de la propia técnica o por contraindicaciones en la utilización de soluciones anestésicas.

El Carisolv™ y el Papacárie® son agentes químicos facilitadores de la remoción mecánica del tejido cariado, respaldados biológicamente y que actúan de forma similar siendo efectivos en la remoción de tejido cariado, biocompatibles y antimicrobianos, pudiendo ser una alternativa al tratamiento convencional, principalmente en los casos de pacientes con fobia al tratamiento odontológico. Los efectos del miedo odontológico pueden persistir desde la niñez hasta la adolescencia y más allá lo que muchas veces lleva al individuo a provocar un comportamiento considerado inadecuado o incluso hasta evitar el tratamiento. Es así que, la remoción químico-mecánica de caries constituye otra opción de tratamiento brindando al paciente una experiencia positiva que beneficia tratamientos subsecuentes.

Particularmente el Papacárie® presenta una ventaja muy favorable que es la de su bajo costo operacional, no habiendo necesidad del uso de materiales e instrumental de última generación lo que hace que esta técnica sea de alcance universal cobrando un valor importantísimo en el ámbito de la Salud Pública alcanzando poblaciones de nivel socio-económico-cultural comprometido.

Por último hay que tener en cuenta que, a pesar de lo dicho anteriormente, la mayoría de las investigaciones coinciden en el hecho de que las restauraciones realizadas sobre preparaciones cavitarias concebidas bajo el método de remoción químico-mecánico de caries presentan mayor grado de filtración marginal que aquellas realizadas sobre preparaciones concebidas bajo el método convencional, sobre todo a nivel de los márgenes gingivales y cervicales y más aún si estos son sobre dentina y/o cemento.

SUMMARY

Results of the decrease in the cavity prevalence show the effectiveness of a more preventive than curative odontology. The development of preventive techniques for cavities and the improvement of restoration materials, mainly those related to adhesive techniques, have made it possible to carry out more conservative cavity preparations. This has fostered the appearance of new techniques for the production of cavity preparations and treatment of cavity affected tissue, appearing as an

additional option for the chemical-mechanical removal of cavity affected dentin which retains healthy dental tissue and uses more comfortable techniques for the patient. The purpose of this paper was to review methods for the chemical-mechanical removal of dental cavities, their biological basis and their respective materials; there was a special emphasis on their anti-microbial effects and the way they affect adhesion strength and filtration of adhesive restorations to be placed in the future.

KEY WORDS: DENTAL CARIES
DENTAL LEAKAGE
PRODUCTS WITH ANTIMICROBIAL ACTION

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bussadori S, Guedes C, Martins M, Fernandes K, Santos E. Gel a base de papaína: una nueva alternativa para la remoción química y mecánica de la caries. *Actas odontológicas* 2006; 3(2):35-39.
- (2) Mizuno D, Guedes C, Hermida L, Motta L, Santos, E, Bussadori S. Análisis clínico y radiográfico de las técnicas ART y remoción químico-mecánica de caries – estudio piloto. *Odontoestomatología* 2011; 13(18):29-35.
- (3) Villanueva V, Espinoza L, Robles D, Montes P, Vivas S, Albrizzio J, et.al. Efectividad antimicrobiana in vitro del Papacárie® en muestras de tejido cariado en escolares de educación primaria. *Odontología Sanmarquina* 2010; 13(1):20-2.
- (4) Lima G, Ferreira S, Cardoso A, Kalil S, Faria F, Augusto do Rego M. Ação antimicrobiana in vitro de dois sistemas de remoção química da cárie sobre *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus acidophilus*. IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. p. 1485-88.
- (5) Jordi L, Amaral R, Bussadori S. Proteólisis enzimática del colágeno dentinario. *Odontoestomatología* 2010; 12(14):35-44.

- (6)Sotelo E, Juárez M, Murrieta F. Evaluación química de un método de remoción química de caries en Odontopediatria. *RevADM* 2009; 65(4):24-9.
- (7)Lopes M, Mascarini R, da Silva B, Florio F, Basting R. Effect of a papain-based gel for chemomechanical caries removal on dentin shear bond strength. *J Dent Child* 2007; 74(2):93-7.
- (8)Mollica F, Rocha C, Gonçalves S, Mancini M. Dentine microhardness after different methods for detection and removal of carious dentine tissue. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(4):449-54.
- (9)Corrêa F, Rocha R, Rodrigues L, Muench A, Rodrigues C. Chemical versus conventional caries removal techniques in primary teeth: a microhardness study. *J Clin Pediatr Dent* 2007; 31(3):187-192.
- (10)Granville-García A, de Menezes V, da Silva M, Cavalcanti, A. Remoção químico-mecânica de tecido cariado: bases biológicas e materiais utilizados. *Stomatos* 2009; 15(28):67-76.
- (11)Mejia M, Moncada D, Alva E, de la Peña S, Zeballos W. Influencia del uso de Papacárie® en el sellado marginal de obturaciones directas. *Odontología Sanmarquina* 2008; 11(2):51-5.
- (12)Ericson D, Zimmerman M, Raber H, Gotrick B, Bornstein R, Thorell J. Clinical evaluation of efficacy and safety of a new method for chemomechanical removal of caries. *Caries Res* 1999; 33(3):171-7.
- (13)Ericson D. In vitro efficacy of a new gel for chemomechanical caries removal. *J Dent Res* 1998; 77(5):1252.
- (14)Tonami K, Araki K, Mataka S, Kurosaki N. Effects of chloramines and sodium hypochlorite on carious dentin. *J Med Dent Sci* 2003; 50(2):139-146.
- (15)Araujo N, de Oliveira A, Rodrigues V, Andrade P. Avaliação do selamento marginal de restaurações adesivas após o uso do gel de papaia. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr* 2007; 7(1):67-73.
- (16)Maragakis G, Hann P, Hellwing E. Clinical evaluation of chemomechanical caries removal in primary molars and its acceptance by patients. *Caries Res* 2001; 35(3):205-10.
- (17)da Silva L, Hartley J, Santos E, Guedes-Pinto A; Kalil S. Utilización del gel de papaya para la remoción de la caries. Reporte de un caso con seguimiento clínico de un año. *Acta Odontol Venezolana* 2005; 43(2). Disponible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2005/2/utilizacion_gel_papaya_remocion_caries.asp [Consulta 15/09/2014]
- (18)Python M, Ferraz S, de Oliveira C, Pereira T, Oliveira D, de Souza R, et.al. Effect of 10% papain gel on enamel deproteinization before bonding procedure. *Angle Orthod* 2012; 82(3):541-5.
- (19)Banerjee A, Kidd E, Watson T. In vitro evaluation of five alternative methods of carious dentine excavation. *Caries Res* 2000; 34(2):144-150.
- (20)Miyagi S, Mello I, Bussadori S, Marques M. Resposta de fibroblastos pulpares humanos em cultura ao gel de papacárie. *Rev Odontol Univ Cid. Sao Paulo* 2006; 18(3):245-9.
- (21)Baysan A, Whiley R, Lynch E. Antimicrobial assessment of Carisolv™ on primary root caries ex vivo. *J Dent Res* 2000; 79(5):1296.
- (22)Motta L, Bussadori S, Guedes C, Reda S, Santos E. Avaliação in vitro do potencial antimicrobiano de dois sistemas para remoção químico mecânica de dentina cariada: Carisolv™ e Papacárie®. *Arq Odontol* 2005; 41(4):296-305.
- (23)Bortoletto C, Ferrari J, Motisuki C, Spolidorio D, dos Santos-Pinto L. Atividade antimicrobiana de um novo biomaterial utilizado na remoção químico-mecânica da cárie. *Rev Odontol UNESP* 2005; 34(4):199-201.
- (24)Ucar E, Ramirez R, Orellana N, Setien V. Influencia del método de remoción de caries en la fuerza de adhesión a dentina afectada. *Acta Odontol Venezolana* 2013; 51(1). Disponible en: <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/1/art5.asp> [Consulta 15/09/2014]

- (25) Bussadori S, Martins M, Fernandes K, Guedes C, Motta L, Redá S, et al. Avaliação da biocompatibilidade. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr* 2005; 5(3):253-259.
- (26) Silva L, Tonolli G, Santos E, Bussadori S. Avaliação da compatibilidade in vitro de um novo material para remoção química-mecânica da cárie. *Pesqui Odontol Bras* 2003; 17(supl. 2). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=1517-749120030005&script=sci_issuetoc [Consulta 26/08/2014]
- (27) Faustino-Silva D, Leitune V, Collares F, Figueiredo M, Samuel S. Resistência de união do adesivo à dentina de dentes decíduos submetidos a dois métodos de remoção química-mecânica da cárie. *RFO UPF* 2009; 14(3):234-238.
- (28) Araujo N, Oliveira A, Rodrigues V, Andrade P. Análise da microinfiltração marginal em restaurações de cimentos ionoméricos após a utilização de Papacárie®. *Rev Odonto Cienc* 2008; 23(2):161-5.
- (29) Piva E, Ogliari F, Moraes R, Corá F, Henn S, Correr L. Papain based gel for biochemical caries removal: influence on microtensile bond strength to dentin. *Braz Oral Res* 2008; 22(4):364-70.
- (30) Cecchin D, Farina A, Orlando F, Brusco E, Carlini B. Effect of Carisolv and papacarie on Theresin-dentin bond strength in sound and caries affected primary molars. *Braz J Oral Sci* 2010; 9(1):25-9.



CENTENARIO DE LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL 1914 – 2014

Primera Parte: la guerra 1914 - 1918

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.9>

Dr. Augusto Soiza Larrosa

Médico

Miembro de Honor y expresidente, Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina

Miembro y vicepresidente, Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay

“En la guerra no es la medicina que salva vidas. Es la organización”
(Nicolai Ivanovich Pirogov, 1810-1881, cirujano militar ruso)

“La cirugía de guerra es la rama heroica de la cirugía general y en la cual van a ponerse a prueba las condiciones técnicas y morales de los cirujanos”
(Eduardo Blanco Acevedo, 1884-1971, cirujano uruguayo)

RESUMEN

En el año 2014 se cumplió el centenario del comienzo de la Primera Guerra Mundial y es propósito del autor evocar la contienda y los médicos uruguayos que participaron en ella de alguna forma.

También conocida (antes de la Segunda Guerra Mundial) como la **Gran Guerra**, se desarrolló principalmente en el continente europeo entre el 28 de julio de 1914 y el 11 de noviembre de 1918, cuando el Imperio Alemán pidió el armisticio.

Más de 9 millones de combatientes perdieron la vida, cifra extraordinariamente elevada debido a la sofisticación tecnológica e industrial de los beligerantes en tierra, aire y mar, que emplearon poderosa artillería, carros blindados, bombardeos por una incipiente fuerza aérea, agresivos químicos, flota de superficie y sumergibles. *Está considerado el quinto conflicto más mortífero de la historia de la Humanidad.* En él se vieron involuntariamente atrapados un contingente humano no frecuentemente citado: los médicos y personal de enfermería a todo nivel. Que también pagaron con su vida o secuelas múltiples, el llamado del deber.

Algunos médicos uruguayos, que en la ocasión estaban en París, se vieron involucrados en el conflicto. A ellos nos referiremos en la segunda parte de este artículo. En esta primera parte nos dedicamos a la evocación de la guerra en sí, los hospitales, la evacuación, la patología del combate y su tratamiento; en fin, los avances que para la medicina y la cirugía quedaron de aquel conflicto.

