

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

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

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

**REVISTA:** "SALUD MILITAR"

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

ISSN impresa: 1510-8023

ISSN en línea: 1688-0633

Título abreviado: Salud Mil

Periodicidad: Semestral

Tiraje: 500 ejemplares

Distribución Gratuita: SERVICIO DE

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

Avda. 8 de octubre 3050

Código Postal: 11600

Teléfono: (598) 2487 6666 int. 1390

Telefax: (598) 2487 5226

E-mail: [revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy](mailto:revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy)

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

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

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

#### Editor Ejecutivo - Corrector Bibliográfico

Alf. (Apy) Lic. Silvia CASAVIEJA

#### Traductora

S/O/M (R) Tr. Alejandra DOMÍNGUEZ

#### Diseño Editorial

#### Diseño Gráfico

Sdo. 1ª (Adm.) Noelia GONZÁLEZ

Sdo. 1ª (Adm.) Natalia PAES

Indexada en:



Disponible en:



Evaluada por:



Registrada en:



Miembro fundador de: Adherimos a:



## Comité Editorial

### **Dr. Alberto GALASSO**

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

### **Dr. Augusto SOIZA LARROSA**

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

### **Dra. Lilian PORTA BADARACCO**

Magister en Epidemiología. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Jefe del Departamento de Epidemiología de la D.N.S.FF.AA.

### **Dr. Pablo CABRAL**

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

### **Dra. Eloisa RIVA**

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

### **Dr. Williams PORCAL**

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

### **Dra. Elena OLIVA**

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

### **Prof. Dr. Hugo CERECETTO**

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

### **Dr. José GRÜNBERG**

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

### **Dra. Adriana ALFONSO**

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

## Comité Científico

### **Dra. Cristina LINDNER**

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

### **Dr. Juan Pablo GAMBINI, PhD, MSc**

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

### **Dr. Marcelo SCARRONE**

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

### **Prof. Dr. Roger CHAMAS**

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

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

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

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

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

### **Prof. Dr. Augusto MÜLLER GRAS**

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

### **Dra. Guianeya SANTANDER**

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

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

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



# Tabla de Contenido

## EDITORIAL

**Editorial** p. 6

## HOMENAJE

**Fernando Mañé Garzón. Médico, zoólogo, historiador (1925-2019)** p. 8  
Dr. Augusto Soiza Larrosa.

## ARTÍCULOS ORIGINALES

**Tendencias Clínico-Hospitalarias de Usuarios en Servicios de Salud Mental** p. 20  
María Fernanda Olivera, Fabio Prado Pivetta.

**Manejo de drogas peligrosas y sus medidas de bioseguridad en el Sistema de Salud de Uruguay** p. 27  
Elena Oliva.

## REVISIONES

**Melanoma oral primario. Revisión de la literatura** p. 59  
Hugo Néstor Mondón Álvarez, Natalia Fernanda Tancredi Cueto.

**Comprimidos de Quetiapina de liberación inmediata** p. 65  
María Noel Martínez Franco.

**Probióticos en la prevención de caries** p. 73  
Natali Buchtik Efimenco, María Valeria Lamas.

## CASOS CLÍNICOS

**Angiomiolipoma renal gigante: una presentación poco frecuente** p. 83  
Marcelo Alves, Ariel Fraga, Fabiana Gobertti, Andrea Rocca.

**Hipertensión pulmonar secundaria a síndrome de apnea-hypopnea obstructiva del sueño** p. 89  
Carolina Castrillón, Flavia Leizagoyen, María Piñeyrua.

## HISTORIA DE LA MEDICINA

**Supervivencia de la medicina primitiva y empírica. Parte 1** p. 95  
Dr. Augusto Soiza Larrosa.



## Contents

### EDITORIAL

**Editorial** p. 6

### HOMAGE

**Fernando Mañé Garzón. Médico, zoólogo, historiador (1925-2019)** p. 8  
Dr. Augusto Soiza Larrosa.

### ORIGINAL ARTICLES

**Clínical-Hospital Trends of Users in Mental Health Services** p. 20  
María Fernanda Olivera, Fabio Prado Pivetta.

**Management of dangerous drugs and their biosecurity measures in the Uruguayan Health System** p. 27  
Elena Oliva.

### REVISIONS

**Primary oral melanoma. Literature review** p. 59  
Hugo Néstor Mondón Alvarez, Natalia Fernanda Tancredi Cueto.

**Quetiapine tablets for immediate release** p. 65  
María Noel Martínez Franco.

**Probiotics in caries prevention** p. 73  
Natali Buchtik Efimenko, María Valeria Lamas.

### CLINICAL CASES

**Giant renal angiomyolipoma: a rare presentation** p. 83  
Marcelo Alves, Ariel Fraga, Fabiana Goberti, Andrea Rocca.

**Pulmonary hypertension secondary to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome** p. 89  
Carolina Castrillón, Flavia Leizagoyen, María Piñeyrua.

### HISTORY OF MEDICINE

**Supervival of primitive medicine and empirical. Part. 1** p. 95  
Dr. Augusto Soiza Larrosa.

---



# Sumário

## EDITORIAL

**Editorial** p. 6

## TRIBUTO

**Fernando Mañé Garzón. Médico, zoólogo, historiador (1925-2019)** p. 8  
Dr. Augusto Soiza Larrosa.

## ARTIGOS ORIGINAIS

**Tendências Clínico-Hospitalares dos Usuários em Serviços de Saúde Mental** p. 20  
María Fernanda Olivera, Fabio Prado Pivetta.

**Manejo de drogas perigosas e suas medidas de biossegurança no Sistema de Saúde Uruguaio** p. 27  
Elena Oliva.

## ARTIGOS DE REVISÃO

**Melanoma oral primário. Revisão da literatura** p. 59  
Hugo Néstor Mondón Alvarez, Natalia Fernanda Tancredi Cueto.

**Comprimidos de Quetiapina para liberação imediata** p. 65  
María Noel Martínez Franco

**Probióticos na prevenção da cárie** p. 73  
Natali Buchtik Efimenco, María Valeria Lamas.

## CASOS CLÍNICOS

**Angiomiolipoma gigante renal: uma apresentação rara** p. 83  
Marcelo Alves, Ariel Fraga, Fabiana Goberti, Andrea Rocca.

**Hipertensão pulmonar secundária á síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva a do sono** p. 89  
Carolina Castrillón, Flavia Leizagoyen, María Piñeyrua.

## HISTÓRIA DA MEDICINA

**Supervivência da medicina primitiva e empírica. Parte 1** p. 95  
Dr. Augusto Soiza Larrosa.



## Editorial

En un mundo de continuo cambio en el cual la información es clave para la toma de decisiones en todo ámbito, el contar con bibliografía científica de alta calidad y relevancia es primordial.

Particularmente en el área de la salud, el poder decidir entre un tratamiento o diagnóstico u otro, entre la incorporación de nueva tecnología sin generar un desbalance en la cadena de niveles de salud. Es por esto que los editores de publicaciones científicas cada vez deben trabajar más en sus niveles de calidad buscando que los trabajos publicados se adapten a la actualidad y se alineen a este nuevo sistema de salud global en el cual las enfermedades crónicas aumentan y la disponibilidad de recursos financieros es menor cada día.

Estamos en un equilibrio delicado entre la ciencia básica y la aplicada, si bien se genera mucho conocimiento y la mayor parte no va a ser aplicado, fundamentalmente por falta de presupuesto dedicado a ensayos de fase clínica. Esto hace que, para que la elección de una molécula, equipo o dispositivo llegue a una fase clínica con éxito, los artículos en fase de desarrollo tienen que ser de mayor calidad y estar sustentados en experimentos claros y reproducibles. Se vienen tiempos difíciles y de gran trabajo para los editores.



## Editorial

In a world of continuous change in which information is key to decision-making in all areas, having a high-quality and relevant scientific bibliography is essential.

Particularly in the health area, being able to decide between one treatment or diagnosis or another, between the incorporation of new technology without generating an imbalance in the chain of health levels. That is why the editors of scientific publications must work more and more on their quality levels, seeking that the published works adapt to the present and align to this new global health system in which chronic diseases increase and the availability of financial resources is less every day.

We are in a delicate balance between basic and applied science, although a lot of knowledge is generated and most of it will not be applied, mainly due to lack of budget dedicated to clinical phase trials. This means that, for the choice of a molecule, equipment or device to reach a successful clinical phase, the articles in the development phase have to be of higher quality and be supported by clear and reproducible experiments. Hard times and hard works are ahead for editors.



## Editorial

Num mundo em constante mudança, em que a informação é fundamental para a tomada de decisões em todas as áreas, é essencial ter uma bibliografia científica de qualidade e pertinente.


Particularmente na área da saúde, podendo decidir entre um tratamento ou diagnóstico ou outro, entre a incorporação de novas tecnologias sem gerar um desequilíbrio na cadeia de níveis de saúde. Por isso, os editores de publicações científicas devem trabalhar cada vez mais em seus níveis de qualidade, buscando que os trabalhos publicados se adaptem ao presente e se alinhem a este novo sistema global de saúde em que aumentam as doenças crônicas e a disponibilidade de os recursos financeiros diminuem a cada dia.

Estamos em um equilíbrio delicado entre ciência básica e ciência aplicada, embora muito conhecimento seja gerado e a maior parte não seja aplicada, principalmente por falta de orçamento destinado aos ensaios de fase clínica. Isso significa que, para a escolha de uma molécula, equipamento ou dispositivo atingir uma fase clínica bem-sucedida, os artigos em fase de desenvolvimento devem ser de maior qualidade e estar amparados em experimentos claros e reproduzíveis. Tempos difíceis e trabalhos difíceis estão à frente para os editores.



## Fernando Mañé Garzón

### Médico, zoólogo, historiador (1925-2019)

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.1>

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

Médico. Miembro del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay.

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



**Figura 1.** Fernando Mañé Garzón. En el hospital Pedro Visca (Arch. Ricardo Pou Ferrari).

*“Me pasé la vida tomando apuntes de personas, hechos e instituciones; atesorando bibliografía de difícil conservación. Siempre se lo digo a mis alumnos: la mejor forma de hacer ciencia es conociendo su historia”.*

Fernando Mañé Garzón  
(Noticias 2019 del Museo Histórico Nacional  
nota necrológica, 27 de enero de 2019)

*Fernando Mañé Garzón no fue médico del Hospital Militar. Muchos de sus discípulos y colegas prestaron (y prestan) servicios en el Departamento de Pediatría. Su padre, Alberto Mañé Algorta fue designado en 1912 por el entonces presidente de la República, José Batlle y Ordóñez, médico cirujano de Sanidad Militar, en cuyo Hospital Central desarrolló la mayor parte de su actividad, llegando a ser el Director General de dicho hospital y el*

*Jefe del Servicio de Cirugía. Desde 1925 el Consejo Directivo de la Facultad de Medicina, siendo decano el Dr. Manuel Quintela, le designó Profesor Libre de Clínica Quirúrgica, impartiendo dicha enseñanza en su servicio del Hospital Militar, donde formó numerosos discípulos. Su hijo Fernando no dejaba de evocar estos antecedentes y guardó siempre un cálido recuerdo y sincera simpatía por el Hospital Militar. La revista Salud Militar se prestigia al albergar en sus páginas una semblanza del prestigioso médico e historiador recientemente desaparecido.*

El Académico Prof. Dr. Fernando Mañé Garzón falleció en Montevideo el 23 de enero de 2019 un día antes de cumplir los 94 años. Fue uno de los tres grandes de la historiografía de la medicina en el Uruguay; los tres fueron médicos y profesores de la Facultad de Medicina de Montevideo: el higienista Rafael Schiaffino (1881-1955), el citohistólogo Washington Buño (1909-1990) y el pediatra Fernando Mañé Garzón (1925-2019). Dejaron obra escrita e impresa que cubre prácticamente la historia de la medicina y ciencias afines desde los orígenes del territorio oriental hasta la mitad del siglo XX.

La vocación científica en Mañé, y su progresiva inclinación hacia la historia de la ciencia no surgió de súbito. Fue la consecuencia inevitable de su ciclo vital, la influencia de su historia familiar y de su periplo por el mundo de la biología. Incluso de sus frustraciones.

Recibido para evaluación: Setiembre 2019

Aceptado para publicación: Octubre 2019

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

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

### Autobiografía (con datos complementarios)

En el tomo XXX de la Revista del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay, redactó una breve síntesis autobiográfica. Nació en Montevideo en 1925 (24 de enero). Vivió en el barrio de los Pocitos (Avda. Brasil y Chucarro). Su madre fue María Herminia (Hortensia) Garzón Casaravilla (1887- ?) y su padre, Alberto Mañé Algorta (Montevideo, 1884-1960). Fechado el 6 de mayo de 1999, Fernando Mañé me entregó la biografía que había redactado sobre su padre y que personalmente le había pedido. La acompañó con una tarjeta de visita que decía "Como le prometí aquí va una semblanza de mi padre. Aff. Fernando Mañé Garzón". Con datos complementarios la publiqué en la revista Salud Militar.