PALABRAS CLAVE: ENFERMERÍA MILITAR
MEDICINA MILITAR PSIQUIATRÍA MILITAR

ORIGEN Y COMIENZO DE LAS OPERACIONES BÉLICAS

La guerra recibió el calificativo de *mundial* porque involucró a las mayores potencias industriales y militares de la época, divididas en dos alianzas opuestas. Por un lado la **Triple Alianza**, formada por las Potencias Centrales (el Imperio Alemán y el Imperio de Austria-Hungría). Italia, que había sido miembro no se unió a las Potencias Centrales, pues Austria, en contra de los términos pactados, fue la nación agresora que desencadenó el conflicto. Por el otro lado la **Triple Entente**, formada por el Reino Unido, Francia y el Imperio Ruso.

Ambas alianzas sufrieron cambios y fueron varias las naciones que acabarían ingresando en las filas de uno u otro bando según avanzaba la guerra: Italia, Japón y Estados Unidos se unieron a la *Triple Entente*, mientras el Imperio Otomano (luego República de Turquía) y Bulgaria se unieron a las Potencias Centrales (la *Triple Alianza*). En total, más de 70 millones de combatientes, incluyendo 60 millones de europeos, se movilizaron y enfrentaron en la Gran Guerra.

Murieron más de 1 de cada 8 combatientes, un promedio de **6.046 hombres cada día** en los cuatro años que duró la guerra. Hubo grave daño a la población civil por los bombardeos a las ciudades y otros perjuicios colaterales. La población civil fue un contingente no beligerante, víctima visible y objetivo militar de una nueva forma de hacer la guerra que reveló este conflicto, producto de la masificación de ataques no convencionales por un armamento altamente destructivo y de mayor alcance. En la 2ª Guerra Mundial, tanto en la *Batalla de Inglaterra* por la fuerza aérea alemana como en los *bombardeos estratégicos* causados por los aliados sobre ciudades alemanas, reeditaron el drama de la 1ª Guerra Mundial sobre los civiles.

El detonante del conflicto sucedió el 28 de junio de 1914 en Sarajevo (capital de Bosnia-Herzegovina, luego Yugoslavia) con el asesinato del archiduque Francisco Fernando de Austria, heredero de la corona del Imperio Austro-Húngaro. El verdugo fue Gavrilo Princip, un joven nacionalista serbio. Este crimen, que ha sido destacado

siempre como el detonante de una inestable situación política entre las monarquías europeas, desató una crisis diplomática. Austria-Hungría dio un ultimátum al Reino de Serbia y se invocaron las distintas alianzas internacionales forjadas a lo largo de las décadas anteriores. En pocas semanas, todas las grandes potencias europeas estaban en guerra y ésta se extendió por todo el continente. El 28 de julio, el Imperio Austro-Húngaro inició las hostilidades con la invasión del Reino de Serbia.

El Imperio Alemán, su aliado, invadió a su vez Bélgica y Luxemburgo en su camino a Francia, aunque fue detenido a pocos kilómetros de París iniciándose una guerra de desgaste o "de trincheras" que apenas sufriría variación hasta 1917. Este frente fue conocido como el *Frente Occidental*. La angustia de los franceses fue en aumento al recordar la entrada de los alemanes en París en 1870.

Tras años de relativo estancamiento, la guerra empezó su desenlace en marzo de 1917 con la caída del gobierno ruso por la Revolución Bolchevique y la firma de un acuerdo de paz entre Rusia y las Potencias Centrales que siguió a la Revolución de Octubre. En marzo de 1918 acordaron Rusia y las Potencias Centrales. El 4 de noviembre de 1918, el Imperio Austro-Húngaro solicitó un armisticio. Quedaba en armas el Imperio Alemán pero los aliados lograron hacerlos retroceder con una serie de exitosas ofensivas. Alemania finalmente solicitó un armisticio el 11 de noviembre de 1918, poniendo fin a la guerra con la victoria aliada.

El 28 de junio de 1919, los países en guerra firmaron a bordo de un vagón del ferrocarril francés, en el bosque de Compiègne, el *Tratado de Versalles*, uno de los más poco meditados de la historia, que condujo a implantar la República Alemana de Weimar y luego al rearme alemán bajo la política del Partido Nacional Socialista encabezado por el austríaco Adolfo Hitler. Y a la Segunda Guerra Mundial. Así, en una infernal cadena de acontecimientos históricos, el disparo del serbio Gavrilo Princip habría dado lugar a las guerras futuras, impulsadas en la actualidad por el surgimiento de un nuevo estímulo ya no político: el fundamentalismo religioso.

La guerra documentada en fotografías y películas

La Gran Guerra fue la primera minuciosamente documentada, tanto en placa fotográfica como en película de cortometraje. Incluso se hizo fotografía en color original (no “coloreada”)(1).

¿Cómo se logró que imágenes de hace 100 años tuvieran color?. En 1903, los hermanos Lumière patentaron *la placa autocromática*, un vidrio con un mosaico de pequeños granos de almidón coloreados de naranja, verde y morado sobre la base de una película impresionable en blanco y negro. Con el procesado, surgía el resto de los colores. Una colección de fotos autocromáticas se publicó en 1915.

Otro método fue el *fotocromo*, una impresión en color sobre el negativo de la fotografía en blanco y negro. Este era el método utilizado en postales.

Por último, también se utilizó la *tricromía*, un procedimiento fotográfico de reproducción de los colores a partir de la estampación sucesiva del rojo, verde y azul. La primera de estas imágenes había sido hecha nada menos que en 1861.

La cirugía francesa en el umbral de la Primera Guerra Mundial

Francia estaba tranquila y la cirugía se desarrollaba rutinariamente como en los viejos tiempos. En 1913, el profesor uruguayo de cirugía Alfonso Lamas (1867-1954) visitó Francia y dejó su testimonio de la cirugía parisina en los *Anales de la Facultad de Medicina* (2). Los asistentes podían ingresar a la sala de operaciones junto con los cirujanos, llegando incluso a colocarse al borde de la mesa quirúrgica en ropa de calle. Le llamó la atención que las instalaciones eran en general mediocres, por ser hospitales públicos del antiguo régimen, pese a su buena iluminación e incluso instrumental moderno. Los enfermos iban a la cirugía con una clínica no completa lo que frecuentemente provocaba un error de técnica (neoplasma de testículo por hematocele; búsqueda de un quiste de ovario inexistente). El silencio era la regla, muy diferente al “*coro de carcajadas con que se festejan en los corredores de nuestro hospital las ocurrencias estudiantiles*”. Se operaba bien y rápido. Manos

enguantadas, sin ahorrar compresas estériles, aunque no recambio de guantes al abrir un proceso supurado; incluso se utilizaban los mismos instrumentos después de abrir un estómago o un colon. Cierta decepción le ganó al observar a los grandes Maestros que tanta fama tenían en nuestro país, y en alguno verdadera decadencia. Anestesia general por cloroformo, éter o mezcla, aplicada mediante compresa, aparato de *Ricard u Ombredanne*. Rara vez una anestesia raquídea y menos local a la cocaína. La aplicaban estudiantes con no infrecuentes episodios de alarma. No se hablaba en París de la anestesia intravenosa, ni regional ni segmentaria. Era común antecederla de morfina asociada a la escopolamina. No observó infusión intraoperatoria de sueros intravenosos, pero sí por enema (*a la Murphy*). El abordaje abdominal en su mayoría se hacía por incisión mediana supra o infraumbilical; el bisturí se hundía bruscamente para abrir el peritoneo y se agrandaba la brecha a tijera. Lamas tembló al ver cómo se arriesgaba herir un asa intestinal adherida a la pared con tan cruenta técnica, y recordaba con qué seguridad se abría en su clínica montevideana el peritoneo, merced a un pequeño pliegue formado con dos pinzas. Se suturaba a base de catgut, lino y crin de Florencia. Esta escuela quirúrgica –con naturales excepciones– en términos generales abstencionista, era la que reinaba al momento de inicio de la guerra. Pero cuando ésta se desató y empezaron a colmarse los hospitales de heridos... todo cambió.

El Servicio Sanitario Militar de Francia

El médico en la guerra debe ejercer (aún hoy) tres actividades básicas y esto fue rápidamente asimilado por la Sanidad Militar francesa:

1º) clasificar los heridos (las “bajas”), decidiendo cuáles pueden sobrevivir y cuáles no tienen chance vital, lo que coloca al médico en el rol de “juez de vidas y destinos”,

2º) procurar que sea estabilizado en el lugar para poder soportar la evacuación en las mejores condiciones posibles,

3º) el tratamiento inicial debe lograr la supervivencia, aún a costa de ablaciones y pérdidas funcionales; su corrección es diferida. El oficial médico no debe hacer un tratamiento completo del herido, sino asegurarse que está en condiciones de ser trasladado.

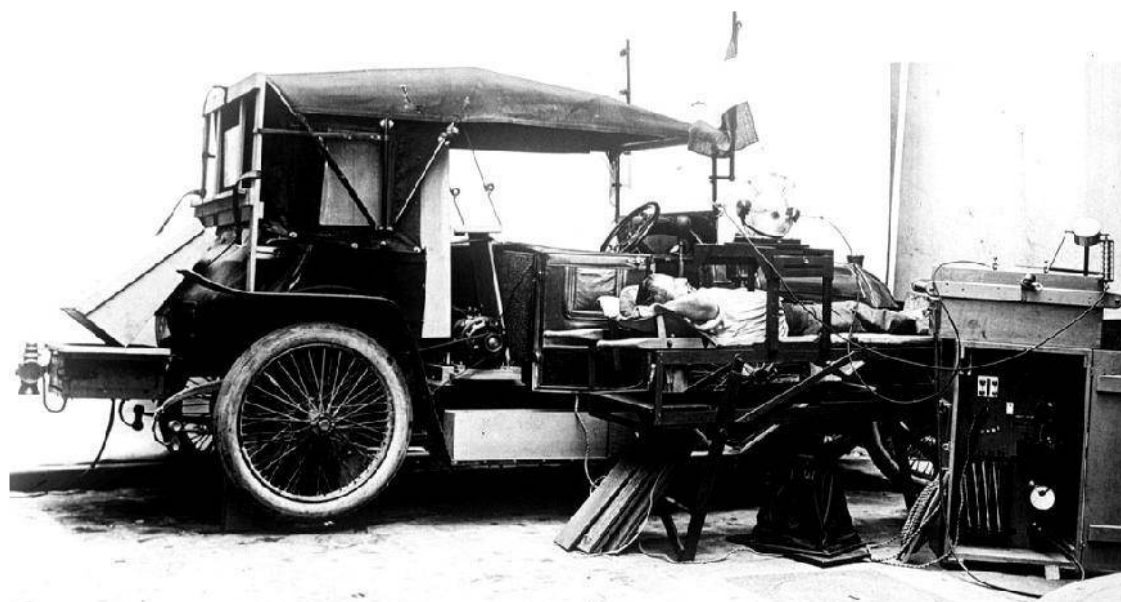


Fig.1 Auto-chir radiológico (Francia 1914)

El traslado supervisado y el escalonamiento hospitalario fueron innovaciones en la Gran Guerra que permitieron sobrevivir a muchos heridos que de otra forma hubieran muerto o sufrido discapacidad definitiva. Estos principios, que hoy son de uso extendido, no lo eran a fines del siglo XIX y principios del XX, antes de la guerra.