Pese a no haber sido médico del Hospital Militar, Fernando Mañé Garzón estuvo indirectamente ligado al mismo por la historia de su padre, cirujano del hospital e indirectamente a través de Eduardo Blanco Acevedo, también cirujano y como aquel, director. Conservó siempre un recuerdo afectuoso de esa institución.

Su padre Alberto Mañé fue médico y cirujano "por influencia de su tío" decía su hijo Fernando, aludiendo al médico uruguayo Germán Segura Villademoros (1839-1901). Se hizo cirujano con destreza en tórax, cavidad prácticamente vedada a la cirugía en su época, y le practicó punciones torácicas (neumotórax terapéutico) a la hija de José Batlle y Ordóñez, Ana Amalia Batlle Pacheco afectada por una tuberculosis terminal en asistencia del profesor Juan Bautista Morelli (Artena, Italia, 1868 - Montevideo, 1947). Morelli había sido médico voluntario en la revolución del partido blanco de 1904, opositor al presidente de la república José Batlle y Ordóñez, apresado y confinado por éste en el presidio de la Isla de Flores. No obstante lo cual no impidió que le llamara personalmente para asistir a su hija. Morelli fue acompañado por Alberto Mañé.

Su hijo Fernando dejó una excelente biografía del médico Juan B. Morelli donde relató de primera mano la serie de neumotórax terapéuticos que su padre le practicó a la enferma.

Alberto Mañé, políticamente afín al partido colorado, fue Ministro de Relaciones Exteriores del gobierno de Gabriel Terra y Ministro Plenipotenciario del Uruguay en París (no había entonces embajada) y ante la Sociedad de las Naciones (Ginebra) entre 1936 y 1938, al filo de la segunda guerra mundial.

Su hijo Fernando cursó la enseñanza primaria (1933) en el Colegio de la Sagrada Familia, donde Eduardo Gilberto Perret (más conocido como H.D., el Hermano Damasceno, Saboya, 1874 - Montevideo, 1957) fue Director entre 1914 y 1924. Le dedicará muchos años después una semblanza destacando el valor de su obra histórica. Con 11 años partió a Francia con su familia al acceder su padre a la representación diplomática; aprendió allí el idioma francés como segunda lengua y adquirió su francofilia. Durante esos años en París conoció al periodista y escritor Eugenio Garzón Furriol (Entre Ríos, RA, 1849 - París, 1940) en su apartamento de la rue Daru o cuando venía de visita a la legación uruguaya en la Avenue Víctor Hugo, próximo al Arco de Triunfo.

Cursó estudios secundarios en París, y al retornar a la patria en 1939 los finalizó en el Liceo Francés. Los estudios médicos los hizo en la Facultad de Medicina de Montevideo a la que ingresó en 1946, graduándose en 1954.

En forma paralela a los estudios médicos comenzó una vocación hacia las ciencias básicas. Asistió al Laboratorio de Ciencias Biológicas (un laboratorio creado en 1927 en la Inspección Técnica del Consejo de Enseñanza Primaria para el recién retornado de España, el maestro Clemente Estable como director) en una precaria condición edilicia en la Avenida Millán 3872 (luego trasladado en la misma avenida al 4096) inicialmente pensado para la preparación de material didáctico para las escuelas. Mañé, aún adolescente, afirmó



haber frecuentado en aquel romántico laboratorio a los pioneros de la investigación biológica en Uruguay: Clemente Estable (1894-1976), Ergasto Héctor Cordero (1890-1951), un médico recibido con una tesis sobre protozoos ciliados del agua dulce (1918), y biólogo formado en Alemania (1922 a 1924) quien le impulsó hacia el estudio de los invertebrados, y José María Martínez, el ayudante de Estable. Ya instalado el Instituto, conoció al citogenetista Francisco Alberto Sáez (1898-1976), quien cesado su cargo en Argentina durante el gobierno de Juan Domingo Perón (1947) fue invitado por Clemente Estable como investigador. Fue Sáez quien tal vez le abrió el escenario de la genética. Esos fueron los cuatro mosqueteros de la incipiente biología uruguaya como recordaría el propio Sáez. En 1944 se había colocado la piedra fundamental de un edificio propio sobre la Avenida Italia, levantado y equipado con ayuda de la Fundación Rockefeller como un centro de investigación biológica avanzada; es el actual Instituto de Investigaciones Biológicas (creado por Decreto-ley del año 1943) que lleva el nombre de Clemente Estable.

Fernando Mañé casó apenas graduado con Elena Lezica Vaeza en 1954, argentina radicada con su familia en Montevideo durante el gobierno de Juan Domingo Perón (dos presidencias entre 1946 y 1955). Tuvo con ella seis hijos (cinco mujeres y un varón). Su esposa le antecedió en el tránsito.

### **En París**

Graduado y casado retornó a París becado por la Universidad de la República y por el gobierno francés, pues “a mí nunca un laboratorio me pagó un viaje” dijo. Había decidido perfeccionarse en pediatría por lo que accedió a la clínica de niños de Robert Debré (Sedán, Ardenes 1882 - Bicêtre, 1978) en el viejo hospital pediátrico Necker-Enfants Malades de la Asistencia Pública Nacional. Fundado en 1778, con el nombre de un ministro de Louis XVI, Jacques Necker por su esposa, allí

descubrió René Laennec (1781-1816) la auscultación mediata (a través de un aparato, sin apoyo directo del oído) en 1816, como lo advierte una placa homenaje. Robert Debré, considerado un pionero de la pediatría moderna francesa y europea, se llama hoy el mayor hospital de niños de Francia. Frecuentó también la clínica del doctor Maurice Lamy (1895-1975), fundador de la genética médica en Francia. Para Lamy, que fue alumno de Robert Debré y ejercía en Necker desde principio de los años 40s, le fue creada por la Facultad de Medicina la primera Cátedra de Genética Médica en 1951.

Para poder ejercer la práctica médica en Francia, obtuvo Mañé la autorización como Assistant Étranger des Hôpitaux de París.

Hizo una pasantía por el servicio del pediatra suizo Guido Fanconi (1892-1979) en el Kinderspital (Hospital de Niños) de la Universidad de Zürich. Fanconi es considerado también uno de los fundadores de la pediatría moderna; reconoció la importancia de la bioquímica y la fisiología en la clínica médica, pues tenía formación como bioquímico. Describió muchas enfermedades de base hereditaria que llevan su nombre. Su tratado de pediatría en dos volúmenes, traducido a muchos idiomas, fue durante largo tiempo el libro en el que se formaron muchas generaciones de pediatras; algunos tuvieron la ocasión, además, de estar con él en el hospital donde ejerció durante toda su vida. Uno de ellos fue Fernando Mañé.

Todavía tuvo tiempo durante su estadía parisina para una pasantía en el Laboratorio de la Evolución de los Seres Organizados dependiente de la Facultad de Ciencias de la Universidad de París, la Sorbonne donde pudo trabajar en la anatomía y embriogenia de los animales inferiores, completar de primera mano la fascinante teoría de la evolución esquemáticamente adquirida en Montevideo, observar las colecciones de todos los grupos zoológicos, conocer los procedimientos técnicos más utilizados para la investigación y la forma en que se desarrollaba la enseñanza

práctica, que le servirían para su carrera zoológica y docente en Uruguay. Ejercía allí Pierre-Paul Grassé (Périgheux, Dordoña, 1895 - París 1985). Doctor en Ciencias Biológicas, fue profesor de Zoología en 1941 y en 1944 pasó a ser titular de la cátedra de Evolución de los Seres Organizados de la Universidad. Tuvo una doble especialidad en zoología, pues su vida la dividió entre la protozoología y la entomología. Recuérdese que Mañé publicó trabajos en protozoología.

Así que con ancestros médicos, frecuentación del ambiente de biólogos uruguayos, especialización en pediatría y vocación en la zoología, fue natural que al retorno al Uruguay (1956) iniciara una doble carrera, pediátrica y zoológica.

### El pediatra

Ejerció su profesión con un raro, más bien excepcional uso del sentido común. Proclive a los juicios rotundos podía sentenciar ¡Prevenir la anemia del lactante con gotas de hierro! ¡No, darle morcillas! Frente al desborde tecnológico, abrumador, creó un síndrome: “Le-pedí-Lo-pasé”, es decir le pedí estudios de todo tipo y lo pasé para que otro médico se hiciera cargo del problema. Ejemplificaba así la displicencia, falta de compromiso con el paciente y fatuidad médica. Al punto de afirmar “en la medicina hoy hay mucho lumpen, muchos médicos que no son médicos sino cualquier cosa”. Su ayudante, Sandra Burges en comunicación personal nos recordó el origen de esa expresión: “la tomó de un médico que visitó el Departamento de Historia en busca de bibliografía; cuando se retiró, comentó sorprendido ¡qué te parece, dijo que hay colegas lumpen!. Le gustó la expresión, tal vez ejemplificadora de un intelecto paupérrimo y la volcó al reportaje. Creo que sentía realmente la existencia de mucha pobreza en la profesión. Juicios como éste no le granjearon por supuesto simpatía, más no erosionaron la admiración que de todas formas despertó.

En medicina, desde practicante interno, concursó

todos los grados docentes en pediatría. Asistente de Clínica Pediátrica, ex-jefe de Clínica grado II, 1957; Profesor Adjunto grado III, 1964; Profesor Agregado grado IV, 1971. Su especialidad fue la neonatología, pero fue un pediatra integral. Llegó tardíamente a ser profesor director grado V de Clínica Pediátrica de la Facultad de Medicina de Montevideo (1985). Fue por años pediatra del hoy desaparecido Hospital Pedro Visca, donde ejercía quien consideró su maestro, el profesor José María Portillo (Burdeos, Francia 1911 - Montevideo 2012), a través del cual continuó la escuela pediátrica iniciada por Luis Morquio (Montevideo, 1867-1935). El Hospital de niños “Dr. Pedro Visca” (Arq. Juan Tosi) se fundó en 1922 en la órbita de la Asistencia Pública Nacional, sobre la antigua “Enfermería Larrañaga” para los huérfanos y expósitos del Asilo. Funcionó como hospital de niños hasta 1983 cuando se procedió al cierre y traslado de todos sus servicios al Hospital Pereira Rossell. El profesor Portillo hizo su historia y el profesor Mañé trató infructuosamente de salvaguardar el edificio como patrimonio de la historia de la medicina nacional.

En el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, ya Profesor Agregado (1971) se hizo cargo de la neonatología de la Clínica Ginecológica “B” del profesor Juan José Crottogini (Fray Bentos, Uruguay 1908 - Montevideo, 1996), creando allí un verdadero Servicio Neonatológico de alta docencia que dirigió hasta ser nombrado Profesor Director grado V de Clínica Pediátrica (1985). Fue Director médico pediatra de la Dirección General de la Seguridad Social del Banco de Previsión Social (1973) y del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (figura 2).

Ejerció en Uruguay la genética clínica con la genetista de la Facultad de Humanidades y Ciencias Reneé Kolski (1934-2015), quien se desempeñaba en el Laboratorio de Genética liderado por el profesor Ing. Constancio Lázaro. Fue Mañé uno de los pediatras pioneros que contribuyó a desterrar el concepto de “enfermedad rara” a la pa-



tología de raíz genética y citogenética, como lo advirtió en el prólogo al primer volumen de Acta Genética et Teratológica, del cual fue editor, publicación comenzada en 1991 y lamentablemente no continuada.

Profesor Emérito de la Facultad de Medicina (1990) y Académico de la Academia Nacional de Medicina (1998).

Hasta el año 2009 reconocía la autoría de 350 trabajos de temas científicos y 20 libros, cuya serie histórica inició con Pedro Visca. Fundador de la Clínica Médica en el Uruguay. Inseguro de completar lo que sería luego la saga historiográfica nacional, en el Pedro Visca plasmó toda la historia médica nacional de la segunda mitad del siglo XIX y comienzos del siglo XX. Es en mi criterio, el mejor de sus libros. Seguramente a su muerte, el número de contribuciones editadas se hubo incrementado considerablemente. No se ha estudiado aún la totalidad de su bibliografía en libros, artículos de revista, entrevistas e inéditos, aunque puede consultarse en el sitio web de la Universidad de la República.



Figura 2. En su estudio (Arch. Sind. Méd. Uruguay).

### El zoólogo

Fue profesor titular del Laboratorio de Zoología Invertebrados (1966 a 1985) que funcionó en la primera sede de la Facultad de Humanidades y Ciencias (FHC) de Montevideo, en el segundo piso del ex Hotel Nacional (Ing. Arq. Juan Tosi, 1888), imponente edificio de la calle Cerrito 731, hoy en estado ruinoso.

La FHC se había creado por la ley 10.658 del 9 de octubre de 1945 dentro de la Universidad de la República, como una Facultad a la que se le atribuyó como finalidad esencial «la enseñanza superior no profesional e investigación en filosofía, letras, historia y ciencias». En 1990, las ciencias naturales y exactas pasaron a la Facultad de Ciencias.

En aquel edificio de la calle Cerrito ya deteriorado se instaló la FHC en 1947 hasta la evacuación por riesgo de derrumbe en 1976. Ocupó las aulas que abandonó la Facultad de Arquitectura que se trasladó a sus nuevas dependencias, y convivió todavía por algún tiempo con la de Ingeniería. Comenzó sus cursos de licenciatura en 1948, entre ellos los de Ciencias Biológicas. La Cátedra de Biología General y Experimental fue regentada por el Prof. Rodolfo Tálce (1899-1999), quien comenzó sus clases en el Instituto de Higiene, donde era el Profesor de la Cátedra de Historia Natural Médica y Parasitología. Su lección inaugural -precedida por la presentación del Prof. Clemente Estable- fue publicada en el N° 1 de la Revista de la FHC. A lo largo de la década de los 50s y mediante nuevos recursos presupuestales se instalaron nuevos centros de investigación biológica, como el Laboratorio de Zoología Invertebrados. Ese laboratorio (pomposamente llamado Cátedra) fue dirigido por el maestro en zoología de Mañé, el médico Ergasto H. Cordero (1890-1951). A su muerte y por concurso, accedió Luis Pedro Barattini (1903-1965) que la desempeñó también hasta su fallecimiento. Fue entonces reemplazado por Mañé Garzón. Éste orientó su línea de investigación a la parasitología, bioquímica y endocrinología comparadas. Con su discípulo, Raúl Montero describió un nuevo invertebrado del filo *Mesoneurophora* que alegremente llamaban “el bicho”. Desconocemos porqué abandonó la cátedra en 1985.

Tuvo actividad en el Museo de Historia Natural de Montevideo. Fue Subdirector y Jefe de la Sección

Zoología e integró la Comisión de Amigos del Museo con otros distinguidos naturalistas (figura 3). Su pasaje por el Museo le deparará un trago amargo. Varios médicos ocuparon la dirección del Museo a partir de José Arechavaleta, que lo fue entre 1890 y 1912, año de su fallecimiento. La serie la inició Garibaldi J. Devincenzi (1912 a 1942), médico que dedicó todos sus esfuerzos al inventario de los vertebrados en Uruguay, y fue cirujano en el Hospital Maciel, integrante del primer cuarteto de guardia de cirugía de urgencia, grupo pionero al cual Mañé dedicó un libro, *El cuarteto de urgencia. Historia de la cirugía de urgencia en el Uruguay 1902-1952*.

Le siguió Ergasto Héctor Cordero (1942 a 1951 por fallecimiento), médico impulsor de los estudios sobre invertebrados -especialidad que cultivó Mañé- y a quien recordó un año después de su muerte en la revista argentina *Ciencia e Investigación* y con una extensa nota necrológica en un número especial de las *Comunicaciones Zoológicas del MHNM*. Ambos trabajos lo fueron en coautoría con Grunwaldt Ramasso. Ergasto Cordero fue el iniciador de la importante serie *Comunicaciones Botánicas y Comunicaciones Zoológicas del Museo de Historia Natural de Montevideo* donde Mañé publicó varios trabajos.

Carlos Ma. Diego Legrand (1901-1982) fue director entre 1951 a 1970; no era médico sino un estudioso de la botánica (Jefe de la Sección respectiva) que alcanzó fama internacional. Durante su jefatura Mañé fue nombrado Subdirector (1952-1970). En 1970 fue designado Director Miguel A. Klappenbach (entre 1970 a 1984 por jubilación), zoólogo especializado en moluscos y anfibios. Ante su nombramiento Mañé se retiró frustrada su aspiración al cargo. Klappenbach (1920-2000) fue además designado Decano durante la intervención de la FHC entre 1974 y 1984.

El Dr. Héctor Osorio (1928-2016) médico y botánico, siguió a Klappenbach entre 1985 y 1997. Mañé fue cofundador de la Sociedad de Zoología, surgida en el ámbito del Departamento de

Zoología Vertebrados de la FHC y del Museo de Historia Natural de Montevideo. La reunión inaugural en julio de 1961 en la FHC dio lugar a la elección de autoridades en noviembre, resultando electos el Prof. Raúl Vaz-Ferreira (1918-2006) como presidente y Fernando Mañé Garzón como vice. Tuvo una publicación científica, el *Boletín*. En 1974 se interrumpieron las actividades hasta el 25 de junio de 1981 en que se constituyó la Sociedad Zoológica del Uruguay (segunda época). Publicó en nuestro país investigaciones zoológicas en las *Comunicaciones Zoológicas del Museo de Historia Natural*, en el *Boletín de la Sociedad de Zoología*, en la *Revista de la Sociedad Uruguaya de Entomología*, y en la *Revista de Biología del Uruguay* editada por la Universidad de la República-FHC.

Con el abandono del Museo de Historia Natural en 1970 y del Laboratorio de Zoología Invertebrados de la FHC en 1985, Fernando Mañé Garzón finalizó su larga docencia en zoología. Estaría desde entonces dedicado por entero a su profesión médica y a la historia de la medicina.



**Figura 3.** Amigos Museo Hist. Nat. 1952, sentado extrema derecha (Arch. Alvaro Mones).

### **El historiador. La Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina**

Aunque no fue su fundador integró el grupo inicial de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina (SUHM). Ésta se fundó en Montevideo el 8 de setiembre de 1970 a instancias de los Dres.



Fernando Herrera Ramos (1902-1991) y Ruben Gorlero Bacigalupi (1915-1989).

El primer Curso Libre de Historia de la Medicina de 1986 se organizó por la SUHM con el patrocinio de la Facultad de Medicina, que hubo aprobado la participación de la Sociedad el 17 de diciembre de 1985. Fue destinado a estudiantes, graduados e "interesados". Ese año se había reiniciado la vida institucional de la República y cesado la intervención de la Facultad. El auditorio fue el Anfiteatro Maggiolo del Departamento de Fisiología.

Ese curso ocupó dos semestres. El primero, "Medicina no nacional", se extendió de mayo a julio según el Programa que se difundió en una humilde hoja suelta mimeografiada. La clase inaugural la dictó el Prof. Em. Dr. Washington Buño (Montevideo, 1908-1990) y el Dr. Mañé se encargó de "La medicina en el siglo XIX" y dirigió el Coloquio "La medicina latinoamericana en el siglo XIX". El segundo semestre, "Medicina nacional" transcurrió entre agosto y noviembre, con 15 capítulos. Los disertantes fueron todos miembros de la SUHM.

El Dr. Mañé fue varias veces electo presidente de la SUHM y como tal comenzó la publicación de su revista (Sesiones) con su ayudante de clase Br. Juan Ignacio Gil (continuado luego por la Br. Sandra Burgues), revista que constituye la principal fuente editada de la investigación histórico médica en el Uruguay. El primer volumen, de factura artesanal fue editado en 1986 con las comunicaciones rescatadas de los años 1970 a 1979. Como nota original y propia de Mañé, lleva un índice alfabético de nombres que ocupa seis páginas. Hoy esa revista supera los 30 volúmenes.

A la muerte del Prof. Em. Dr. Washington Buño en 1990, el Dr. Mañé se convirtió en el alma de la SUHM. La organización de las sesiones académicas por él diseñada casi treinta años atrás, se mantiene en la actualidad.

Al cumplirse los 40 años de fundada la Sociedad (diciembre de 2010) el Dr. Mañé y el que escribe esta reseña fueron designados Miembros de Ho-

nor al ser los dos iniciadores aún vivos de aquel grupo pionero (figura 4).

La presencia de Mañé fue ritual en todas las sesiones del primer martes de cada mes entre marzo y diciembre. Dejó de concurrir cuando físicamente estaba ya muy discapacitado.



Figura 4. Con el autor, Miembros de Honor SUHM, 7 de diciembre de 2010 (Arch. Sandra Burgues).

### **La Sección (Departamento) de Historia de la Medicina. Facultad de Medicina**

La docencia en historia de la medicina se inició oficialmente y en forma continuada en 1988. En ese año se dictó el Primer Curso Libre organizado ahora por la Facultad, ya a cargo del Prof. Dr. Fernando Mañé Garzón, designado por el Consejo, y no por la SUHM.

Cómo llegó a poseer el modesto y oscuro despacho actual en el subsuelo de la Facultad, un depósito de libros descartados pertenecientes a la biblioteca, es de antología y revela la poca importancia que la Facultad otorgó a esa docencia. Así lo recuerda su ayudante Sandra Burgues que me lo comunica personalmente: "Cuándo el profe-

sor Mañé empezó no tenía siquiera un lugar para trabajar. Después que asistí al Curso de 1988, al siguiente año me invitó a colaborar y continuar a la vez estudiando. Me citó a la biblioteca de la Facultad, al fondo de la Sección Revistas Latinas donde la directora, la licenciada Stella Launy le había cedido un escritorio y un lugarcito en el último salón de esa Sección (figura 5). Allí, una escalera permitía ascender a la torre, repositorio de un tesoro bibliográfico para los adictos a la historia, pues se guardaban antiguas colecciones de revistas y tesis médicas latinas. En esa torre buscaba bibliografía que me recomendaba leer o me pedía le ubicara. Así empezó la lista de publicaciones nacionales que años más tarde cristalizaría en un libro editado por ambos. Todo el año 1989 estuvo trabajando en esas condiciones y en 1990 la licenciada Launy le cedió el local del subsuelo donde actualmente se ubica el Departamento de Historia de la Medicina. Ocupado por estanterías para el material impreso que desbordaba los depósitos de la biblioteca, sin lugar ni para un escritorio, se nos autorizó su acondicionamiento. Trabajamos a todo pulmón el profesor, Juan Ignacio Gil, yo y algunos estudiantes que cursaban la disciplina. Así fue la instalación de la Sección, luego Departamento de Historia de la Medicina de nuestra Facultad”.



**Figura 5.** En el Dpto. de Historia, Facultad de Medicina (Arch. Sandra Burges).

Doy fe de lo que nos relataba la Dra. Burgues, pues antes de la instalación de Mañé, conocí ese depósito (que esa es la verdadera definición) donde el material impreso, que ya no cabía en estanterías se acumulaba en el piso formando una pirámide. Previendo su cruel destino, la destrucción o la dispersión, rescaté allí un libro que me llamó la atención: su lomo, en cuero, decía “La Estrella del Sur – Dr. Eduardo Blanco Acevedo”. Era la edición facsimilar por el Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay del primer periódico que circuló en nuestro territorio, el bilingüe “The Southern Star-La Estrella del Sur” publicado por el ocupante británico en 1807. Había pertenecido encuadernado a la biblioteca del doctor Eduardo Blanco Acevedo, miembro de aquel Instituto. Pues bien, allí se instaló la Sección Historia de la Medicina hasta el presente. Fue secundado por ayudantes de clase (llamado a méritos, interinos) financiados con rubros extrapresupuestales. El primero fue el Br. Juan Ignacio Gil Solares. La segunda, la Br. Sandra Burgues Roca (luego Asistente). Y actualmente la Br. Mariángela Santurio. Como “Encargado” honorario de la Sección (luego Departamento) de Historia de la Medicina de la Facultad, Mañé Garzón desde 1988 hasta su fallecimiento en 2019 dictó anualmente el Curso de Historia de la Medicina en dos semestres, con el esquema de aquel Curso Libre de la SUHM. Logró establecer la continuidad del curso y superó así el fracaso del Prof. Em. Washington Buño que había gestionado durante su presidencia de la SUHM ante el Consejo de la Facultad el reconocimiento de la enseñanza de la historia de la medicina en forma curricular. Hoy, integra el curriculum de estudios y genera créditos para la graduación. Finalizado el primer año de la Sección, elevó con su ayudante de clase Juan Ignacio Gil, un pormenorizado informe al Consejo de la Facultad que se inicia con estas palabras: “Por primera vez, a partir del mes de abril de 1988, se ha organizado en la Facultad de Medicina una Sección dedicada a la docencia, investigación, asesoramiento, archi-



vo y extensión cultural en Historia de la Medicina”. A éste siguieron sucesivos informes anuales que constituyen una valiosa documentación histórica. Fue Profesor honorario de historia de la medicina en la Facultad de Medicina del Centro Latinoamericano de Economía Humana (CLAEH) en Punta del Este.

### **El bibliófilo y humanista**

Era un buscador y atesorador incansable de bibliografía y documentos. Por su sagacidad, encontró en la biblioteca del ingeniero Lucio Cáceres Behrens un volumen encuadernado que contenía un manuscrito perteneciente a nuestro primer médico académico, Teodoro Miguel Vilardebó (1803-1857, cofundador del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay y aficionado naturalista) donde llevaba cuenta de su estadía en París (primer tercio del siglo XIX) y de su asistencia al primer curso del fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878). Publicó Mañé el manuscrito con un prólogo del profesor de fisiología uruguayo Héctor Mazzella (1917-2015) que contenía un análisis crítico del primer curso experimental dictado por Claudio Bernard al cual hubo asistido Vilardebó. Le siguió la biografía del médico que Mañé publicó en un volumen por separado. Ambas publicaciones constituyen obra histórica de valor internacional.