En 1913, cuando Alfonso Lamas visitó las clínicas francesas, no se preveía el comienzo de una guerra a esa escala. Cuando súbitamente comenzó, hubo que organizar un complejo servicio médico-quirúrgico pues el exclusivamente militar hasta entonces existente, no era suficiente. Los hechos mostraron una cruel realidad. La sanidad militar francesa, muy mejorada luego del desastre de la guerra franco-prusiana de 1870 tomó las riendas del asunto y creó un dispositivo asistencial fijando “zonas sanitarias”, principalmente las de vanguardia, con puestos de socorro y de clasificación, medios de evacuación (carreteros y ferroviarios) y centros especializados en la retaguardia con una misión bien definida: restaurar la salud y reintegrarlos al frente de ser posible. La “guerra de trincheras” y el inmovilismo, favoreció fortuitamente a los centros sanitarios de retaguardia, que no tuvieron mayores desplazamientos, como sucedería en la 2ª Guerra Mundial.

De inicio, una orden de movilización general fue impartida, involucrando incluso a los más distinguidos

profesores que de la noche a la mañana pasaron de civiles a personal militar, siendo pasibles de penas por desertión o traición, según los códigos militares.

Lo que no cambió fue la relación entre militares combatientes y médicos militares. El médico militar era un profesional esencialmente clínico sin participar en la planificación, sin integrar el Estado Mayor y sin contar con información sobre las operaciones militares hasta la hora del combate. Las amenazas sanitarias en la región y el número probable de bajas fue un enigma para los médicos. El cirujano uruguayo Eduardo Blanco Acevedo, que llegó nada menos que a la jefatura de hospital en París, nunca fue llamado a la mesa del Estado Mayor francés previo a una batalla. Se limitó a recibir heridos y no tuvo oportunidad de prever cuantas bajas se pronosticaban para planificar la asistencia, tanto en personal como en insumos. El cambio de estrategia operacional sanitaria para guerras futuras, esto es médico presente en el Estado Mayor fue una consecuencia de la Gran Guerra, aunque frecuentemente olvidado.

Sobre el fin de la contienda, un grupo de médicos españoles emprendió un viaje por Francia para interiorizarse de la red sanitaria, y muy especialmente de la cirugía. Al retorno expusieron sus resultados en la Real Academia de Medicina en febrero de 1919 (3).



Fig.2 Camilleros (Flandes, Bélgica 1917)

Las instalaciones sanitarias

Se clasificaron en cinco grupos:

1) Hospitales. En toda Francia se habilitaron más de 2000 hospitales con 5000 camas nuevas. El primer período de la guerra (primera batalla del Marne, setiembre de 1914) provocó enorme cantidad de bajas sorprendiendo al sistema sanitario que, como dijimos no previó la magnitud del conflicto, llegando al extremo de casi un desastre. Pero la reacción fue rápida. Al pasar a la ofensiva los franceses crearon un sistema sanitario casi modelo. Los verdaderos hospitales "militares" fueron los del frente de guerra, a cargo de médicos militares; los otros fueron "militarizados". Éstos aunque servidos por médicos militares, insuficientes en número, movilizaron a todos los médicos hasta la edad de 60 años. Se vio a muchos profesores y distinguidos médicos vistiendo uniforme y con grado militar.

Los hospitales del frente fueron a su vez clasificados como:

a) De batallón ("puestos de socorro"), en la propia línea de fuego, provisionales, muy móviles, evacuando a los heridos al 2º escalón sanitario.

b) Divisionarios, ubicados a 10-12 kilómetros del frente, aptos para practicar cirugía de urgencia pues incluían salas de operaciones fijas. Los hubo también montados en vehículos, una formación enteramente motorizada y autónoma con la posibilidad de hospitalizar pacientes y hacer cirugía en el campo de batalla, con desplazamiento rápido para poder recoger y tratar en forma precoz los heridos en la zona de combate. Se les llama "Auto-chir" o "Ambulancia Quirúrgica Automóvil". La unidad tenía dos cirujanos y veinticinco enfermeros. Perfeccionada, se desplazó en tres camiones llamados A, B y C. En el A se alojaba el cirujano y el equipo de esterilización; en el B el material de radiología, la sala de operaciones desmontable de 70 m², material quirúrgico y farmacia; en el C un grupo electrógeno. En 1917 eran 23 unidades, una para cada ejército. Se calcula que con empleo de tales ambulancias la mortalidad bajó hasta en un 50%, principalmente en el caso de los heridos en el abdomen.

c) De selección (triage), donde se operaban aquellos que no habían requerido asistencia de urgencia, y a su vez evacuaban al 4º escalón sanitario. Para ello se requisaron hoteles de estaciones balnearias y termales. A este tipo de hospital fue donde se destinó inicialmente a Eduardo Blanco Acevedo.

d) Fijos, a 90 km. del frente de batalla, incluyendo la red hospitalaria de París adonde llegaban por una red de excelentes carreteras o vía férrea. El hospital Val-de-Grâce (también Escuela de Sanidad Militar), fue uno de los dos hospitales militares mayores con 2000 camas propias.

e) De provincia, donde se cumplía la recuperación post-hospitalaria, ubicados en Vichy, Burdeos, Lyon, Biarritz.

2) Servicios de Higiene Militar. Fueron los institutos de higiene del ejército, que tuvieron que lidiar con la difícil vida de la guerra de trincheras, la seguridad de los alimentos y bebidas, donde era común y propio de los franceses la ración de licores y vinos, así como azúcar, café y chocolate. Uruguay vendió a los aliados millones de unidades de la carne enlatada conservada ("corned beef") fabricada en Fray Bentos. Hay fotos de soldados en las trincheras abriendo los enlatados. La lata llevaba impresa el nombre "OXO", producto de una broma de los obreros uruguayos envasadores que en los cajones agregaban una "O" al "OX" (buey). La *Liebig Meat Company* fraybentina usó ese nombre para fabricar en 1910 unos cubos con una pasta de extracto de carne mezclado con harina que se disolvían en agua caliente para dar un caldo nutritivo, los "OXO CUBES". Se envasaron en una caja de 6 unidades con 6 pastillas para encender sin hacer humo y calentar un recipiente individual y formaban parte del kit del soldado británico.

3) Laboratorios. Existía uno militar, en Val-de-Grâce, pero tanto el Instituto Pasteur como laboratorios privados fueron militarizados. En ellos se preparó vacunas y sueros, medios de cultivo bacteriológico e insumos de diagnóstico. Los cirujanos del frente dispusieron de 50 pequeños laboratorios, sobre todo para bacteriología de heridas.

4) Centros de rehabilitación. Donde se construyeron prótesis y se hizo asistencia fisiátrica, ubicados en Vichy, Clermont-Ferrand e Iseure. Durante el desarrollo de la guerra hubo que implementar servicios exclusivos de rehabilitación psiquiátrica.

5) Centros de reeducación funcional. La guerra produjo enorme cantidad de discapacitados sensoriales y motrices, inútiles para el servicio militar y toda otra

profesión. El mayor centro se ubicó en París, el *Grand Palais*; en Vichy en el *Hotel des Termes* y otros hoteles; hubo 3000 camas del total de 10.000 de la región.

LA EVACUACIÓN

La trinchera fue construida en zigzag para tratar de evitar ser barridas por el fuego de fusilería enemigo. En ellas se desplazaba el primer escalón, los **camilleros**, ese sufrido y olvidado contingente expuesto a las balas, con mucha dificultad dentro de las trincheras. Se trató de utilizar pequeñas ambulancias unipersonales montadas sobre ruedas de bicicleta, que fracasaron. Se emplearon **perros** para la búsqueda de heridos perdidos o abandonados, y para transportar un kit de curación.

El oficial médico no hizo un tratamiento completo del herido, sino que se aseguró que estaba en condiciones de ser trasladado. No se evacuaban pacientes en estado de shock. Considerar la evacuación como un *acto médico* y no meramente un traslado, fue un gran progreso que salvó muchas vidas, y fue otra innovación de la Gran Guerra.

Del frente se evacuó en transportes tirados por caballos o automóviles-ambulancia hasta los puntos de embarque en trenes sanitarios o en vehículos automotores. La proporción de estos medios de transporte, sobre todo el tren sanitario, permitió evacuar cientos de víctimas en un convoy en bastantes buenas condiciones (105 acostados y 150 sentados). El personal médico y de enfermería vivía en el tren. La estabilidad del frente (guerra de trincheras) favoreció este tipo de evacuación.

LA EVALUACIÓN DE LAS SECUELAS

Aspecto olvidado al tratar la historia de la guerra. La asistencia médica no terminaba en el tratamiento de las secuelas. El inválido debió ser pensionado y para ello hubo que pasar por una junta médica que describiera la secuela, cuantificara el porcentaje de menoscabo para graduar el monto pensionario vitalicio. Esa era la etapa de **baremación**. Se utilizó una tabla porcentual de incapacidades específicas para el personal militar (*baréme*). Los transportes públicos de Francia tienen aún hoy un asiento reservado para embarazadas, discapacitado e *inválido de guerra*.

La patología y los tratamientos en la Gran Guerra

1) Las trincheras. Las condiciones en que se desarrolló la guerra, particularmente al entrar en la “fase de trincheras” (que se creyó temporaria, pero se hizo crónica) originó hacinamiento por insuficiencia de alojamientos, falta de higiene, de disposición de residuos y excretas, dermatoparasitosis (piojo, pulga, chinche), mordeduras por rata, maceración del pie (gangrena húmeda o “pie de trinchera”), exposición a inclemencia atmosférica, mala nutrición y convivencia con los cadáveres o sus restos en putrefacción, de hombres y animales. El olor del frente se describió como una mezcla de putrefacción, sudor, letrinas desbordadas, basura, ropa húmeda, tierra removida, y material explosivo.

Las ratas constituyeron un infierno. Millones infestaban las trincheras. Había dos tipos: las de pelaje marrón y las negras. Éstas últimas eran especialmente temidas. Se alimentaban de los cadáveres putrefactos. Todos sabían que de ser muertos o heridos tal vez fueran devorados por ellas. Las ratas comenzaban a comer los globos oculares y de aquí se abrían paso a todo el cuerpo. Se creía que presentían los bombardeos pues desaparecían antes de su inicio.

2) El agua potable. La potabilización del agua mediante la adición de cloro, hoy común es de esa época. El método se debe al ingeniero y oficial francés Philippe-Jean Bunau-Varilla (1859-1940), director de los servicios del agua del ejército. Se conoció inicialmente como “verdunización”, por ser empleada la cloración por vez primera en el sitio de Verdún (1916).

3) Psiquiatría. La psiquiatría militar era de escaso desarrollo al iniciarse la guerra. El bombardeo continuo (en Verdún 1916, 1300 obuses alemanes dispararon de continuo por nueve horas), el aviso de gases o de ofensivas crearon estados de pánico y estrés crónico, desconocido por entonces como entidad psiquiátrica. En esta guerra abundaron los diagnósticos por los franceses de “neurosis de guerra” y “síndrome conmocional”. Los ingleses lo llamaban “shell shock” pues lo atribuían a los efectos de las explosiones. Los alemanes “obusitis”. Situaciones hubo que un tribunal militar dictaminó en esas víctimas un caso de “cobardía” siendo (hoy) posiblemente estados de estrés que desbordaron la tolerancia psíquica. Y sufrieron la pena máxima: el

fusilamiento. Además se temía que la atenuación de la pena condujera al contagio de la “neurosis” entre la tropa. La discapacidad psíquica fue muy importante, y veteranos vivieron con ella el resto de su vida. Hoy se sabe que el “estrés postraumático” tiene un “síndrome de repetición”: se reiteran los síntomas ante la explosión de un escape de automóvil, o la sirena de una ambulancia similar a la alarma de bombardeo.

Los casos de *simulación* aumentaron, creándose artilugios médicos para detectarla, y artilugios en el combatiente para despistarlos. La simulación de la locura y de la fiebre eran comunes; también la automutilación por disparo de arma de fuego; algunos terminaron ante el pelotón de fusilamiento.

4) Enfermedades transmisibles. Una de las enfermedades que afectó ambos bandos fue la “nefritis de trinchera o de guerra” atribuida a la polución de roedores. Se ha propuesto modernamente que la “nefritis” era una infección por hantavirus, enfermedad no identificada entonces.

El *piojo* transmitía la “fiebre de trinchera”, enfermedad que se iniciaba con gran dolor seguido de fiebre. La recuperación acostumbraba a prolongarse más allá de los tres meses, pero recién al final de la guerra se aisló una *Rickettsia* (R. Quintana) de las excretas del parásito.

Se introdujo la vacuna antitetánica, antífica y el suero antigangrenoso. La epidemia de gripe de 1918 diezmó ambos bandos. La blenorragia y la sífilis fueron un problema en los combatientes licenciados, al volver al frente luego de su licencia.

5) Heridas. Se describen dos regiones afectadas mayormente: los miembros (70%) y cabeza-cuello (17%), es decir las dos regiones descubiertas por fuera del borde de la trinchera. Con menos frecuencia, tórax y abdomen.

La Gran Guerra fue una etapa crucial en la evolución del tratamiento quirúrgico de las heridas de guerra. Aparecieron heridas producidas por granadas y minas de fragmentación, con grandes destrozos de partes blandas y contaminación masiva por tierra y ropa, condiciones favorables para el desarrollo microbiano, tétanos y gangrena gaseosa.

Se investigó mejor la herida de guerra teniendo en cuenta la biología y las condiciones locales, y se estudió la "cámara de atricción", causada por la cinética del proyectil de alta velocidad (rotación y ondas aerodinámicas) a menudo disimulada bajo tejidos engañosamente sanos. También se determinó que la herida estaba contaminada desde el inicio, pero recién luego de seis horas proliferaban las bacterias y difundían. Basados en estos conceptos se adoptó, la *intervención precoz sistemática* con antisepsia y extirpación de todo elemento contaminante, cuerpos extraños, restos de ropa y tejido muerto, lo que permitió disminuir casi en un 50% la mortalidad producida por las heridas de los miembros. Se impuso la escisión y debridamiento precoz y económico y la irrigación con soluciones antisépticas (Carrel-Dakin). Los americanos fueron más generosos llegando (e incluyendo) hasta el tejido sano y sangrante. El cierre raramente fue primario; se acercaron los labios de la herida con tiras de tela adhesiva o puntos de sutura separados; se revisaron en horas y se suturaron definitivamente si no había evidencia de infección. Al reconocerse el mal pronóstico de las heridas con orificios irregulares y gran pérdida de tejido se exploró más adelante el trayecto del proyectil, a fin de detectar lesiones profundas y a distancia para no pasar por alto la penetración en tórax, abdomen y articulaciones. La radiografía fue de gran ayuda para localizar los proyectiles o sus fragmentos, y determinar qué estructuras anatómicas podían estar comprometidas. Se utilizaron electroimanes y un compás de localización para ayudar a la extracción (*compás de Hirtz*).

El *tratamiento antiséptico fue habitual*, pues hasta la 2ª guerra mundial no se conocieron los antibióticos. Se empleó la solución de hipoclorito (Carrel-Dakin), la solución salina hipertónica para estimular una corriente secretoria de limpieza automática, la mezcla absorbente de carbón y arcilla para las heridas con purulencia abundante, el agua oxigenada como limpieza mecánica más que bactericida, el ictiol de propiedad hiperemiente para erisipela y linfangitis, el fenol alcanforado intraarticular.

Hasta la Gran Guerra se consideraba que las lesiones producidas por bala de fusil eran poco destructivas y con poca tendencia a infectarse, por lo que se les denominó, "balas humanitarias". En Uruguay, cuando se introdujo el fusil y carabina Máuser de bala de alta velocidad luego de la guerra de 1897 también se le consideró como un

avance humanitario, reemplazando al viejo fusil y carabina Rémington. Debido a este concepto, la conducta con las heridas de guerra "penetrantes" era conservadora y los cirujanos enviados al frente se limitaban a hacer curaciones. La laparotomía inmediata no era aconsejada bajo el pretexto de que las balas "humanitarias" sólo producían perforaciones mínimas que ocasionalmente tenían tendencia a cerrarse o que podían esperar a ser tratadas en un hospital de la retaguardia. Es evidente que aún no se conocía el efecto cinético de esa munición que se agregaba al propiamente contusivo. Los resultados de la conducta conservadora y las evacuaciones tardías fueron catastróficos y la mayoría de los heridos murieron de infección. Las heridas de abdomen fueron un gran problema. En los primeros meses de la guerra se operó muy poco el abdomen, pero rápidamente los cirujanos franceses se dieron cuenta que la exploración abdominal precoz era lo indicado y dentro de las cinco horas; después de 24 horas la intervención se consideraba superflua. Arrastraron a los cirujanos ingleses, también conservadores a la intervención precoz (4).

A su retorno al Uruguay Blanco Acevedo vertió su experiencia al respecto: "*La mayoría de las heridas de guerra deben ser operadas de inmediato. En principio es necesario operar todas las heridas recientes de abdomen. Constituyen una excepción las lesiones limitadas de hígado o de riñón sin síntomas de hemorragia. Todos los pacientes deben ser intervenidos precozmente, salvo en casos de shock... Es necesario instalar lo más cerca posible de las líneas de fuego ambulancias provistas de todos los recursos quirúrgicos necesarios y adonde serán rápidamente conducidos los heridos de vientre para ser asistidos por cirujanos competentes... Es necesario operar antes de ocho, diez o doce horas, plazo fatal de la infección...*" (5).

En tórax, los cirujanos aprendieron a manejar el pulmón y las heridas diafragmáticas gracias a una mejor técnica anestésica. Las indicaciones se fueron precisando: si la herida no interesaba la pleura, se trataba como herida de partes blandas; en el trauma cerrado se puncionaba para evacuar los derrames, incluyendo su recidiva, y el hemotórax sin síntomas de anemia aguda. Sólo se recurría a la toracotomía para tratar las lesiones pulmonares, ligar las arterias o vasos sangrantes, extirpar los cuerpos extraños y cerrar la pared. El empiema con cultivo positivo bacteriano también iba a la toracotomía, pero no si era estéril.

La *cámara de compresión* del alemán Ernst-Ferdinand Sauerbruch (1875-1951) para operar a tórax abierto fue en general desechada; se consideraba que el neumotórax permitía explorar mejor la cavidad. Por eso no siempre el neumotórax fue drenado; se consideraba que además podía ser un medio de hemostasis.

Es interesante como se extraían los proyectiles torácicos. Bajo Rayos X, si estaban lejos del hilio los aprisionaban con una larga pinza. Si ello no era posible por el tamaño, se suturaba el pulmón a la pleura parietal y se lo buscaba con los dedos. Incluso se llegaron a extraer a través de la piel con una larga pinza por entre costillas. Si estaba comprometido el diafragma, se suturaba del lado pleural y se hacía una laparotomía exploradora., salvo del lado derecho donde el hígado hacía de “tapón” de la brecha. Las fistulas torácicas residuales la curaban los franceses con una pasta de bismuto y parafina.

6) Heridas vasculares. No fue frecuente tratar heridas de grandes vasos pues la hemorragia mataba rápidamente. A pesar que la reparación de grandes arterias por anastomosis término-terminal o sutura directa había sido experimentada antes de la guerra, la *ligadura arterial* conocida desde los tiempos del cirujano Ambroise Paré (1510-1592) fue el método preferido de tratamiento tanto para cirujanos franceses como ingleses, aunque se establecieron claramente las indicaciones y limitaciones del *torniquete*. Al inicio de la guerra, las heridas por proyectiles de baja velocidad, poco penetrantes aunque muy contusas, alentaron la reparación directa arterial, pero desde 1915 con la generalización de los proyectiles de alta velocidad ya no fue posible. Lo mismo sucedió en la 2ª guerra mundial (1939-1945) cuando los cirujanos estadounidenses Michael DeBakey (1908-2008) y F.A. Simeone publicaron su importante trabajo “Battles injuries of arteries in World War II” en *Annals of Surgery* de 1946. En 2741 heridas arteriales en las tropas norteamericanas, sólo 81 (3%) se repararon por sutura directa; las demás por ligadura con 49% de amputación; conclusión: *en la guerra la única solución practicable es la ligadura arterial*. En la Gran Guerra se identificaron las lesiones próximas al trayecto del proyectil bajo forma de desgarros de la túnica íntima, a la que atribuyeron las trombosis, hemorragias secundarias y aneurismas tardíos. La

infección y la consiguiente hemorragia secundaria desalentaron aún más la reparación, y la ligadura y/o la amputación se impusieron. El Cirujano Consultante del ejército británico, Sir George Makins (1853-1933) revisó casi 1000 lesiones vasculares tratadas por ligadura, y se convenció que la situación de la cirugía por entonces no tenía otra alternativa. Incluso, ligando la vena homónima (aún de estar sana) para conservar por más tiempo la sangre en el miembro y retardar la gangrena isquémica, teoría después desechada. El cirujano vascular norteamericano Bertram Bernheim (1880-1958), de la unidad hospitalaria expedicionaria a Francia también desalentó la reparación vascular por los fracasos que tuvo en soldados de su país, postulando como una verdadera temeridad emprender una reparación en presencia de las infecciones observadas en el campo de guerra. Igual de desastrosa fue la experiencia alemana. Así que la ligadura o amputación fue lo habitual. En el frente se recomendó ocluir la arteria con un clamp elástico y derivar a retaguardia para operarlo en ambiente aséptico. Se acepta que fue recién en la guerra de Korea (1950) que comenzó la reparación de las grandes arterias en pleno campo de batalla (6).

7) Fracturas. El tratamiento primario de las fracturas de los miembros producidas por proyectiles (tampoco discutido en los primeros tiempos), fue la curación e inmovilización del miembro para poder evacuar al paciente. La *férula de tracción de Thomas* (Hugh Owen Thomas, 1834-1891) para fracturas de miembros inferiores fue diseñada en 1875 y ampliamente utilizada en esta guerra por todos. Algunos cirujanos fueron partidarios de la amputación de entrada porque, concomitantemente con las fracturas había lesiones de tejidos blandos y sobre todo lesiones vasculares y nerviosas. La decisión de amputar o no amputar se tomaba rápidamente, y naturalmente hubo casos poco meditados. El del joven oficial luego mariscal de Francia, Alphonse Juin (Argelia 1888-París 1967) cuyo miembro superior salvó Blanco Acevedo de la amputación, es paradigmático. Las amputaciones para los franceses tenían cuatro indicaciones: destrucción completa, foco originario de sepsis, gangrena gaseosa e inutilidad funcional. La desarticulación se desaconsejaba tanto en miembro superior como inferior.

No se conocía el “*síndrome de logia*” ni el “*síndrome de aplastamiento*” (crush syndrome de la “Batalla de Inglaterra”), que lo fueron en la 2ª guerra mundial.