De igual forma, logró entrar en relación con el director del Instituto de Investigaciones Históricas Emilio Ravignani de la Facultad de Filosofía y Letras de Buenos Aires, Juan José Chiaramonte, quien le facilitó la consulta y ulterior microfilm del Diario de Historia Natural 1808-1824, manuscrito del presbítero uruguayo Dámaso Antonio Larrañaga (Montevideo, 1771-1848) ubicado años antes por el historiador y director del Museo Histórico Nacional Juan Pivel Devoto (1910-1997). Dio noticia preliminar en la revista Cuadernos de Marcha agregando un inédito Diario del presbítero a la Villa de la Florida en 1813. Considerado el más importante de sus escritos, por años perdido, el Diario

de Historia Natural dio lugar recientemente a su edición oficial en Montevideo en dos volúmenes en la Biblioteca Artigas, Colección de Clásicos Uruguayos del Ministerio de Educación y Cultura. Colector de obras torresgarcianas, fue amigo íntimo del hijo del Maestro Torres García, Augusto Torres (1913-1992). Así lo recuerda en su libro Olvidos atraviesa el recuerdo: “Recorrimos muchos caminos juntos desde aquel París de los años 1950, en su taller de la rue Daguerre (aufond’d’un marché), luego de la rue Delambre, Pont du Maine, el boulevard Montparnasse, los paseos a Saint-Germain-en-Laye, casa natal de Claude Debussy, exposición retrospectiva de su padre en el Muséed’Art Moderne [cuyas obras se destruyeron en el incendio del Museo de Arte Moderno de Río de Janeiro, entre ellas los murales del Pabellón Martirené del Hospital Saint Bois de Montevideo, nota de ASL], nuestras esposas Elsa [Andrada] y Elenita [Lezica Vaeza], en nuestro apartamento de la rue Dangeau, las tertulias dialogadas en arte, poesía, la reflexión sobre Velázquez, los pintores más sentidos como Cézanne. Recuerdo siempre sus anécdotas sobre Pablo Picasso en Barcelona, seguido por un séquito de admiradores o snobs, al visitar al escultor González, exposiciones en el QuartierLatin, rue Bonaparte, rue de Saint-Péres, una reprise de Molière en la Place Furstenberg. Pero nada igualaba su mágica admiración por Rembrandt en cuyos cuadros se extasiaba tanto en París, como en Londres, Amsterdam y Nueva York. Augusto hacía vivir el arte, a su influjo éste cobraba una dimensión tan diáfana como ecuménica”. Fue habitué de tertulias en librerías de viejo de Montevideo: Oriente y Occidente de Julio Moses en la calle Cerrito; Librería Anticuaria Americana de Adolfo Linardi, en la calle Juan Carlos Gómez; en Altazor, del Prof. Diego González Gadea en la calle Colonia, casi Magallanes, adonde concurría los sábados en la mañana.

Alternó en esos ambientes saturados del olor al papel envejecido con Juan Pivel Devoto (también en su domicilio de la calle Ellauri), del cual tal vez aprendió a redactar esos valiosos índices ono-

másticos tan infrecuentes en nuestra bibliografía (“toda obra debe tener un índice de nombres”); con Vicente Cicalese, profesor de latín en la Facultad de Humanidades que le infundió la pasión por esa lengua muerta (“todo médico debería saber latín”), con Julio Carlos Martell, Juan Fló y otros. La suya fue una impresionante biblioteca. Parcialmente vendió en remate de la Casa Gomensoro su colección americanista. Recuerdo de ella, la colección completa del periódico del gobierno del Cerrito El Defensor de la Independencia Americana (1844-1851) y un curioso y raro ejemplar de lotería de cartones en cuyo reverso lucían versos del poema de José Hernández Martín Fierro.

### **En el Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay**

El Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay es la corporación académica más antigua del país. Fue fundada para el estudio y la difusión pública de la historia y la geografía en su más amplia acepción por Andrés Lamas y Teodoro Miguel Vilardebó el 25 de mayo de 1843, en plena Guerra Grande. Fernando Mañé perteneció a ese Instituto.

Tengo referencias de un primer período como Miembro del Instituto, pero no estando disponibles las actas no puedo precisar fecha de ingreso ni causa de su renuncia.

Reingresó en el año 2002, aprobado por la Comisión Directiva el 27 de agosto, como Miembro de Número N° 32 ocupando el sillón Teodoro Miguel Vilardebó, el médico cofundador del Instituto. En el año 2003 dictó la conferencia de rigor por su reingreso (22 de julio), Alcides D’Orbigny (1801-1857) en la historia de la ciencia y en particular en la de la América Meridional.

En el tomo XXX de la revista del Instituto, correspondiente al año 2008, publicó una Breve historia de la medicina en el Uruguay, con una extensa bibliografía de 179 referencias. Se trata de un estudio de accesible lectura para todo interesado en la historia de la ciencia nacional.

### **Recuerdo personal del Maestro**

Algo anticuado en su atuendo médico, se calzaba un birrete blanco como acostumbraban los médicos franceses (figura 1).

Era el terror del alumnado. “Viene Mañé! Me presento al segundo llamado!” decían los estudiantes al verlo acercarse a la mesa de examen de Clínica Pediátrica porque sus preguntas eran en general bastante exóticas, sobre temas no habituales de estudio. Recuerdo una: “alcaptonuria”.

Siempre de riguroso traje con chaleco, pañuelo al bolsillo, camisa con corbata (a veces moñita), cuello y puños almidonados con gemelos. En oportunidades un sombrero; nunca bastón (“sólo en Punta del Diablo”, me decía, al recorrer las rocas). Lo necesitó al final de sus días.

No le oí hablar de temas político-partidarios. Pienso que era afín al pensamiento de izquierda, de un socialismo democrático. Pero no extremista (no fue molestado por la intervención de la Facultad). Me sorprendí al leer una entrevista en el año 2012: “La Facultad de Medicina pasó por un período muy bueno, con grandes profesores que permanecieron muchos años. Ese espíritu se mantuvo gracias a un grupo de docentes sin partido político que llamábamos <los libertarios>. Para el ingreso de una persona lo único que valía eran sus méritos. Eso desapareció. Hoy en día gana el comunista. Hoy en día la conducción de la Universidad de la República está en manos de comunistas, pues tienen un poder impresionante”. Creo que si las autoridades universitarias hubieran leído ese reportaje, hubieran pensado dos veces al concederle el título de Profesor Emérito. Llamaba silvestres a las personas iletradas o toscas. No dejaba de asistir a los velatorios de sus conocidos.

Bromista, amante de las anécdotas, era un surtidor de éstas, incluso picantes.

En su humilde despacho del Departamento de Historia de la Medicina, una ruina, se calzaba un



gastado y agujereado saco de lana, y gustaba de hacerse servir un té, colaborando con galletitas (o tortas fritas que le preparaba su mucama de toda la vida, "Lala"). No fumaba y no abusaba del alcohol. Generoso, me regaló autografiados, todos sus libros. Algunos los presenté en la Sociedad de Historia con un comentario, por supuesto... me leí por entero cada uno de ellos.

Asistía a las operaciones de sus enfermos. Reconocía que nunca había visto operar con tanta destreza y limpieza a un cirujano de niños como al Dr. Rodolfo Saccone Erosa (tío carnal de mi esposa). No recuerdo que haya rechazado una invitación a dar conferencias o dictar un curso, así fuera en una Sociedad Científica, o en un Instituto de Enseñanza. Era un docente nato y generoso.

No manejaba máquina de escribir y menos un ordenador. Escribía un manuscrito y el borrador era pasado en limpio por su secretaria (su hija Teodelina). Lo corregía y nueva transcripción. Y así varias veces.

Despachaba cartas en papel membretado a sus colaboradores, con pedidos o noticias sobre hallazgos bibliográficos.

Cuando se sintió desplazado o traicionado, guardó rencor hasta su muerte. Así sucedió con el Museo de Historia Natural de Montevideo, postulante obligado a una frustrada dirección, al cual no volvió a mencionar en su vida.

Murió pacíficamente en su residencia -quinta del barrio Jacinto Vera-, calle Juan Paullier y Bulevar Artigas, obra del arquitecto Walter Pintos Risso.

## Bibliografía

- Mañé Garzón F. Autobiografía. Rev Inst Hist Geogr Urug 2008; XXX:306.
- Soiza Larrosa A. Coronel (H) Dr. Alberto Mañé Algorta. Salud Mil 2016; 35(1):5-8.
- Mañé Garzón F, Pou Ferrari R. Juan B. Morelli en la historia de la medicina uruguaya. Montevideo, 2004. p. 121-134.
- Mañé Garzón F. H.D.: Semblanza y recuerdos de un alumno. Montevideo : UCUDAL, 2005. Prisma 2005; 20:113-122.
- Drets ME. Francisco Alberto Sáez. Primer citogenetista de América Latina. Vida y Obra (1898 - 1976). Montevideo, 2009. 87 p. Disponible en: <https://www.fiba.org.ar/wp-content/uploads/2016/03/libro-sobre-prof-f-saez-2011.pdf> [Consulta 15/06/2019].
- Olveira A. Con Fernando Mañé Garzón. La memoria de un pediatra. Reportaje en suplemento semanal del periódico El País, Montevideo 22 de febrero de 2008. El País Cultural 2008; XIX(955):1-3.
- Arregui M. Fernando Mañé. "En la medicina hay mucho lumpen". Reportaje en El País Digital, Montevideo 7 de octubre de 2012. Disponible en: <http://www.elpais.com.uy/Paginas/ImprimirNota3.asp?i=668185> [Consulta 15/06/2019].
- Portillo JM. Crónicas del Hospital Dr. Pedro Visca. Bol Acad Nac Med Urug 1987; 6:36-51.
- Bertoni B. Renée Kolski Gibensztern (1934-2015). Disponible en: <http://geneticamedicina.blogspot.com/2015/08/renee-kolski-gibensztern-1934-2015.html> [Consulta 12/05/2019].
- Mañé Garzón F. [Ed] Acta Genética et Teratológica 1991; I:110.
- Mañé Garzón F. Pedro Visca. Fundador de la Clínica Médica en el Uruguay. Montevideo : Tall. Gráf. Barreiro, 1983. 2 vols.


- Tálice R. Lección inaugural de la Cátedra de Biología Experimental. *Rev Fac Human Cienc* 1947; 1(1):24-38.
- Uruguay. Ministerio de Educación y Cultura. Museo Nacional de Historia Natural. Biografías. Fernando Mañé Garzón. Disponible en: <https://www.mnhn.gub.uy/innovaportal/v/3770/12/mecweb/m?3colid=3085&breadid=null> [Consulta 15/06/2019].
- Mones A. Apuntes para una historia del Museo Nacional de Historia Natural, Uruguay. Publicación extra 2011; 4:1-30. Disponible en: [https://www.mnhn.gub.uy/innovaportal/file/3717/1/pe4\\_enlinea.pdf](https://www.mnhn.gub.uy/innovaportal/file/3717/1/pe4_enlinea.pdf) [Consulta 20/06/2019].
- Mañé Garzón F. El cuarteto de urgencia. Historia de la cirugía de urgencia en el Uruguay 1902-1952. Montevideo : Ediciones de la Plaza, 2005. 253 p.
- Mañé Garzón F, Grünwaldt Ramasso J. Ergasto H. Cordero (1892sic-1951). *Cienc Investig* 1963, Bs As; 8:188-190.
- Mañé Garzón F. Grünwaldt Ramasso J. Ergasto H. Cordero (1890 sic-1951). Su vida y su obra. *Com Zoo Mus Hist Nat*, Montevideo 1963; IV (66-84):VII-XXIII.
- Mañé Garzón F. La mulita pare nones y siempre de la misma clase (formas y origen de la poliembriónia). *Rev Biol Uruguay* 1977; 5:5-25.
- Primer Curso Libre de Historia de la Medicina (para estudiantes, graduados e interesados). 16 de mayo – 11 de julio de 1986. Programa. Organiza: Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina. Patrocina: Facultad de Medicina. Hoja suelta, mimeo. (arch. del autor).
- Soiza Larrosa A. La Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina en su 40º Aniversario 1970-2010. *Rev Med Urug* 2010; 26:257-266.
- Gil JI, Mañé Garzón F. Sesiones de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina. I (1970-1979), 1986. 169 p.
- Mañé Garzón F, Gil JI. Informe de la labor realizada por la Sección Historia de la Medicina durante el año 1988. Montevideo, 1988. 21 p.
- Mañé Garzón F, Mazzella H. Primer Curso de Fisiología Experimental dictado por Claude Bernard. Apuntes tomados por Teodoro M. Vilardebó. Seguido de Vilardebó 1803-1857, primer médico uruguayo. Montevideo : Academia Nacional de Medicina del Uruguay, 1989. 535 p.
- Mañé Garzón F, Teodoro M. Vilardebó (1803-1857) primer médico uruguayo. Montevideo : Academia Nacional de Medicina del Uruguay, 1989. 360 p.
- Mañé Garzón F. Un manuscrito inédito de Dámaso Antonio Larrañaga. *Cuad Marcha 3ª época* 2000; 161:59-64.
- Mañé Garzón F. Islas A. Viaje de Dámaso Antonio Larrañaga de Toledo a la Villa de Florida. 29 de enero a 6 de febrero de 1813. *Cuad Marcha 3ª época* 2000; 162:25-37.
- Larrañaga DA. Diario de Historia Natural 1808-1814. Montevideo : Ministerio de Educación y Cultura. Biblioteca Artigas de Clásicos Uruguayos 2015; I, XXXII. 745 p.
- Larrañaga DA. Diario de Historia Natural 1813-1824. Montevideo, Ministerio de Educación y Cultura. Biblioteca Artigas de Clásicos Uruguayos 2017; II, XXXIV. 160 p.
- Mañé Garzón F. Guía didáctica. Olvidos atraviesa el recuerdo. Cartas, ensayos, prólogos y semblanzas. Montevideo : Ediciones de la Plaza, 2009. p. 39.
- Mañé Garzón F. Ensayos. Breve historia de la medicina en el Uruguay. Su evolución histórica y científica. *Rev Inst Hist Geogr Urug* 2008; XXX:119-154.
- Mañé Garzón F. José Arechavaleta (1838-1912) creador de la investigación en ciencias naturales en el Uruguay. *Prisma* 2005; 20:179-187.