Fracturas simples por arma de fuego y cascos de granada eran tratadas como fracturas comunes. Las infectadas se operaban para hacer una limpieza quirúrgica. Los fragmentos óseos recibían diferente conducta: se extirpaban totalmente, o se dejaban algunos si mantenían conexión perióstica. La fractura era dejada hasta la curación sin interesar la posición, dejando para después corregir la deformidad. No se menciona la tasa de pseudoartrosis ni de fístula por osteítis, que seguramente fue muy alta. La pseudoartrosis se trató quirúrgicamente con colgajos de periostio y pequeñas capas de hueso, pero raramente hueso de banco. Hubo quienes autotransplantaron hueso a la brecha ósea y lo suturaron con catgut, o con tendón de canguro muy resistente a la contaminación, o con hilo de plata. Se colocaba entonces una férula de yeso fenestrada.

Los británicos preconizaron la tracción esquelética en el eje del miembro (no sólo la inmovilización con el vendaje enyesado) para lograr la reducción, y la tracción por suspensión, técnica innovadora que permitió bajar el porcentaje de amputaciones al 4% y obviamente la mortalidad. La fijación primaria de las fracturas con placas, clavos y cerclajes con hilos metálicos fue excepcional; la infección conspiraba contra la osteosíntesis (7).

Una fractura común tardaba en consolidar un promedio de 9 a 14 semanas.

8) Heridas articulares. Se encontró que la membrana sinovial era esencial para la defensa de la infección en las articulaciones y debía ser suturada, dejando un drenaje de corta duración para no exponer la cavidad al medio externo, limitando a lo indispensable el sacrificio óseo, e inmovilización precoz. La suerte de la articulación dependía de la esterilización de la cavidad dentro de las 24 horas. Fuera de ese lapso la infección

hizo de las suyas y el resultado fue decepcionante (anquilosis), aun extrayendo los proyectiles, y drenando ampliamente la artrotomía. Las rigideces musculares y articulares por la inmovilidad contribuyeron al mal resultado, pero a pesar de que hubo quienes preconizaron la movilización precoz (4 a 6 horas de posoperatorio) otros se declararon contrarios, y comenzaron a las 4 a 8 semanas. Algunos buscaban por radioscopia el estado del cartílago epifisario: si estaba indemne sólo irrigaban la cavidad con solución de yodo al 5%; si a pesar de ello aparecía infección, iban a la artrotomía. Esta operación no estaba exenta de mortalidad, habiendo llegado al 26%. Los americanos operaban todas las heridas articulares por bala o mantenían a la articulación bajo estricta vigilancia. Y llegaron a la conclusión que lo mejor era la sutura inmediata y el cierre de la articulación.



Fig.3 Enfermera alemana con máscara anti-gas

9) Heridas cráneo-encefálicas. Excepto las heridas perforantes de cráneo por proyectiles sin gran destrucción y sin síntomas de compresión, todas fueron a la trepanación. La infección fue obviamente temible, y el 70% de los no trepanados hizo un absceso cerebral. En los operados con 24 horas de evolución, hasta un 50% hizo una meningitis traumática mortal. El neurocirujano americano Cushing excindía la herida craneana, absorbía con un catéter todas las partículas destruidas de los tejidos y extraía con un poderoso imán el proyectil. Eduardo Blanco Acevedo empleó similar técnica en el hospital de Biarritz que el neurocirujano norteamericano Harvey Cushing (Cleveland, 1869-1939). La mortalidad de Cushing por infección fue del 41%. En general era del 30 hasta el 60%. Cuando la duramadre estaba intacta no se exploraba por debajo, salvo tumoración pulsátil que evidenciaba un hematoma. La brecha de duramadre era cubierta con fascia lata. La mayoría de los autores drenaba poco y dejaba la primera curación mucho tiempo, salvo que comenzara febril.

10) Heridas maxilofaciales. Particular atención recibieron estos heridos, por las implicancias sociales de las secuelas. Los cirujanos del frente debían limitarse a las ligaduras arteriales y la traqueotomía de ser necesario. Dejando para la retaguardía la cirugía correctiva, en ambiente estrictamente aséptico. Se utilizaron colgajos libres o pediculados; injerto de hueso con buen tejido esponjoso suturado con hilo de plata. Se desarrolló la técnica de la prótesis facial esculpida mediante la toma de impresión.

11) Agresivos químicos. El 22 de abril de 1915 los alemanes comenzaron las pruebas del gas venenoso en Yprés, con severo daño pulmonar. También fue conocido como *rompe máscaras* porque el agente "cruz azul" atravesaba las máscaras de gas produciendo irritación hasta que era insoportable seguir usándola. El uso de gas de combate fue una importante innovación militar que ejerció un doble efecto: tóxico y psicológico. Más de 30 sustancias emplearon ambos bandos. Los gases utilizados incluyeron desde el gas lacrimógeno hasta agentes incapacitantes como el gas mostaza y letales como el fosgeno. La capacidad letal del gas era limitada - solo el 3% de las muertes en combate fueron debidas al gas-, pero la proporción de bajas no letales fue muy alta,

llegando el gas a ser uno de los factores más temidos entre los soldados. Al contrario que la mayoría de las armas de la época, fue posible desarrollar contramedidas efectivas para el gas.

12) Lesiones por fuego. La guerra de trincheras se prestó para el uso de un arma nueva: el lanzallamas. Se empleó por vez primera por los alemanes en la batalla de Verdún, febrero de 1916.

13) Transfusiones de sangre. El 16 de octubre de 1914 tuvo lugar en Biarritz la primera transfusión sanguínea directa arteria-vena, de brazo a brazo de la Primera Guerra Mundial en el campo aliado, aunque no se ha identificado el hospital. Está documentado que un soldado bretón convalesciente de una herida en la pierna donó su sangre a un infante del Regimiento 41 que ingresó exanguinado desde el frente. Hubo compatibilidad, pues la transfusión tuvo éxito. El médico que realizó el procedimiento arteria-vena fue el francés, profesor de medicina de la Facultad de Montpellier, Emile Alexis Jeanbrau (1873-1950), médico mayor del hospital de Biarritz.

A fines de 1914 se informaron 44 transfusiones en Francia según el mismo procedimiento con resultados exitosos a pesar del desconocimiento completo de los grupos sanguíneos. El descubrimiento del citrato como anticoagulante favoreció el uso de la sangre total.

14) Shock. Se reconoció esta entidad pero fue discutido su mecanismo íntimo. Se consideró muy importante el *shock secundario* por hemorragia traumática, pero también por "*autointoxicación*" atribuyéndolo a la absorción de proteínas provenientes de tejidos en descomposición. La aparición de shock en heridas al parecer insignificantes, y experimentalmente por inyección de lisados musculares en animales apoyó esa fisiopatología. Esto estimuló la resección precoz de la herida.

Los shockados no fueron evacuados, sino puestos en reposo, inmovilizado el miembro lesionado y uso de morfina. Al parecer hubo toma de la presión venosa e hidratación rápida cuando se obtuvieron valores bajos; la hidratación con solución fisiológica se hizo por vía oral y rectal primero (como lo había observado Alfonso Lamas en 1913), recién al final de la guerra por vía subcutánea.



Fig.4 Pabellón de Primeros Auxilios (Francia)

Hubo administración generosa de bebidas calientes, y a medida que se difundió, transfusión de sangre. También se reconoció la acidosis y se trató con bebidas alcalinas por boca y enemas de goma arábica y bicarbonato de sodio.

15) Innovaciones. Innovaciones importantes de esta guerra fueron: la transfusión de sangre citratada total, para algunos la más importante adquisición; el tratamiento precoz de las heridas para disminuir la mortalidad; la economía con la piel en su tratamiento; laparotomía exploradora temprana; irrigación continua de las heridas con el líquido antiséptico de Carrel-Dakin, que podía retardar la proliferación bacteriana desde 5 a 34 horas; el reemplazo protésico en centros especializados; la rehabilitación fisiátrica. No hubo mayores progresos de los ya conocidos en cuanto a la anestesia, sus diversos tipos y los cirujanos la emplearon de acuerdo a sus preferencias y enseñanzas recibidas tanto local, regional, raquídea o general.

La mejora progresiva de la asistencia médico-quirúrgica en tiempo de guerra permitió que combatientes heridos volvieran al frente, e incluso en más de una oportunidad. Uno de ellos fue Ernst Jünger (Heidelberg, 1895-1998), luego escritor famoso, entonces oficial alemán del 75º Regimiento de Fusileros de Hannover. En total recibió catorce impactos y se le colgó la *Medalla de Oro de Sufrimientos por la Patria* (8). En el bando contrario, y merced a la asistencia quirúrgica prestada por Blanco Acevedo, el entonces joven oficial graduado en 1912, Alphonse Juin (1888-1967), luego Mariscal de Francia (1952), herido en Champagne al comienzo del año de

1915 en su miembro superior derecho, fue reintegrado al combate luego de ocho meses con su brazo inutilizado de por vida, ya con la *Legión de Honor* colgada en su chaqueta militar.

SUMMARY

The centenary of the onset of World War I occurred in 2014 and this author intends to remember the conflict and the Uruguayan doctors who somehow took part in it.

It was also known (before the Second World War) as the Great War, it mainly developed on the European continent from July 28, 1914 and November 11, 1918, when the German Empire called for armistice.

Over 9 million combatants lost their lives, an extremely high figure due to technologic and industrial sophistication of the belligerent parties in air, ground and sea; they used heavy artillery, armoured vehicles, bombing raids by an emerging air force, aggressive chemical agents, on surface and submersible fleets. It is considered as the fifth most lethal conflict in history of Mankind. In this conflict, there was an unwillingly trapped human contingent which is not frequently mentioned: doctors and nursing staff at all levels. They also gave their lives or suffered from multiple sequelae, the call of duty.

A few Uruguayan doctors, who were in Paris at the time, found themselves involved in the conflict. We shall refer to them in the second part of this article. The first part shall be devoted to remember war in itself, hospitals, evacuations, combat pathology and its treatment; in brief, advances achieved in medicine and surgery during that conflict.

KEY WORDS: MILITARY NURSING
MILITARY MEDICINE
MILITARY PSYCHIATRY



Fig.5 Carne enlatada Fray Bentos OXO

BIBLIOGRAFÍA

(1) Taylor A. World War I in Photos. Disponible en: <http://www.theatlantic.com/static/infocus/wwi/wwitech/> [Consulta 16/06/2015]

(2) Lamas A. Visitando algunas salas de operaciones en París. An Fac Med (Montevideo) 1916; 1:194-205.

(3) Real Academia Nacional de Medicina Madrid, sesión del 15 y 22 de febrero de 1919, tomo 39, N° 1.

(4) Rizzi M. Historia de las heridas penetrantes de abdomen. Rev Med Urug 2009; 25(4):249-63.

(5) Blanco Acevedo E. Asistencia a los heridos en el campo de batalla. An Fac Med (Montevideo) 1921; 6:1034.

(6) Guijarro Escribano J, Moratinos Palomero P. Influencia y aportaciones de la cirugía castrense al desarrollo de la cirugía vascular. Med Mil (España) 2003; 59(4):46-52.

(7) Barbieri P. Experiencia quirúrgica de los países aliados en la guerra 1914-1918. Rev Sanid Mil Argent 1937; 36:138-151.

(8) Jünger E. Diario de Guerra (1914-1918). Barcelona: Tusquets Editores, 2013. 675p.

Normas de Publicación

La Revista Salud Militar es la publicación científica oficial de la Dirección Nacional de Sanidad de las FF.AA. Publica artículos referentes a temas en el ámbito de las ciencias médicas, funciona en régimen de arbitraje, esto es, los manuscritos enviados son evaluados primariamente por el Editor y Comité Editorial, luego son sometidos a revisión por asesores expertos (árbitros) para su opinión y juicio.

La Revista se adhiere a: "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas" (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Medical 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 el Editor y Comité Editorial, quien valorará la forma y contenido de la presentación. De ser tenido en cuenta, será sometido a arbitraje, en general por dos expertos designados por el Comité. 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.

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);
- declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisión de 1996);
- 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.

SECCIONES

La Revista de la D.N.S.FF.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 - debe contener el menor número de palabras posibles que describan adecuadamente el contenido del trabajo. El título puede ser descriptivo o informativo. El título descriptivo reseña el contenido de la investigación sin ofrecer resultados, el título informativo comunica el resultado principal de la investigación.

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 ordenadas alfabéticamente, con el fin de facilitar su indexación e inclusión en bases de datos biomédicas nacionales e internacionales, de acuerdo con el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

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. Las tablas 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.

Bibliografía: 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.

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. 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 "Clinicas" se abrevia "Clin".
- La palabra "Americana" o "The American" se abrevia "Am".

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

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

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). *S Afr Med J* 1994; 84:15.

Suplemento de un Volumen:

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

Suplemento de un Número:

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

Parte de un Volumen:

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

Parte de un Número:

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

Número sin Volumen:

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

Sin número ni volumen:

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

Paginación en números romanos:

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

Indicación del tipo de artículo según corresponda:

Castillo Garzón MJ. Comunicación: medicina del pasado, del presente y

del futuro [editorial]. *Rev Clin Esp* 2004; 204(4): 181-4.

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

Libros y otras monografías.

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

Autor(es) personal(es):

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

Editores, compiladores o directores como autores:

Verdera ES, Gomez de Castiglia S, editores. Radiofármacos terapéuticos. Comité de Radiofarmacia, Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear; 2007.

Organización como autor:

Instituto de Medicina (EU). Mirando el futuro del programa de medicamentos. Washington (DC): El Instituto; 1992.

Capítulo o parte de un libro:

Cantini JE. Manejo de las fracturas de la órbita. En: Coiffman F. Cirugía plástica reconstructiva y estética. Tomo III. Cirugía bucal, maxilar y cráneo-orbitofacial. 3a. ed. Bogotá: Amolca, 2007. p. 2401-2426.

Capítulo de libro, "en prensa"

McCoy KA, Guillette LJ. (En Prensa). Los disruptores endocrinos. En: Biología de Anfibios. Vol. 8. Conservación y Decadencia de anfibios (Heatwole HF, ed). Chipping Norton, Nueva Gales del Sur, Australia: Surrey Beatty & Sons.

Congresos, Conferencias, Reuniones.

Se ingresan los autores y título y luego el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

Artículo presentado a una conferencia

Kishimoto T, Hibi M, Murakami M, et al. The molecular biology of interleukin 6 and its receptor, discusión 16. En: Polyfunctional citokines: IL-6 and LIF. Ciba Foundation Symposium 167. England, 1992. p.5-23

Patentes:

Gennaro C, Rocco S, inventors. Instituto di Ricerche di Biologia Molecolare P. Angeletti S.P.A., assignee. Interleucina 6 mutante de actividad biológica mejorada con relación a la de la interleucina 6 salvaje. IT patent 2,145,819. 2000 Abr 19.

Disertación:

Youssef NM. Adaptación escolar en niños con enfermedad cardiaca congénita (Disertación). Pittsburg (PA): Univ. Pittsburg; 1995.

Tesis:

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

Material electrónico:

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

Artículos en formato electrónico:

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

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

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.

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 Coordinador Gráfico y Editorial.



Impacto de una tarea de promoción - difusión en la Policlínica de Psicogerontología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas

David Karp

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.10>

Licenciado en Psicología; Master en Gerontología Social, Policlínica de Psico-Gerontología del H.C.FFAA.

RESUMEN

Exposición de los efectos de un proceso de promoción y difusión de la policlínica de Psicogerontología en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, entre los usuarios de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. El mismo se realizó mediante la difusión por distintos medios gráficos y la utilización de una red de plasmas existente en el Hospital Central, para la cual fue diseñada especialmente una presentación adecuada al medio.

PALABRAS CLAVE: GERONTOLOGÍA

PSICOLOGÍA

SERVICIOS DE ATENCIÓN AL PACIENTE

UTILIZACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD

INTRODUCCIÓN

La policlínica de Psicogerontología comenzó su trabajo en el año 2009 en el HCFFAA, dentro del departamento de Medicina y el Servicio de Geriatría haciéndose necesaria la derivación por parte de especialidades médicas para llegar a ella. Cuando ésta policlínica pasó a depender de Psicología Médica, dentro del Departamento de Salud Mental, fue posible la libre anotación (sin pase previo).

A diferencia de otras policlínicas, a cada paciente le corresponde una sesión de una hora de duración, donde aspectos psicológicos, gerontológicos, familiares, legales, tienen espacio para ser planteados, investigados, orientados y en alguna medida, solucionados.

Seis sesiones le son dedicadas a cada paciente que es incluido en un proceso diagnóstico, (en caso de valoración de la conservación de las capacidades cognitivas) o de un proceso psicoterapéutico de orientación y apoyo (tanto al anciano como a sus familiares o cuidadores)

En el transcurrir de las mismas, el paciente puede

desplegar libremente su discurso amparado en éste encuadre y el marco teórico que lo sustenta, lo que ha permitido que el paciente sea derivado a Geriatría (después de educar al anciano en la importancia de esa derivación). Ya que se entiende que el marco Geriátrico Gerontológico es el adecuado para el anciano mayor de 65 años.

También, cuando es necesario el paciente, su familiar o su cuidador es derivado a otros servicios del HCFFAA o de la DNSFFAA tales como Psiquiatría, Servicios Sociales del HCFFAA, Servicio de Tutela Social de las FFAA, etc.

A pesar de esto, se han escuchado opiniones del sector médico que sostienen que se extiende demasiado en el tiempo (seis sesiones) dedicadas a cada paciente.

A pesar de la versatilidad de la Policlínica y que el 16% de la población mayor de 65 años había ocupado el 35% de la oferta de policlínicas del HCFFAA en 2012, la Policlínica de Psicogerontología era desconocida por la población anciana y sub utilizada por distintas especialidades médicas.

Dentro de éste panorama, se entendió como necesario el poder difundir dentro de la población usuaria de la DNSFFAA, la existencia y los objetivos de la policlínica.

OBJETIVO

Describir el impacto de una tarea de promoción-difusión en la policlínica de psicogerontología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas

METODOLOGÍA

La estrategia utilizada consistió en realizar actividades de promoción y difusión. Las actividades realizadas fueron:

Folleto interno mensual del HCFFAA repartido entre los asistentes a las distintas reparticiones o servicios del HCFFAA,

Revista Contigo (1) Publicación del Servicio de Educación para la Salud ESFFAA,

Revista Vocación (1) se reparte a los retirados militares en el momento de cobrar su pensión,

Actividad intrahospitalaria en coordinación con el Servicio de Educación Para La Salud por el Día del Adulto Mayor,

Publicación de un video sobre la policlínica en la Red de TV plasmas en el HCFFAA(2).

RESULTADOS

En menos de 4 meses de aplicada la intervención, la policlínica que tenía un 20% de ocupación de su oferta, pasa a estar completa en el 100% (nos referimos a las 80 horas mensuales) contando actualmente con una demora de más de 60 días en atender un nuevo caso.

La consecuencia directa de todas estas acciones fue el aumento inmediato de demandas por “iniciativa personal”.

Los 28 pacientes que se presentaron “por iniciativa personal” en el año 2013 fueron seleccionados y estudiados en forma diferencial. Se presentan datos de los mismos.

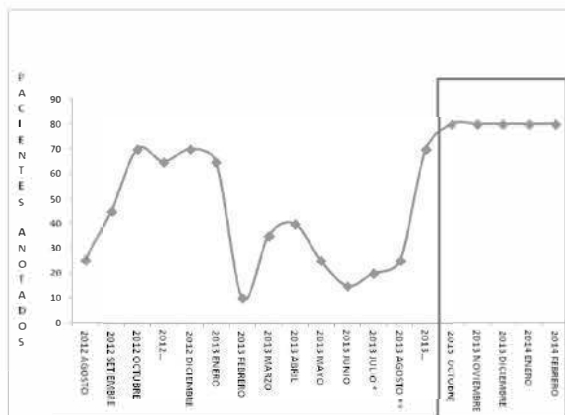


Gráfico 1 - Distribución de pacientes anotados en la policlínica de psicogerontología según mes. Período Agosto 2012 - Febrero 2014

Tal como se expresa en las próximas tablas, el número de personas que decidieron anotarse por “iniciativa propia” o porque “alguien (familiar) se lo recomendaba” en base a estos pasos de difusión inmediatamente se hicieron sentir.

DERIVACIONES A LA POLICLINICA DE PSICGERONTOLOGÍA AÑOS 2012 - 2013			
2012		2013	
PSIQUIATRÍA	8	PSIQUIATRÍA	5
SCREENING	8	Medicina General	1
MEDICINA GENERAL	9	Neurología	4
OTROS (Psicología, Geriatría)	5	Geriatría	1
		INICIATIVA PERSONAL	30
TOTAL	30	TOTAL	41

Tabla 1- Distribución de derivaciones a policlínica de psicogerontología según solicitante. Años 2012-2013.

A continuación se presentarán los datos de 28 pacientes que concurrieron por propia iniciativa a la policlínica entre agosto 2013 y febrero 2014 y los datos que se han obtenido una vez que se han aplicado: Mini Mental Test (3) junto con Pruebas de conservación de acuerdo a Piaget Inhelder (4,5,6).

De los 30 pacientes presentados por iniciativa personal en el año 2013, se han dejado dos de lado que no culminaron el proceso diagnóstico.

	EDAD	Sexo	Piaget Inhelder	Diagnóstico MMT
1	66	F	Dis p/v	S/P
2	74	F	lógica	S/P
3	61	F	preop.	NCBNH/D
4	69	F	peso	NCBH
5	73	M	preop.	NCBH
6	78	F	preop.	NCBNH/D
7	74	M	lógica	S/P
8	77	M	lógica	S/P posible izq
9	71	F	peso	NCBNH/D pac.zurda
10	76	M	lógica	S/P posible der.
11	68	M	lógica	S/P
12	65	M	lógica	S/P posible der.
13	72	F	lógica	S/P
14	74	M	Dis p/v	S/P
15	74	F	peso	bilateral no uniforme
16	69	F	Dis p/v	S/P
17	75	F	peso	NCBNH/D
18	69	M	lógica	S/P
19	71	F	lógica	S/P
20	76	M	lógica	S/P
21	74	M	Dis p/v	NCBH
22	66	F	peso	NCBH
23	80	M	lógica	S/P
24	80	F	peso	NCBNH/lz
25	65	M	lógica	S/P
26	76	F	peso	NCBH
27	72	F	Dis p/v	NCBNH/D
28	68	M	lógica	NCBH

Dis p/v - Disociación Peso Volumen

MMT - Mini Mental Test

NCBH - No conservación bilateral homogénea

NCBNH/D - No conservación bilateral no homogénea con predominio de derecha

NCBNH/lz - No conservación bilateral no homogénea con predominio de izquierda

Preop - preoperatorio

S/P - Sin particularidades

Tabla 2 - Distribución de pacientes reclutados "por iniciativa propia" según edad, sexo y resultados de test de evaluación.