# Tendencias Clínico-Hospitalarias de Usuarios en Servicios de Salud Mental

## Clinical-Hospital Trends of Users in Mental Health Services

## Tendências Clínico-Hospitalares dos Usuários em Serviços de Saúde Mental

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.2>

María Fernanda Olivera <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0092-0942>

Fabio Prado Pivetta <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-5242-3422>

(a) Servicio de Traumatología Quirúrgica, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Departamento de Salud Mental, Psiquiatría, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

### RESUMEN

El Hospital Central de las Fuerzas Armadas de la República Oriental del Uruguay en su servicio de internación psiquiátrica, asiste a su personal en actividad, retirados y familiares directos. La ausencia de investigaciones propias (datos procesados) del servicio ha sido piedra angular en la realización de este trabajo. Con el propósito de generar una metodología y poder comparar tendencias a nivel regional es que se planteó el objetivo de encontrar similitudes o diferencias con el servicio de psiquiatría de la Clínica Universidad Católica de San Carlos de Apoquindo de Santiago de Chile. Describimos y conocimos las características demográficas, los principales diagnósticos de ingreso, la frecuencia de readmisión y se promedió los días de internación desde la base de datos de las hojas de admisión, sistema informático del Departamento de Estadística y Registros Médicos y el cuaderno de registro de ingresos y egresos del servicio. La información fue procesada en planilla de Microsoft Excel 97-2003 con un total de 192 registros en el período de un año. Las patologías más frecuentes fueron dentro de los grupos de Esquizofrenias y Trastornos Delirantes, Trastornos del Humor (Afectivos); Trastornos de Personalidad con Trastornos del Comportamiento y en cuarto lugar el Trastorno Mental y del Comportamiento debido Consumo de Sustancias. La readmisión se da sobre todo en usuarios con patologías crónicas recurrentes dentro de los sub grupos trastornos delirantes y del humor.

**PALABRAS CLAVE:** Admisión del Paciente; Hospitalización; Readmisión del Paciente; Salud Mental; Trastornos Mentales.

### ABSTRACT

The Central Hospital of the Armed Forces of the Eastern Republic of Uruguay, in its psychiatric internment service, assists its active personnel, retirees and direct relatives. The absence of the service's own investigations (processed data) has been a cornerstone in the performance of this work. In order to generate a methodology and be able to compare trends at a regional level, the objective was to find similarities or differences with the psychiatry service of the Catholic University Clinic of San Carlos de Apoquindo in Santiago de Chile. We described and learned the demographic characteristics, the main admission diagnoses, the frequency of readmission and the average days of hospitalization from the database of

Recibido para evaluación: Mayo 2019

Aceptado para publicación: Setiembre 2019

Correspondencia: Av. 8 de octubre 2995. C.P. 11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 098499948.

E-mail de contacto: [fabioprado\\_24@hotmail.com](mailto:fabioprado_24@hotmail.com)

the admission sheets, the computer system of the Department of Statistics and Medical Records and the logbook of income and expenses of the service. The information was processed in Microsoft Excel spreadsheet 97-2003 with a total of 192 records in the period of one year. The most frequent pathologies were within the groups of Schizophrenia and Delusional Disorders, Humor Disorders (Affective); Personality Disorders with Behavioral Disorders and fourthly Mental Disorders and Behavioral Disorders due to Substance Use. Readmission occurs mainly in users with recurrent chronic pathologies within the subgroups delirious and mood disorders.

**KEY WORDS:** Patient Admission; Hospitalization; Patient Readmission; Mental Health; Mental Disorders.

## RESUMO

O Hospital Central das Forças Armadas da República Oriental do Uruguai, em seu serviço de internação psiquiátrica, atende a seu pessoal ativo, aposentados e parentes diretos. A ausência de investigações próprias do serviço (dados tratados) tem sido uma pedra angular na realização deste trabalho. A fim de gerar uma metodologia e poder comparar tendências em nível regional, o objetivo foi encontrar semelhanças ou diferenças com o serviço de psiquiatria da Clínica da Universidade Católica de San Carlos de Apoquindo em Santiago do Chile. Descrevemos e aprendemos as características demográficas, os principais diagnósticos de internação, a frequência de readmissão e os dias médios de internação a partir do banco de dados das fichas de internação, do sistema informatizado do Departamento de Estatística e Registros Médicos e do diário de receitas e despesas do serviço. A informação foi processada na folha de cálculo Microsoft Excel 97-2003 com um total de 192 registros no período de um ano. As patologias mais frequentes foram dentro dos grupos de Esquizofrenia e Transtornos Delirantes, Transtornos de Humor (Afetivos); Transtornos de Personalidade com Transtornos Comportamentais e, em quarto lugar, Transtornos Mentais e Transtornos Comportamentais devido ao Uso de Substâncias. A readmissão ocorre principalmente em usuários com patologias crônicas recorrentes dentro dos subgrupos de delírios e transtornos de humor.

**PALAVRAS CHAVE:** Admissão do Paciente; Hospitalização; Readmissão do Paciente; Saúde Mental; Transtornos Mentais.

## INTRODUCCIÓN

La salud mental y la comparación entre perfiles de usuarios internados en Psiquiatría, Sala 11, de la División Salud Mental del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.) durante el período diciembre de 2017 a noviembre de 2018 con datos publicados en un centro chileno de similares características, es el análisis que presentaremos. Conocer la caracterización de usuarios internados, describiendo estadísticamente los criterios de internación según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) (1,2),

se agrupa a la población en franjas etarias, sexo, días de hospitalización, readmisión de usuarios para realizar la comparación con otro servicio a nivel regional.

La salud mental se define como un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida y trabajar de forma productiva y fructífera siendo capaz de hacer una contribución a su comunidad. La dimensión positiva de la salud mental se destaca en la definición de salud que figura en la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS): "La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y



social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (3).

La salud mental incluye nuestro bienestar emocional, psicológico y social. Afecta la forma en que pensamos, sentimos y actuamos cuando enfrentamos la vida. También ayuda a determinar cómo manejamos el estrés, nos relacionamos con los demás y tomamos decisiones. Es importante en todas las etapas de la vida, desde la niñez y la adolescencia hasta la adultez. Las enfermedades mentales son afecciones graves que pueden alterar la manera de pensar, del humor y el comportamiento, pueden ser ocasionales o de larga duración, pueden afectar la capacidad de relacionarse con los demás y funcionar cada día. Los problemas mentales son comunes y existen tratamientos disponibles. Las personas con problemas de salud mental pueden mejorar y muchas de ellas se recuperan por completo (3,4). Según Jaén Herrero la OMS habla de enfermedad como “Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible” (4).

La psiquiatría es la especialidad de la medicina que se encarga de la prevención, manejo y tratamiento de las enfermedades mentales en su totalidad. Sus contenidos nos obligan a un ejercicio de alta complejidad y está influenciado por el desarrollo de distintas áreas del conocimiento, desde las neurociencias hasta las ciencias sociales (5). Las enfermedades mentales se encuentran entre las más costosas debido a su alta prevalencia y cronicidad, temprana edad de aparición y discapacidad resultante. Desde los años 80 se han hecho propuestas de sistemas de clasificación que permiten ordenar los conocimientos y guiar la práctica clínica, pero aún hoy resultan muy insatisfactorios como el Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (6-9) y CIE-10 (1,2), debido a un cambio social en la interpretación de la salud donde se da lugar a la psiquiatrización de lo cotidiano, es

decir, considerar patológicas, situaciones vitales como la tristeza, el miedo o el nerviosismo (10). Las Clasificaciones de las enfermedades son el fruto de un conocimiento científico limitado y de un consenso de investigadores y clínicos. La limitación tiene como consecuencia que hayan existido, y existen, clasificaciones hechas con criterios y desde perspectivas muy diferentes, unas veces etiológicas, otras evolutivas, otras psicopatológicas y otras, como el DSM-IV y la CIE-10 sintomáticas. Cada escuela y tradición de la psiquiatría tenía su clasificación o su hecho diferencial, como las psicosis psicógenas de la psiquiatría escandinava, las “bouffées delirantes” de la psiquiatría francesa o la esquizofrenia pseudoneurótica de la norteamericana, el consenso actual lo ha sustituido. Un consenso es un compromiso en aras de una aplicación práctica y de un lenguaje común. Suele ser el mejor de los mundos posibles o, si se quiere, de los mejores mundos, si tomamos en cuenta a la CIE-10 y el DMS-IV (1,2,11).

El Proyecto de Salud Mental en su sigla en inglés MH “Mental Health” constituye una unidad técnica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), dentro del Departamento de Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental en su sigla en inglés (NMH) “Noncommunicable Diseases and Mental Health”, que promueve, coordina e implementa actividades de cooperación técnica dirigidas a fortalecer las capacidades nacionales para desarrollar políticas, planes, programas y servicios, contribuyendo a promover la salud mental, reducir la carga que significan las enfermedades psíquicas, prevenir las discapacidades y desarrollar la rehabilitación. Actualmente la mayoría o casi totalidad de los países de América Latina y el Caribe están recibiendo alguna modalidad de cooperación técnica en salud mental por parte de OPS/OMS, ya sea en proyectos específicos y de manera sistemática o de una forma puntual ante requerimientos concretos de los gobiernos (12). La rehospitalización de pacientes psiquiátricos hace referencia a la necesidad de internar nueva-

mente a un paciente que ya había egresado por la misma causa. Es producto de una descompensación recurrente y, cuando se trata de patología mental crónica, las re hospitalizaciones obedecen a factores socio-demográficos, características clínicas y antecedentes personales. La tasa de rehospitalización permite hacer inferencias sobre la cantidad de individuos que no se reinseran en forma adecuada a la comunidad y es un indicador de la calidad de la atención ambulatoria posterior al egreso. Indudablemente, el paciente sujeto a esta situación entra en un estado cíclico de re-ingresos que traen como consecuencia no poder participar en actividades productivas o mantener un empleo dignamente, factores que son fundamentales para que el individuo tenga un sentido de satisfacción personal (13,14).

En el estudio titulado “Caracterización de las readmisiones precoces en la hospitalización psiquiátrica” que corresponde al servicio de psiquiatría de la Clínica Universidad Católica de San Carlos de Apoquindo ubicada en la zona metropolitana Este de Santiago de Chile donde se estudió y analizó una base de datos de 9 años en la cual tuvo 3.129 admisiones que corresponden a 2.610 pacientes; derivó en que: 86,13% tuvo una sola internación y 13,87% tuvieron 2 o más hospitalizaciones. De estos pacientes readmitidos el 59,4% con readmisión tardía y 40,6% con readmisión temprana. Dentro de los indicadores demográficos el resultado destacó que no se encontraron diferencias entre edad y género, siendo el promedio de edad entre 34,04 y 35,40 entre las diferentes características demográficas por tipos de hospitalización. En relación a los diagnósticos de dicha investigación se observaron más frecuentes los F30-39 (Trastornos del Humor Afectivos), los F10-19 (Trastornos Mentales y del Comportamiento debidos al Consumo de Sustancias Psicotrópicas) y F20-29 (Trastornos Delirantes) (15).

La importancia de describir y categorizar la población de usuarios del servicio de internación psiquiátrica del H.C.FF.AA. podría ser utilizado para moni-

torizar la realidad del servicio en sí mismo y para comparar con tendencias regionales a través de variables establecidas internacionalmente por la OMS.

## OBJETIVOS

Encontrar similitudes y/o diferencias entre las características demográficas y perfiles clínicos-hospitalarios de usuarios internados en el servicio de Salud Mental del H.C.FF. AA. en el período diciembre 2017 a noviembre de 2018 con un servicio similar de Chile.

Describir características demográficas (edad y sexo); conocer los diagnósticos de ingreso, la frecuencia de readmisión (temprana y tardía) y promediar los días de internación. Comparar objetivamente indicadores encontrados en la bibliografía consultada con la realidad a nivel institucional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El procedimiento metodológico es de tipo descriptivo. Fuente de datos: la recolección de información es a través de un registro manuscrito del servicio de internación psiquiátrica del H.C.FF.AA. a partir del momento del ingreso del usuario al servicio y completada al egreso del mismo, detalla: nombre y apellido, diagnóstico de ingreso, edad, sexo, fecha de ingreso, motivo de ingreso (diagnóstico de emergencia) y fecha de egreso. Para el proceso de la información se utilizó sistema informático Microsoft Excel. Se representan los datos, con frecuencia absoluta y relativa. Se realiza la comparación de datos internacionales obtenidos de la búsqueda de información en base de datos en ciencias de la salud. Consideración ética: se cumple con los requerimientos de protección de confidencialidad de los usuarios resguardando la identidad.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio hubo un total de 147 usuarios internados que corresponden a 192 admisiones (figura 1). 93 pacientes (63%) al sexo femenino y 54 (37%) al masculino. El promedio de



edad en años se encuentra en 41,10 (figura 2). Los diagnósticos de ingresos agrupados según CIE-10 se presentan en la figura 3. En el promedio de días de internación existe una diferencia de 5 días, siendo menor el promedio para los usuarios con solo una admisión (8,23 días) y mayor para los readmitidos más de una vez (13 días), no existiendo diferencia entre readmisiones tempranas y tardías (figura 4).

N° de ingresos	Usuarios	Readmisión	Único ingreso	Readmisión temprana	Readmisión tardía
192	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.	F.A.
	147	45	102	20	25
	F.R.	F.R.	F.R.	F.R.	F.R.
	(100%)	(30,6%)	(69,4%)	(44,4%)	(55,6%)

Figura 1. Tipo de hospitalización: Admisión y Re-Admisión.

Edades	Adulto joven	Adulto medio	Adulto mayor	Total general
	18-39 años	40-64 años	65 años	
Total	72	64	11	147

Figura 2. Caracterización demográfica por edades.

## DISCUSIÓN

El perfil de los usuarios y caracterización surgió de una base de datos con un total de 192 ingresos en el sector de internación psiquiátrica. Si bien no se ajusta al mismo período de tiempo estudiado en la investigación citada, se concedió la validez de las comparaciones con la realidad encontrada tanto en la cantidad de pacientes como en la prolongación del período tomado en nuestro servicio. La confiabilidad es legítima por-

que los usuarios fueron ingresados al servicio por profesionales especialistas en psiquiatría desde el departamento de emergencia y tratados médicamente en el servicio por pares de la misma especialidad, los datos recabados en el servicio a su vez son extraídos de la hoja de admisión informática del Departamento de Estadística y Registros Médicos. Las tasas de demanda anual de internación psiquiátrica tuvieron una diferencia aproximada de un 50% con inferioridad (192 usuarios) para nuestro servicio, con 347,6 usuarios para el servicio comparado. En cuanto al perfil demográfico se constató una población de 50% adultos jóvenes y una diferencia mayor en el promedio de edad de 5,22 años en comparación a la clínica relevada; en cambio el sexo femenino es considerablemente mayor y similar en ambos estudios. En relación con los diagnósticos de ingresos agrupados por CIE-10 y de mayor a menor frecuencia fueron predominantes los Trastornos Delirantes, Trastornos del Humor Afectivo seguido por los Trastornos de Personalidad con Trastornos del Comportamiento (I.A.E., Gestos Suicidas, Ideas de Muerte) y los Ingresos por Trastornos del Comportamiento debido al Consumo de Sustancias Psicotrópicas. Los demás motivos de ingresos no llegaron al 7% del total lo que llevó a la concordancia con el resultado del estudio de aquel país ya que no existe en ese estudio motivos de ingresos como por ejemplo el diagnóstico de Retraso Mental, y el Delirium y Demencia (F00-09) es menor al 1% del total.

Grupos diagnósticos	Sin readmisión		Readmisión temprana		Readmisión tardía		Total por diagnóstico	
	F.A.	F.R.	F.A.	F.R.	F.A.	F.R.	F.A.	F.R.
F00-09 Trastornos mentales orgánicos	3	2,94					3	2
F10-19 Trastornos mentales y del comportamiento por consumo de sustancias	22	21,56	2	10			24	16,3
F20-29 Esquizofrenia y trastornos de ideas delirantes	21	20,58	5	25	14	56	40	27,2
F30-39 Trastornos del humor (afectivos)	24	23,52	8	40	6	24	38	25,8
F40-49 Trastorno neurótico	2	1,96					2	1,4
F60-69 Trastorno de personalidad con trastorno del comportamiento	27	26,47	3	15	5	20	35	23,8
F70-79 Retraso mental	3	2,94	2	10			5	3,4
Total	102	100	20	100	25	100	147	100

Figura 3. Porcentaje de distribución por grupos diagnósticos y tipo de readmisión.

Respecto al tipo de hospitalización hubo una concordancia que la gran mayoría en el tiempo estudiado tuvo solo una admisión hospitalaria, se observó la similitud en readmisiones en ambos estudios siendo menor a la mitad readmisiones tempranas, y mayor a la mitad readmisiones tardías del total de pacientes con readmisiones.

Sin readmisión		Readmisión temprana		Readmisión tardía	
F.A.	Media	F.A.	Media	F.A.	Media
102	8,23 d	20	13,66 d	25	13,628 d

Figura 4. Duración de estadía hospitalaria según tipo de hospitalización.

Existe la similitud en el tipo de diagnóstico en pacientes con readmisión temprana siendo mayor los Trastornos del Humor Afectivos seguido de los Trastornos con Ideas Delirantes los más representativos. Estos 2 grupos de diagnósticos también representan la mayoría de aquellos readmitidos tardíamente pero a la inversa y se suma tercero en frecuencia con un quinto del total de readmitidos tardíamente el grupo de diagnóstico Trastorno de Personalidad con Trastornos del Comportamiento. El resultado es que estos grupos de diagnósticos varían entre ellos significativamente dentro de los grupos de readmisiones como también sucede en la clínica comparada a nivel regional.

## CONCLUSIÓN

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo con caracterización de perfil clínico-demográfico de 147 pacientes que ingresaron y fueron tratados médicamente en el servicio de internación psiquiátrica de la División Salud Mental del H.C.F.F.AA. de la República Oriental del Uruguay durante un año.

La tasa anual baja de internación psiquiátrica revela que una gran cantidad de individuos se re-insertan de forma adecuada a la comunidad, indicando que la atención ambulatoria post internación tiene una buena calidad y con ello el sentido de satisfacción personal de estos pacientes. Se estableció que la diferencia de sexo está liga-

da a los porcentajes de la población general y el sexo femenino ingresado y tratado representa a la extensión del derecho generado por el usuario activo y retirado titular.

Los diagnósticos dominantes fueron aquellos en los cuales el tipo de enfermedad tiene características de cronicidad y recidiva propias, como son los grupos de los Trastornos Psicóticos y los Trastornos del Humor Afectivos en sus entidades patológicas Esquizofrenias y Depresión Mayor. Entidades patológicas también relacionadas con la readmisión precoz y tardía. La predominancia del sexo femenino en los reingresos se sostuvo vinculada al número total de usuarios ingresados. Se destaca la importancia de seguir realizando en nuestro quehacer cotidiano profesional la tarea de investigación para poder seguir tendencias a nivel nacional y regional e ir en el trazado de las políticas continentales como la "unidad técnica de la OPS", dentro del Departamento de Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental, promoviendo, coordinando e implementando actividades de cooperación técnica dirigidas a fortalecer las capacidades nacionales para desarrollar políticas, planes, programas y servicios, contribuyendo a promover la salud mental, reduciendo la carga que significan las enfermedades psíquicas, previniendo las discapacidades y desarrollando la rehabilitación.

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



## REFERENCIAS


- (1) Ramos A, Vázquez JL, Herrera S. CIE-10 (I): Introducción, historia y estructura general. *Papeles Méd* 2002; 11(1):24-35.
- (2) World Health Organization. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid : Editorial Médica Panamericana, 2000. p.1-16.
- (3) Organización Mundial de la Salud. Salud Mental un estado de bienestar. [Internet]. [Citado 2019 Mar 09]. 1 pantalla. Disponible en: [https://www.who.int/features/factfiles/mental\\_health/es/](https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/es/)
- (4) Herrero Jaén S. Formalización del concepto de salud a través de la lógica: impacto del lenguaje formal en las ciencias de la salud. *Ene.* [Internet]. 2016 Ago [citado 2019 Abr 29]; 10(2). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2016000200006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2016000200006&lng=es)
- (5) González M, Carreño M. *Psiquiatría De Enlace y Medicina De Enlace, Nuevos Alcances.* *Revista Médica Clínica Las Condes* 2017; 28(6):944-8. doi: 10.1016/j.rmclc.2017.10.012
- (6) Sperry L, Sperry J. *Cognitive Behavior Therapy of DSM 5 Personality Disorders: Assessment, Case Conceptualization, and Treatment.* 3<sup>rd</sup>. edition. New York : Routledge, Taylor & Francis, 2015. 244 p. <https://doi.org/10.4324/9780203764084>
- (7) Sperry L. *Handbook of Diagnosis and Treatment of DSM-5 Personality Disorders Assessment, Case Conceptualization, and Treatment, Third Edition.* New York : Routledge, 2016. 316 p. <https://doi.org/10.4324/9780203763728>
- (8) Lurigio AJ. *DSM-5. Salem Press Encyclopedia of Health* [Internet]. 2018 [Citado 2019 Abr 09]; Disponible en: <http://search.ebscohost.com.proxy.timbo.org.uy:2048/login.aspx?direct=true&db=ers&AN=115297534&lang=es&site=eds-live>
- (9) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th. Edition (DSM-5). Washington, DC, 2013.
- (10) Gutiérrez I, Montero A, Rodríguez E, Fernández A. *Enfermedad psiquiátrica.* *Medicine* 2015; 11(85):5055-63. <https://doi.org/10.1016/j.j.med.2015.08.001>
- (11) Pichot P, coord. *DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Barcelona : Masson, 1995. p.401-456.
- (12) Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. *Salud Mental.* [Internet]. [Citado 2019 Set 03]. 1 pantalla. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=210&Itemid=40242&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=210&Itemid=40242&lang=es)
- (13) Díaz Soto CM, Orozco Moreno AJ, Villán Ramírez NC. Factores asociados con la readmisión de pacientes psiquiátricos en el oriente antioqueño en 2014. *Medicina UPB* 2016; 35(1):17. <https://dx.doi.org/10.18566/medupb.v35n1.a03>
- (14) Sánchez R, Jaramillo LE, Herazo MI. Factores asociados a rehospitalización temprana en psiquiatría. *Biomédica* 2013; 33:276-282.
- (15) Weiss MC, Santander TJ, Aedo CI, Fuentes MX. Caracterización de las readmisiones precoces en la hospitalización psiquiátrica. *Revista chilena de neuro-psiquiatría* [Internet]. 2013 [citado 2019 Mar 9]; 51(4):239-244. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272013000400002>




# Manejo de drogas peligrosas y sus medidas de bioseguridad en el Sistema de Salud de Uruguay

## Management of dangerous drugs and their biosecurity measures in the Uruguayan Health System

## Manejo de drogas perigosas e suas medidas de biossegurança no Sistema de Saúde Uruguaio

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.3>

Elena Oliva  <https://orcid.org/0000-0002-7427-3410>

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

### RESUMEN

**Objetivos:** Identificar las medidas de bioseguridad adoptadas y utilizadas por el equipo de salud y conocer la percepción de riesgos y las dificultades de los mismos en el manejo de las drogas peligrosas en el Sistema de Salud de Uruguay. **Método:** Se realizó un estudio mixto con el personal de salud que maneja las drogas peligrosas en ocho instituciones de salud del área metropolitana de Montevideo, Uruguay. La fase cuantitativa se trató de un estudio observacional, exploratorio de corte transversal y la fase cualitativa utilizó la técnica de grupos focales con análisis de contenido. De 188 profesionales y técnicos de salud de las ocho instituciones de salud involucrados en el manejo de las drogas peligrosas, 145 participaron del estudio, entre ellos, 76 auxiliares de enfermería, 32 licenciados de enfermería, 27 auxiliares de servicio, 8 químicos farmacéuticos y 2 auxiliares de farmacia. Se destaca de los 145 participantes, 71 pertenecían a instituciones públicas y 74 a instituciones privadas. La recolección de los datos cuantitativos fue realizada mediante la técnica de observación estructurada y no participativa. Para conocer la percepción de los riesgos y las dificultades en el manejo de las drogas peligrosas según el personal de salud, se utilizó la técnica del grupo focal. Los datos fueron almacenados y analizados en el programa Microsoft Office Excel 2007. Se realizó un análisis descriptivo con frecuencia relativa y absoluta de las variables. Para los datos cualitativos se realizó análisis temático con base en categorías previamente elaboradas, o de modo inductivo a partir de todas las respuestas producidas en el grupo. **Resultados:** En las ocho instituciones de salud, públicas y privadas, el personal que recibe y almacena las drogas peligrosas es indistinto, licenciadas en enfermería, químicos farmacéuticos, auxiliares de enfermería y/o auxiliares de farmacia, según disponibilidad y no todo el personal que realiza esta tarea usa equipo de protección personal. Durante la preparación de las drogas peligrosas no todas las instituciones cuentan con el equipo de protección personal adecuado, solo el 12,5% de las Instituciones dispone de batas exclusivamente diseñadas para quimioterapia, 62,5% dispone de sobre túnicas impermeables y un 25% de impermeables, comunes y de tela. Ninguna de las ocho instituciones cuenta con guantes de quimioterapia. La preparación de las drogas peligrosas está a cargo en una institución de los químicos farmacéuticos y de las licenciadas en enfermería, en otra de las ocho a cargo de los auxiliares de farmacia y en las seis restantes a cargo de

Recibido para evaluación: Julio 2018

Aceptado para publicación: Mayo 2019

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 2738. C.P.11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 099608549.