El número de personas que se presentan en la clínica por iniciativa personal ya de por si es significativo en relación al resto 30/41.

Para nuestra muestra, N=28, 15 son mujeres, 13 hombres, en un grupo etario que va desde los 61 años hasta los años 80, lo que nos permite afirmar que el tema preocupa por igual tanto a hombres como mujeres, siendo que el número de mujeres dentro de este rango etario es significativamente mayor.

Se ha podido constatar que de 28 pacientes el 25% conservaba (indemnes las capacidades estudiadas - MMT+Piaget Inhelder - 75% presenta algún tipo de no conservación y el 10% del total presentaba un nivel de conservación preoperatorio (3,4,5,6).

A todos los pacientes se los ha derivado a Geriátría utilizando el espacio diagnóstico como instancia educativa para dicho propósito

Se entiende por Empoderamiento:

"Proceso mediante el cual las personas fortalecen sus capacidades, confianza, visión y protagonismo en cuanto que forman parte de un grupo social, para impulsar cambios positivos en las situaciones en las que viven."

"Las personas y/o grupos organizados cobran autonomía en la toma de decisiones y logran ejercer control sobre sus vidas basados en el libre acceso a la información, la participación inclusiva, la responsabilidad y el desarrollo de capacidades" (6).

El anciano pasa a ser protagonista mediante la acción una vez que sabe dónde dirigirla. "Yo ni sabía que existía esta clínica", "De no haber sido por el artículo de la revista ni sabía que podía venir a consultar" han sido comentarios comunes de aquellos ancianos que por iniciativa personal han decidido acercarse en la policlínica.

Ancianos que poseen aspectos de no conservación de sus capacidades cognitivas también han tomado la iniciativa de consultar.

De acuerdo a los datos que se han presentado es posible afirmar que el objetivo de difundir y aumentar el número de pacientes en la Policlínica de Psicogerontología se ha cumplido.

El anciano fuera del contexto Geriátrico-Gerontológico, siente que no tiene un espacio donde verbalizar lo que le preocupa, lo que le angustia (siente que no tiene donde plantear problemas de memoria).

A nivel poblacional un MMT puede detectar los primeros síntomas de no conservación de las capacidades cognitivas del anciano que puede justificar la profundización con una batería más completa, que en nuestro caso puede señalar aspectos tales como lateralidad, en que lóbulos se encuentran los descensos encontrados, si ya está presente algún grado de estereotipia del pensamiento, si una depresión puede justificar los descensos encontrados, etc. (3,4,5,6) y realizar las derivaciones correspondientes a los efectos que la Medicina incorpore los datos clínicos que se han constatado en un proceso diagnóstico, acorde a lo que la clínica señale.

CONCLUSIONES

Queda claro que los mecanismos de difusión que se han mencionado más arriba dan cuenta que una vez que el anciano toma conocimiento de la existencia de un espacio donde poder consultar sobre temas que le importan “y que no tiene en donde hablar de esos temas; entonces toma la iniciativa y consulta”.

SUMMARY

It is presented the effects of a process of promotion of the Psycho-gerontology Clinic at the HCFFAA among the users of the DNSFFAA (Armed Forces National Health Direction). This task was carried out through the promotion, on different graphic media and an existing network of plasma TV sets at the HCFFAA, where an adequate presentation was specifically designed to that purpose.

KEY WORDS: GERIATRICS
PSYCHOLOGY
HEALTH SERVICES

BIBLIOGRAFÍA

(1)Karp D. Adulto Mayor: ¿y de Memoria cómo andamos? Revista Contigo 2013; 5(36):8; Revista Vocación2013; 12(48):20.

(2)Publicación de un video sobre la policlínica en la Red de TV plasmas en el HCFFAA. Disponible en: <http://youtu.be/UufdPCZcNqo> [Consulta15/12/2014].

(3)KARP D. Aportes de un Minimental Test Examination (MMT) al diagnóstico temprano a nivel poblacional de la no conservación de las capacidades cognitivas en ancianos. Salud Militar2013; 32(1):21-27.

(4)Karp D. Proyecto: una batería diagnóstica al servicio de la detección de la conservación de las capacidades cognitivas de los ancianos usuarios de la DNSFFAA” Disponible en: <http://davidkarpzelimas.blogspot.com/2010/04/proyecto-una-bateria-diagnostica-al.html> [Consulta 12/10/2014].

5)Karp D. Psicometría Y Psicodiagnóstico en la Tercera Edad. Algunos Aspectos de la Realidad Cotidiana. Disponible en : <http://davidmkarp.galeon.com/aficiones1067109.html> [Consulta12/10/2014]

(6)Karp D. Estandarización a nivel poblacional de la detección temprana de la no conservación de las capacidades cognitivas en el anciano. Disponible en:<http://davidkarpzelimas.blogspot.com/2011/11/estandarizacion-nivel-poblacional-de-la.html> [Consulta 12/10/14].

(7)Definición del concepto de empoderamiento. Disponible en: <http://brizas.wordpress.com/2010/10/05/definicion-de-conceptos-empoderamiento-i/> [Consulta 15/01/14].



Sexualidad y Hematología

¿se toma en cuenta en la consulta

hematológica la función sexual del paciente?

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.1.11>

Tte.2º (N) Jennifer Bardecio^a Mro.1ª (M) Yohanna Bardecio^b

a) Licenciada en Enfermería, Servicio de Hematología del H.C.FF.AA.

b) Médico, Educadora Sexual, Servicio Sanidad Naval.

OBJETIVO GENERAL

Investigar el lugar que ocupan en la consulta hematológica los aspectos vinculados a la sexualidad del paciente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Lograr un abordaje integral del paciente, en todo su aspecto bio-psico-social y emocional.
- Contribuir con el aporte de información sobre este tema a los médicos Hematólogos, a través de la posibilidad de derivar al paciente con un especialista (Sexólogo).

INTRODUCCIÓN

El siguiente trabajo se realizó en un período de 3 meses desde el 2 de mayo al 31 de agosto de 2014, aplicando una encuesta a Hematólogos, Residentes y Postgrados en Hematología que desempeñan su función en diferentes instituciones de Montevideo.

Se basa en identificar falencias a la hora de abordar al paciente hematológico en la práctica clínica, verificar si se aborda al mismo en todos sus aspectos (bio-psico-social y emocional) más allá de su patología de base, pudiendo así lograr la mejoría en su calidad de vida.

Brindando a su vez al médico Hematólogo la posibilidad de derivar al paciente a un especialista (sexólogo).

Para dicho estudio se utilizó como herramienta una encuesta (1), la misma consta de 20 preguntas, donde debieron modificarse algunas para adaptarlo a los médicos hematólogos, ya que el estudio original está

dirigido a cardiólogos; se eliminaron 5 preguntas (se detalla en Apéndice).

RECURSOS INSTITUCIONALES

Dicho trabajo de investigación se realiza en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en el Hospital Universitario de Clínicas Dr. Manuel Quintela, en la Mutualista Médica Uruguay y en la Asociación Española.

METODOLOGÍA

Se realizó una encuesta con cuestionario estandarizado (1) de preguntas semi abiertas y múltiple opción a Hematólogos, residentes y postgrados de Hematología de distintas instituciones asistenciales de Montevideo, donde se valorarán temas referentes a conceptos de salud y función sexual en la consulta Hematológica, así como la capacitación en temas de sexualidad de los profesionales.

MARCO TEÓRICO

Historia de la Sexualidad

Hay tres problemas para la consideración de este tema, de los cuales para el presente estudio hablaremos de los primeros dos. En primer lugar, la literatura que proviene de los protocolos de investigación de los Laboratorios Farmacológicos, no considera la repercusión sobre la sexualidad de cada producto, lo que hace suponer que no ejerce ninguna influencia, o señalan dicha acción secundaria, pero hablan de "inhibición de la libido", "disfunción sexual" o "impotencia", sin señalar a que se refieren cuando hablan de "libido" y "potencia".

Tendríamos que suponer que se refieren al deseo y a la erección (2).

En cuanto a la eyaculación, no siempre se aclara si la inhibe, la retarda o la acelera, aunque en este último caso nunca se señala. Además, los efectos secundarios sobre la esfera sexual se indican a veces sin ninguna especificidad, como un efecto posible, pero no se aclaran los porcentajes, la exacta prevalencia y el tipo de trastorno sexual inducido por sustancias.

En segundo lugar, el tabú operante sobre la sexualidad tanto entre pacientes como entre los propios médicos, influye sobre el conocimiento cabal del tema (2).

Citostáticos:

La quimioterapia de las enfermedades hemato-oncológicas se basa en la administración de agentes citotóxicos con el objetivo de inactivar la reproducción celular.

Los citostáticos se clasifican en función de su estructura química y mecanismo de acción en:

Alquilantes: (Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalan, entre otros, incluyendo los derivados del platino).

Fármacos Anti-tubulina: (Alcaloides de la Vinca, Taxanos, Epotilonas).

Antibióticos antitumorales: (Antraciclinas, Mitomicina C, Bleomicina, etc).

Inhibidores de Topoisomerasa I: (Topotecan, Irinotecan, etc)

Inhibidores de la Topoisomerasa II: (Etopósido, Tenipósido, etc).

Inhibidores de la proteín-kinasas: (Imatinib, Sorafenib, Sunitinib, etc).

Antimetabolitos, que se sub-clasifican en:

Análogos de las purinas: Azatioprina, Mercaptopurina, 6 Tioguanina - Análogos de pirimidinas: fluoruracilo, Capecitabina, Gemcitabina, Citocina-Arabinósido, etc.

Análogos del Ácido Fólico: Metrotexato, Trimetrexato, Ralitritexel, etc.

Fármacos y Sexualidad

Fármacos de Hematología y Deseo Sexual Hipoactivo (DSH):

Deseo Sexual Hipoactivo: inhibición persistente y profunda del deseo sexual (2).

Ejemplos estimulantes de colonias granulocíticas como el filgrastim pueden afectar el deseo ya que puede generar: náuseas, vómitos, fiebre y dolor óseo.

Otro estimulante como el lenograstim agrega estomatitis, diarrea, alopecia y cefaleas a los mencionados anteriormente.

Los inmunosupresores como la azathioprina puede generar náuseas, vómitos y diarrea.

La ciclosporina A genera hipertricosis, hiperplasia gingival, parestesias.

Micofenolato: cefaleas, mareos, insomnio, acné, herpes simple, astenia, entre otros.

Rituximab puede generar síndrome de liberación de citosinas; náuseas, vómitos, cefaleas, urticaria, fiebre, dolor de garganta, hipotensión (4).

Talidomida es teratogénica.

Fármacos en Oncología y DSH:

En la quimioterapia oncológica todos los fármacos con sus efectos secundarios llevan a anular el deseo sexual, ya que generan en su mayoría: náuseas, vómitos, como ser la asparginasa, carboplatino, carmustine, cisplatino, doxorubicina, fludarabina, hidroxurea, mercaptopurina, metrotexato, oxalilplatino, vinblastina, entre otros.

A su vez otros producen alopecia como son la bleomicina, capecitabina, ciclofosfamida, dacarbazina, etopósido, ifosfamida, vincristina, etc.