E-mail de contacto: eleoli70@gmail.com.uy



las licenciadas en enfermería y/o auxiliares de enfermería. La administración de las drogas peligrosas está a cargo de las licenciadas en enfermería y auxiliares de enfermería en el total de las instituciones participantes del estudio. Los químicos farmacéuticos en su totalidad cumplen con todas las actividades de los diferentes procesos. El proceso de análisis de contenido permitió la generación de tres categorías: 1. Dificultades en el manejo de las drogas peligrosas, 2. Percepción de Riesgos, 3. Logros obtenidos en el Manejo de las Drogas Peligrosas.

Por medio de los relatos se pudo identificar dificultades relacionadas a recursos humanos, materiales y de infraestructura, además de debilidades en el conocimiento, ausencia de protocolos, debilidades en las capacitaciones, la falta de apoyo institucional y ausencia de un marco regulatorio relacionado al manejo de las drogas peligrosas a nivel nacional. El personal que maneja las drogas peligrosas reconoce los riesgos y tiene la conciencia de que siempre están presentes. En los relatos, se verificó que los logros obtenidos caracterizados por la autoformación fueron más bien por esfuerzo personal. En cuanto a los recursos materiales y de infraestructura, el personal ha conquistado negociando con las instituciones a lo largo de los años. **Conclusiones:** A la luz de los objetivos planteados en este estudio, se concluye que no hay cumplimiento de las recomendaciones de los estándares internacionales. La necesidad de Políticas Públicas en el país, con un marco regulatorio que rijan a todas las Instituciones de Salud, posibilitaría un cambio en la situación actual, disminuyendo los posibles riesgos a los que se expone el personal de salud.

**PALABRAS CLAVE:** Bioseguridad; Citostáticos /administración & dosificación; Contención de Riesgos Biológicos = Bioseguridad; Educación en Enfermería /estadística & datos numéricos; Exposición Profesional; Factores Biológicos /efectos de la radiación; Personal de Enfermería.

### ABSTRACT

**Objectives:** To identify the biosecurity measures adopted and used by the health team and to know the perception of risks and the difficulties of the health team in the handling of dangerous drugs in the Uruguayan Health System. **Methods:** A mixed study was conducted with health personnel who handle dangerous drugs in eight health institutions in the metropolitan area of Montevideo, Uruguay. The quantitative phase was an observational, exploratory cross-sectional study and the qualitative phase used the focus group technique with content analysis. Of 188 health professionals and technicians from the eight health institutions involved in the management of dangerous drugs, 145 participated in the study, including 76 nursing assistants, 32 nursing graduates, 27 service assistants, 8 pharmaceutical chemists, and 2 pharmacy assistants. It should be noted that of the 145 participants, 71 belonged to public institutions and 74 to private institutions. Quantitative data collection was carried out using the structured, non-participatory observation technique. The focus group technique was used to determine the perception of risks and difficulties in handling dangerous drugs according to health personnel. The data were stored and analyzed in the Microsoft Office Excel 2007 program. A descriptive analysis was carried out with relative and absolute frequency of the variables. For the qualitative data, thematic analysis was conducted based on previously elaborated categories, or in an inductive way from all the responses produced in the group. **Results:** In the eight health institutions, public and private, the staff that receives and stores dangerous drugs is indistinct, licensed nurses, chemical pharmacists, nursing assistants and/or pharmacy assistants, according to availability, and not all the staff that performs this task uses personal protection equipment. During the preparation of dangerous drugs not all institutions have adequate personal protection equipment, only 12.5% of the institutions have gowns exclusively designed for chemotherapy, 62.5% have waterproof overalls

and 25% have common and cloth waterproof overalls. None of the eight institutions have chemotherapy gloves. The preparation of dangerous drugs is carried out in one institution by pharmaceutical chemists and graduate nurses, in another of the eight by pharmacy assistants and in the remaining six by graduate nurses and/or nursing assistants. The administration of dangerous drugs is carried out by the graduate nurses and nursing assistants in all the institutions participating in the study. The pharmaceutical chemists as a whole comply with all the activities of the different processes. The technique of content analysis allowed the generation of three categories: 1. Difficulties in handling dangerous drugs, 2. Risk Perception, 3. Achievements in the Management of Dangerous Drugs.

Through the stories, difficulties related to human, material and infrastructure resources were identified, as well as weaknesses in knowledge, the absence of protocols, weaknesses in training, the lack of institutional support and the absence of a regulatory framework related to the management of dangerous drugs at the national level. Staff who handle dangerous drugs recognize the risks and are aware that they are always present. The stories verify that the achievements characterized by self-training were more of a personal effort. In terms of material resources and infrastructure, the staff has conquered by negotiating with the institutions over the years. **Conclusions:** In the light of the objectives set out, it can be deduced that there is no compliance with the recommendations of international standards. The need for public policies in the country, with a regulatory framework that governs all health institutions, would make it possible to change the current situation that was observed, reducing the possible risks to which health personnel are exposed.

**KEY WORDS:** Biosecurity; Cytostatic Agents /administration & dosage; Containment of Biohazards; Education, Nursing /statistics & numerical data; Occupational Exposure: Biological Factors /radiation effects; Nursing staff.

## RESUMO

**Objetivos:** Identificar as medidas de biossegurança adoptadas e utilizadas pela equipa de saúde e conhecer a percepção dos riscos e as dificuldades da equipa de saúde na manipulação de drogas perigosas no Sistema de Saúde Uruguaio. **Métodos:** Foi realizado um estudo misto com pessoal de saúde que lida com drogas perigosas em oito instituições de saúde na área metropolitana de Montevideo, Uruguai. A fase quantitativa foi um estudo transversal observacional e exploratório e a fase qualitativa utilizou a técnica de grupo focal com análise de conteúdo. De 188 profissionais e técnicos de saúde das oito instituições de saúde envolvidas na gestão de medicamentos perigosos, 145 participaram no estudo, incluindo 76 assistentes de enfermagem, 32 licenciados em enfermagem, 27 assistentes de serviço, 8 químicos farmacêuticos, e 2 assistentes de farmácia. Dos 145 participantes, 71 pertenciam a instituições públicas e 74 a instituições privadas. A recolha de dados quantitativos foi realizada utilizando a técnica de observação estruturada e não participativa. A técnica do grupo focal foi utilizada para determinar a percepção dos riscos e dificuldades no manuseamento de drogas perigosas de acordo com o pessoal de saúde. Os dados foram armazenados e analisados no programa Microsoft Office Excel 2007. Foi realizada uma análise descritiva com frequência relativa e absoluta das variáveis. Para os dados qualitativos, a análise temática foi realizada com base em categorias previamente elaboradas, ou de forma indutiva a partir de todas as respostas produzidas no grupo. **Resultados:** As oito instituições de saúde, públicas e privadas, o pessoal que recebe e armazena os medicamentos perigosos é indistinto, enfermeiros licenciados, farmacêuticos químicos, assistentes de enfermagem e/ou auxiliares de farmácia, de acordo com a disponibilidade e nem todo o pessoal que executa esta tarefa utiliza equipamento de protecção pessoal.



Durante a preparação de medicamentos perigosos nem todas as instituições possuem equipamento de protecção pessoal adequado, apenas 12,5% das instituições possuem vestidos exclusivamente concebidos para quimioterapia, 62,5% possuem macacões impermeáveis e 25% possuem macacões comuns e de pano impermeável. Nenhuma das oito instituições dispõe de luvas de quimioterapia. A preparação de medicamentos perigosos é efectuada numa instituição por químicos farmacêuticos e enfermeiros graduados, noutra das oito por auxiliares de farmácia e nas seis restantes por enfermeiros graduados e/ou auxiliares de enfermagem. A administração de drogas perigosas é realizada pelos enfermeiros e assistentes de enfermagem diplomados em todas as instituições que participam no estudo. Os químicos farmacêuticos cumprem na sua totalidade todas as actividades dos diferentes processos. A técnica de análise de conteúdo permitiu a geração de três categorias: 1. dificuldades no manuseamento de drogas perigosas, 2. Percepção de Risco, 3. Realizações na Gestão de Drogas Perigosas.

Através das histórias, foram identificadas dificuldades relacionadas com recursos humanos, materiais e infra-estruturais, bem como fraquezas no conhecimento, a ausência de protocolos, fraquezas na formação, a falta de apoio institucional e a ausência de um quadro regulamentar relacionado com a gestão de drogas perigosas a nível nacional. Os funcionários que lidam com drogas perigosas reconhecem os riscos e estão conscientes de que eles estão sempre presentes. As histórias verificam que as realizações caracterizadas pela auto-formação foram mais um esforço pessoal. Em termos de recursos materiais e infra-estruturas, o pessoal conquistou ao longo dos anos, negociando com as instituições. **Conclusões:** luz dos objetivos estabelecidos, pode deduzir-se que não há conformidade com as recomendações das normas internacionais. A necessidade de políticas públicas no país, com um quadro regulamentar que regule todas as instituições de saúde, permitiria alterar a situação actual que foi observada, reduzindo os possíveis riscos a que o pessoal de saúde está exposto.

**PALAVRAS CHAVE:** Biosegurança; Citostáticos /administração & dosagem; Contenção de Riscos Biológicos; Educação em Enfermagem /estatística & dados numéricos; Exposição Ocupacional; Fatores Biológicos /efeitos da radiação; Recursos Humanos de Enfermagem.

## INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de drogas peligrosas, se hace referencia a un amplio grupo de medicamentos con mecanismos de acción muy diversos, pero con la característica común de interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. Esta propiedad permite utilizarlos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como terapia única o en combinación con radioterapia y/o cirugía. La constante evolución de los protocolos, la utilización de nuevas técnicas y la aparición de nuevos medicamentos han permitido incrementar el número de pacientes tratables y las expectativas de éxito. A pesar de ello, no se debe olvidar que se trata de fármacos muy activos, con elevada toxicidad potencial. Su uso

se inicia en 1943 tras la observación de aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza durante la Segunda Guerra Mundial, lo que propicia la utilización de mostaza nitrogenada en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. El aumento en todo el mundo occidental de los casos de cáncer, que son tratados en su gran mayoría con quimioterapia antineoplásica, sumado a la diversificación de usos que han sufrido los agentes citostáticos en estos últimos años y el resultado del avance en los conocimientos médicos, implica que estos medicamentos sean cada vez más usados en terapéutica asistencial. Este hecho conlleva a un incremento paralelo del riesgo para la salud de los trabajadores/as que los manipulan, conocido ya desde los años 70 (1).

En los años 70 se establece la conexión entre varias drogas citotóxicas y el desarrollo de leucemia secundaria en pacientes que habían recibido tratamiento oncológico. Frente a esta evidencia, expertos indican que el riesgo podía extenderse al personal que preparaba las drogas (2).

A los riesgos ya conocidos de irritación de piel y mucosas por aplicación directa, se ha evidenciado la posibilidad de riesgo para la salud en el personal que los manipula, tras exposición crónica y en pequeñas cantidades. La exposición continua y prolongada a pequeñas dosis puede tener efectos mutagénicos, embriotóxicos, teratogénicos y carcinogénicos sobre el personal manipulador (3), además de la presencia de residuos contaminados en las superficies laborales en las farmacias y en las áreas de administración (4).

Un estudio realizado en seis centros oncológicos de los Estados Unidos y Canadá, reportó contaminación en las muestras de 75% de las superficies laborales en las farmacias y 65% en las muestras de las áreas de administración, y refiere que los controles y la práctica en el trabajo no impiden la liberación de drogas peligrosas (5).

En 1999, Burgaz determinó la excreción urinaria de ciclofosfamida y la frecuencia de micro núcleos en linfocitos periféricos y en células exfoliadas del epitelio bucal, de 26 enfermeras que manipulaban citostáticos y 14 controles. Se obtuvo una tasa de excreción del fármaco en el rango de 0,02-9,14mg/24h en el grupo de enfermeras expuestas y valores medios de la frecuencia de micronúcleos en linfocitos periféricos de las enfermeras expuestas y de los controles de 0,61 y 0,28 respectivamente. El valor medio de la frecuencia de micronúcleos de células del epitelio bucal de las enfermeras expuestas fue de 0,16 y para el control de 0,08 (6). Weidner, en el año 2000, realizó un estudio de seguimiento durante cuatro años del daño genético en linfocitos de 10 farmacéuticos y enfermeras que manipulaban antineoplásicos y de un grupo control de 10 individuos no expuestos. Los resultados mostraron superioridad de los valores de

las frecuencias de micro núcleos de los linfocitos en el grupo expuesto respecto al control (7). En un estudio similar, Undeđer estudia la influencia de las características de trabajo y obtiene como resultado una diferencia en el grupo de las enfermeras expuestas a estas drogas, entre las que utilizaban correctamente los medios de protección y las que no la hacían (8).