Son dos los citostáticos que afectan la sexualidad reproductiva: el Busulfan (produce amenorrea, ginecomastia y esterilidad) y la Ciclofosfamida (produce oligo y azoospermia en el varón).

La bioterapia oncológica comprende fármacos como el imatinib, gefitinib y trastuzumab que producen náuseas, vómitos, cefaleas, diarrea y prurito (3).

Fármacos en Ontología y Disfunción Eréctil (DE):

Disfunción Eréctil: alteración sexual de la fase de excitación. Denominada impotencia.

Los citostáticos no afectan la potencia sexual en forma directa.

La bicalutamida y la nilatumida provocan DE. La buserelina, la goserelina y el leuprolide usado en cáncer de próstata también provocan DE (2).

Fármacos en Hematología y Trastorno de Excitación de la Mujer (TESM):

Trastorno de Excitación de la Mujer: la excitación sexual inhibida de la mujer es la inhibición recurrente y persistente de la excitación sexual durante la actividad sexual, manifestada por el fracaso parcial o total en obtener o mantener la respuesta de lubricación y tumefacción de la excitación sexual hasta el final del acto sexual (3).

No hay trastornos excitatorios femeninos con estos fármacos.

Fármacos en Oncología y TESM:

No producen TESM, aunque la citosina arabinósido puede generar anitis.

Fármacos en Hematología Exceso de control orgásmico y eyaculatorio o eyaculación retardada (ECO o ER):

No se han comunicado casos.

Fármacos en Oncología ECO o ER:

No afectan el orgasmo masculino.

Fármacos en Hematología y Trastorno Orgásmico Femenino (TOF):

No se han comunicado casos.

Fármacos en Oncología y TOF:

No existe advertencia específica sobre TOF, pero el Dr.

Flores Colombino encontró un caso de TOF producido por tamoxifeno de uso oncológico. Un caso por azathioprina y uno por estradiol-ciproterona (3).

RESULTADOS

Se realizaron 50 encuestas el 0.80 FR fueron realizadas a hematólogos recibidos (de los cuales el 0.3 FR tienen más de 15 años de práctica), 0.14 FR a posgrados y 0.06 FR residentes.

El 0.70 FR correspondió al género femenino y el 0.30 FR al masculino, siendo el promedio de edad de 27 a 65 años.

Conocimientos en salud sexual en la consulta Hematológica:

La salud sexual a veces se discute con los pacientes (0.3 FR), 0.26 FR de los encuestados rara vez lo discute y el 0.12 FR nunca aborda el tema.

El 0.32FR de los hematólogos refiere que con menos del 0.10FR de sus pacientes abordó el tema de salud sexual en el último año en su consulta, si bien destacamos que el 0.58FR de los mismos coincide en que la mayoría de los pacientes cambia su actividad sexual debido a su patología.

Conocimientos en función sexual y patología Hematológica:

Del total de los hematólogos 20 (0.40FR) deriva a menos del 0,10FR de sus pacientes a otro especialista frente a problemas de índole sexual.

El 0,54FR de los Hematólogos están de acuerdo de que tienen la responsabilidad de analizar la salud sexual de los pacientes, siendo importante destacar que el 0.24FR no sabe de quién es la responsabilidad y un 0.04FR están en desacuerdo en que sean ellos que tengan dicha responsabilidad, refiriendo el 0.28FR de que es responsabilidad del psicólogo o del médico general (0.16FR).

32 de los encuestados que corresponde al 0.64FR, refiere que no cuentan con el conocimiento necesario para analizar la salud sexual de los pacientes.

0.90FR (45 encuestados) nunca informa sobre la salud sexual a pacientes de entre 66 años o más.

A menudo se suele informar en el grupo etario de 36 a 65 años (0.86FR).

Con respecto a la posibilidad de derivar a dichos pacientes a algún profesional de la salud en su hospital, 0.40FR respondió que sí, realizando la derivación a urólogo (0.20FR, ginecólogo 0.10FR, psicólogo 0.08FR, respondiendo uno solo que lo derivaría al sexólogo.

Capacitación en salud sexual

De la pregunta 17 donde se hace referencia a argumentos que podrían corresponder a razones para no investigar acerca de salud sexual, el 0.52FR no está de acuerdo que se deba a que es un tema privado, 0.28FR tampoco está de acuerdo con que se deba a falta de empatía con el paciente, 0.26FR está de acuerdo en que el paciente no pregunta acerca de temas sexuales, 0.38FR dice que hay insuficiente capacitación.

0.68FR de los hematólogos afirma que necesita capacitación para ampliar conocimientos en salud sexual y poder así aplicarlo con los pacientes. Refiriendo un 0.94FR que sería útil contar con una lista de profesionales de salud sexual para referirlos.

CONCLUSIONES

A través de los resultados obtenidos por medio de las 50 encuestas realizadas a los especialistas (hematólogos, residentes y postgrados) se observa que en la práctica clínica hematológica la salud sexual de los pacientes no se toma en cuenta en su totalidad. Esto puede deberse a falta de conocimientos en el área de la sexualidad como hemos constatado en los resultados obtenidos donde el 0.64FR de los encuestados refirió que no cuentan con la preparación necesaria para abordar el tema; aunque concuerdan en la importancia de abordar la temática sexual con sus pacientes (0.54FR).

Ante la posibilidad de derivarlos a otros especialistas dentro de su institución, menos de la mitad (0.40FR) lo realiza, en su mayoría respondieron que los derivan al urólogo (0.20FR) ginecólogo (0.10FR) y psicólogo (0.08FR). Solo un encuestado mencionó que lo derivaría al sexólogo, esto podríamos atribuirlo en primer lugar, tal vez, a la falta de difusión sobre la existencia de esta especialidad y en segundo lugar a que la mayoría de las instituciones no cuentan con este servicio.

En su mayoría los encuestados confirman la importancia de formarse en esta área para poder así abordar el tema con sus pacientes, en especial el paciente hematológico que debido al diagnóstico y tratamiento de su enfermedad cambian su actividad sexual pudiendo esto deberse a los efectos secundarios de la medicación (náuseas, vómitos, cambios en la imagen corporal, entre otros) así como a la propia evolución de su enfermedad.

Se confirma la importancia de brindar una lista de profesionales en el área de la sexualidad (sexólogos) para de esta manera tener la posibilidad de derivar a los pacientes y lograr en definitiva abordar al mismo en todos sus aspectos, mejorando así la calidad asistencial en nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Nicolai M, Both S, Liem R, Pelger H, Putter M, Schalij H. Discussing sexual function in the cardiology practice. *Clin Res Cardiol* 2013; 102(5):329-36.
- (2) Flores Colombino A. *Fármacos y Sexualidad: trastornos sexuales del varón y la mujer inducidos por sustancias*. Montevideo : A&M Ediciones, 2004 186 p.
- (3) Flores Colombino A. *Disfunciones y terapias sexuales del 2000*. 5a.ed. Montevideo: A&M Ediciones, 2000, 190p.
- (4) Gonzalez L. *Farmanuario 2010: Guía farmacológica y terapéutica para profesionales de la salud*. 20a. ed. Montevideo : Informédica, 2009,982 p.

APÉNDICE

El siguiente cuestionario fue adaptado a los médicos hematólogos, por lo que se modificaron junto con el título algunas preguntas (3,4,6,9) y se eliminaron otras (12,13,14,15,21).

CUESTIONARIO

Percepciones sobre la importancia de evaluar la función sexual de los usuarios en la práctica clínica hematológica.

Realizado en el periodo mayo-agosto de 2014

Yo no quiero participar, por la siguiente razón:

- No estoy interesado
- No hay tiempo
- Insuficiente de experiencia
- La mejora en este ámbito no es posible
- Otro:

1. ¿Cuál es su edad? años

2. ¿Cuál es su género?

- Masculino
- Femenino

3. ¿Cuál es su función?

- Hematólogo
- Residente en Hematología
- Postgrado en hematología

4. ¿Cuánto tiempo ha estado practicando la hematología?

- 0-11 meses 6 a 10 años
- 1-2 años 11-15 años
- 3-5 años 15 años o más

5. ¿Con qué frecuencia se discute la salud sexual de los pacientes?

- Nunca
- Rara
- A veces
- Regularmente
- Frecuentemente

6. En la práctica actual, ¿que número de pacientes crees que cambia su actividad sexual debido a su enfermedad?

..... %

7. ¿Con cuántos de sus pacientes ha tocado el tema de la salud sexual en el último año?

..... %

8. ¿Cuántos de sus pacientes con un problema sexual / disfunción refirió a otro profesional para la ayuda médica en el último año?

..... %

9. El hematólogo tiene la responsabilidad de analizar la función sexual con los pacientes.

- Totalmente de acuerdo
- Estoy en desacuerdo
- Estoy de acuerdo
- Estoy totalmente en desacuerdo
- No lo sé

10. Si no, ¿quién tiene la responsabilidad (más respuestas posibles)?

- El médico general
- El médico rehabilitador
- El trabajador social
- La enfermera
- El fisioterapeuta
- El psicólogo
- El paciente a sí mismo / a sí misma
- Otro:

11. ¿Hasta qué punto cree que tiene los conocimientos necesarios para analizar la función sexual de sus pacientes?

- No hay conocimiento
- No hay mucho conocimiento
- Mucho conocimiento
- Algunos conocimientos

16. En la práctica actual, ¿con qué frecuencia se informa a los pacientes en los siguientes grupos de edad sobre la función sexual?

	Regularmente	Nunca	Raravez	Amenudo
20-35 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36-50 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51-65 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66-75 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76 años o +	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. En esta lista hay varios argumentos resumidos que podría haber razones para no investigar acerca de la salud sexual. ¿Hasta qué punto está de acuerdo con cada una de estas razones?.

	Estoy totalmente en desacuerdo	No estoy de acuerdo	Neutral	Estoy de Acuerdo	Totalmente de acuerdo	No contesta
Hay suficiente tiempo	9	16	15	5	1	4
No hay suficiente conocimiento	4	11	13	16	3	3
Insuficiente capacitación	3	5	17	19	5	1
Es responsabilidad de otra persona	4	30	11	2	0	3
El paciente no está preparado para ello	5	26	10	3	3	3
La sexualidad no es un problema para el paciente	10	32	4	0	1	3
El paciente está muy enfermo	2	23	10	8	4	3
Razones culturales o religiosas	7	18	16	5	0	4
Razones idioma u origen étnico	11	20	13	2	0	4
Me siento incómodo con ella	5	25	12	3	1	4
diferencia de edad	7	22	14	2	1	4
Presencia de un tercero	4	23	7	11	1	4
El sexo es un asunto privado	4	26	10	5	2	3
Los sentimientos de vergüenza	4	28	8	5	1	4
Con miedo de ofender a la paciente	3	30	7	5	1	4
Edad avanzada del paciente	2	29	9	6	0	4
No hay conexión con el paciente	2	28	11	5	0	4
No ángulo o motivo para pedir	3	20	10	12	0	5
Paciente no pregunta al respecto	2	20	12	13	1	2

18. ¿Tiene la posibilidad de derivar a un paciente con disfunción sexual a un profesional de la salud en su hospital?

- Sí
- No
- No lo sé

En caso afirmativo, a:

20. ¿Sería útil contar con una lista de profesionales de la salud donde se puede referir a los pacientes a los problemas sexuales?

- Sí
- No

19. ¿Necesita capacitación para aumentar sus conocimientos, por lo que será capaz de hablar de la salud sexual con sus pacientes?

- Sí
- No