También ha sido estudiada la relación entre la exposición ocupacional a citostáticos y los riesgos reproductivos que esta entraña. Un estudio conducido por Hemminki, obtuvo correlación estadísticamente significativa entre el nacimiento de niños con malformaciones y la exposición de sus madres a antineoplásicos, en la preparación y administración más de una vez por semana durante el primer trimestre de embarazo con pocos o ningún medio de protección (9). Mientras que Selevan, examinó solo la incidencia de pérdidas fetales y demostró una asociación significativa entre estas y la exposición ocupacional de las madres a antineoplásicos durante el primer trimestre del embarazo (10). Igualmente se ha observado que existe una asociación entre las disfunciones menstruales y el manejo de estas drogas (11).

Existen evidencias que a dosis terapéuticas estas drogas muestran supresión de la función testicular y de la espermatogénesis. Aunque la relación de esta propiedad y la exposición ocupacional no han sido estudiadas, esta complicación potencial debe ser considerada (12,13).

En 1992, Sessink publica nuevos datos relacionados con la exposición de drogas peligrosas. Este fue el primero de los 14 estudios que encontraron residuos de drogas peligrosas en las superficies de trabajo de las farmacias y las áreas de administración de fármacos (14).

La preparación, administración y eliminación de las drogas peligrosas conlleva la exposición de diversos profesionales de la salud, sin embargo, la evidencia refiere que el profesional de enfermería presenta el mayor riesgo de exposición, en particular durante la preparación del fármaco (15-17).



Para prevenir los posibles efectos secundarios de una manipulación inadecuada se debe aplicar una sistemática de trabajo apropiada y adoptar determinadas medidas de actuación frente a cualquier situación en la que estén implicados los medicamentos peligrosos (18).

Diferentes organismos de reconocimiento internacional, encargados de proteger la salud y la seguridad de los trabajadores, han publicado recomendaciones de manipulación de estos fármacos (19-21). En Uruguay no existen políticas públicas relacionadas a modelos de bioseguridad que contemplen normativas y recomendaciones estipuladas para que los trabajadores de la salud cuenten con las precauciones necesarias en el manejo de las drogas peligrosas. En el Sistema de Salud de Uruguay, cada institución tiene políticas de trabajo diferentes.

Es importante trabajar sobre este tema por la magnitud del riesgo al que se exponen todos los trabajadores de salud, no solo los que preparan o administran dichas drogas, sino también los que las trasladan, almacenan, limpian y desechan los residuos.

La exploración de la realidad local del Sistema de Salud de Uruguay en el manejo de las drogas peligrosas, posibilitará el conocimiento de los riesgos a que están expuestos los trabajadores de la salud que preparan, administran, transportan estas drogas, desechan residuos de los mismos y que enfrentan diariamente riesgos para su propia salud. Investigar la realidad del Sistema de Salud de Uruguay y lo que dice respecto al manejo de las drogas peligrosas, en especial a los citostáticos, forjará una línea de base para la propuesta de medidas de bioseguridad basadas en los mejores estándares internacionales, que respondan a la realidad local y generará conocimientos relacionados a la práctica de enfermería que posibilitarán nuevos enfoques de cuidados más seguros a las personas y al propio equipo de salud.

## OBJETIVOS

Conocer la percepción de riesgos y las dificultades, así como medidas de bioseguridad adoptadas y utilizadas por el equipo de salud en el manejo de las drogas peligrosas en el Sistema de Salud de Uruguay.

Caracterizar los recursos humanos, materiales y estructurales involucrados en el manejo de las drogas peligrosas, a partir de los discursos del equipo de salud, la percepción de los riesgos y las dificultades, analizar el manejo de las mismas. Identificar los procesos existentes en el manejo de las drogas peligrosas en cuanto a la recepción, almacenamiento, preparación, administración y desecho de los residuos.

## MARCO TEÓRICO

### Las drogas peligrosas los riesgos y los daños

Las drogas peligrosas son clasificadas de acuerdo a los daños que pueden causar a las personas. Son consideradas genotóxicas cuando provocan un cambio o mutación en el material genético, carcinotóxicas cuando causan cáncer en humanos o animales y, teratogénicas cuando producen malformación fetal. Se ha evidenciado además problemas de fertilidad en hombres y mujeres con exposición laboral a estas drogas. Dentro de estas se encuentran los agentes antineoplásicos o citostáticos, los agentes biológicos, los agentes antivirales y los inmunosupresores (14-22).

El personal del sector salud, y más aún el personal de enfermería que está en contacto directo, ya sea durante la preparación y/o administración, que trabaja con drogas peligrosas o cerca de las mismas, puede quedar expuesto a estos agentes presentes en el aire, las superficies de trabajo, la ropa, el equipo médico y los fluidos corporales (orina, deposiciones, vómitos) entre otros (16,18). Un estudio realizado en 36 hospitales canadienses, encontró contaminación ambiental de las

drogas ciclofosfamida, ifosfamida y metotrexato en los servicios de farmacia y hospitalización de pacientes y concluyó que no existe un límite de exposición a las drogas antineoplásicas (23).

Trabajadores que pueden sufrir exposición laboral incluyen el personal que distribuye o transporta las drogas, que las recibe y almacena, los farmacéuticos, técnicos, enfermeras/os y personal que está en el ambiente. Las fuentes de exposición son variadas; por inhalación de aerosoles y microgotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones, por contacto directo, por la penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas, por vía oral y parenteral. El traslado de las drogas de contenedor a contenedor, el conectar y desconectar las tubuladuras a los sachets, el conectar y desconectar jeringas a las vías, el conectar y desconectar el set de bomba a la vía del paciente y a la manipulación de fluidos corporales de los pacientes, también son acciones con un gran riesgo de exposición (14,22).

Considerando los daños, el personal de salud expuesto a las drogas peligrosas, en especial a los citostáticos, ha reportado eventos agudos como irritación de la piel, dolor de garganta, tos, mareos, dolor de cabeza, reacciones alérgicas, alteraciones en el ciclo menstrual, diarrea, náuseas y vómito, entre otros (4,11).

Respecto a los daños a largo plazo, estudios han demostrado daño hepático en el caso de tres enfermeras de una unidad de oncología que trabajaban administrando medicamentos citotóxicos durante varios años (23), niveles altos de sustancias mutagénicas en muestras de orina, de enfermeras que preparaban y administraban citostáticos, en comparación con enfermeras que no estaban expuestas (14,22) y aumento de interrupciones de embarazos, malformaciones congénitas, bajo peso al nacer e infertilidad (9,10).

En la evidencia científica respecto del manejo de las drogas peligrosas, prevalecen los estudios relacionados a los agentes citostáticos. Asimismo,

se observa en la literatura un predominio de estudios relacionados a los riesgos a que están expuestos los enfermeros, principalmente en la preparación y administración de estos agentes, y relativos al conocimiento y cumplimiento de los estándares de seguridad en el manejo de estas drogas (15-17,22-26).

Un estudio realizado con 165 enfermeras de centros oncológicos americanos, analizó factores que promueven la utilización correcta de las precauciones en el manejo de los citostáticos. Encontró que el conocimiento de la exposición, la autoeficacia para el uso de equipo de protección personal y el riesgo percibido de daño por exposición, eran altos. El uso total de precaución fue baja. Además, el estudio comprobó que menos barreras, mejor clima de seguridad laboral y un menor número de pacientes por día, eran predictores independientes de mayor uso de precaución necesaria (16).

Los profesionales de enfermería reconocen los riesgos al que están expuestos, sin embargo, la literatura es explícita en la no adopción de las normas de manejo adecuado de las drogas por estos profesionales (24,27,28), lo que es incoherente con la percepción expresada por los mismos (27).

### **Bioseguridad**

La bioseguridad esta entendida como un conjunto de normas y procedimientos considerados seguros y adecuados para la manutención de la salud de los trabajadores en la realización de actividades de riesgos. En el contexto de la salud, la bioseguridad está íntimamente relacionada con la seguridad de los cuidados brindados a las personas y a las buenas prácticas. La intersección de las buenas prácticas, de la seguridad del trabajador y de las personas, además de la calidad de la asistencia, depende no solo de los factores relacionados a los procesos y estructuras sino también a los factores sociales y personales (29). La literatura refiere que el gran problema de la bioseguridad no está en las tecnologías disponibles para minimizar los riesgos, sino en los com-



portamientos y en las prácticas cotidianas de los profesionales. La evidencia específicamente relacionada a los comportamientos y percepciones del personal que maneja drogas peligrosas, en especial los citostáticos, es incipiente, sin embargo, estudios demuestran la bioseguridad desde la perspectiva de los profesionales en otras situaciones de riesgo en el contexto de la salud (30,31).

Un estudio brasileño que tuvo por objetivo investigar los saberes y prácticas del equipo de enfermería respecto a la bioseguridad en unidades de cuidados intensivos, demostró el cumplimiento parcial de las normas de bioseguridad de las instituciones y la deficiencia de reconocimiento y debates sobre el tema en el espacio de la educación continua de los profesionales (31). Otro estudio, sobre las creencias de los trabajadores de la salud frente a accidentes con fluidos biológicos, refiere la incorporación de comportamientos preventivos a los riesgos posteriores al accidente, además del escaso investimento de las instituciones de salud en la seguridad de los trabajadores (32).

En España, un estudio con 177 profesionales sanitarios identificó la percepción de riesgo respecto a la gestión de los residuos sanitarios. El nivel medio de percepción de riesgo de los técnicos de enfermería, los enfermeros, los médicos y los técnicos de laboratorio, en una escala de 1 a 5 fue de 3.71, 3.75, 3.83 y 4.03 respectivamente, siendo considerada alta, aunque solo un 44,8% consideró que los residuos sanitarios son tóxicos y peligrosos (33).

En consideración a los citostáticos, los profesionales de enfermería son los que más se exponen a los riesgos durante los cuidados brindados a los pacientes. La literatura es enfática en el sentido de que los enfermeros aunque reconocen los riesgos a los que se exponen, muchos de ellos no siguen las normas establecidas para la realización de un cuidado seguro para sí y para los pacientes (24,27,28,34).

### **Mejores estándares para el manejo de las drogas peligrosas**

La organización The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (18), que a principios de la década de los 80 se interesó por el riesgo ocupacional durante la manipulación de citostáticos, implementó un programa de manipulación segura de agentes quimioterápicos, donde se describía el equipamiento, la protección y las técnicas de trabajo que debían adoptar los trabajadores para evitar la exposición a estos fármacos. Así lo hicieron también otras organizaciones internacionales como: The American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) (19), The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (20) y The Institute for Applied Healthcare Sciences (IFAHS) (21).

Antes de la década de los 80, la práctica habitual de manipulación de citostáticos incluía la utilización de Cabinas de Flujo Laminar Horizontal (CFLH), además de escasa utilización de equipos de protección por parte del personal manipulador, con el consiguiente riesgo de exposición. A partir de 1980 empezaron a aparecer estudios en los que se ponía de manifiesto los peligros potenciales asociados a la preparación y administración de estos medicamentos y la escasa seguridad que ofrecían las prácticas que se estaban utilizando hasta ese momento. Una de las primeras intervenciones que se emprendieron como medida de reducción del riesgo fue el cambio de CFLH por Cabinas de Seguridad Biológica (CSB). A partir de ese momento, diferentes organizaciones profesionales y agencias gubernamentales publicaron una serie de recomendaciones acerca de la manipulación segura de citostáticos (22).

### **Cabinas de Seguridad Biológica**

El área de preparación de citostáticos debe estar ubicada en una zona restringida, de poco acceso, solo para personal autorizado. La centralización de la preparación de estos productos garantiza

una mayor seguridad para el trabajador y el medio ambiente, reduciendo en gran medida el riesgo de exposición. Debe estar dividida en dos zonas, una semilimpia (zona de acceso restringido para el almacenamiento de sueros y material de preparación) y la zona limpia donde se encuentra ubicada la CSB (18-21).

Las normas de trabajo dentro de la Cabina de Seguridad Biológica aseguran una correcta protección. La ASHP y la OSHA recomiendan que la CSB esté en funcionamiento las 24 horas del día los 7 días de la semana. Si esto no fuese posible, tanto al conectarla como al desconectarla debe estar colocada la tapa frontal (18,21). En caso de que se desconecte la CSB, ésta debe estar en funcionamiento como mínimo 20 minutos antes de iniciar la sesión de trabajo, con el fin de permitir el arrastre de las partículas en suspensión. En el interior de la CSB sólo se debe introducir el material imprescindible para preparar un tratamiento, dicho material se debe distribuir de manera que no obstaculice el flujo de aire. También habrá dentro de la CSB un contenedor para desechar agujas. La manipulación de los medicamentos se debe realizar en la parte central de la CSB a una distancia de 20 centímetros o más, del extremo exterior de ella. El material y objetos necesarios para la preparación, deben ser colocados en los laterales de forma que queden alejados de la parte central donde se realiza la manipulación de los fármacos y así evitar alteraciones del flujo. No se deben introducir papeles, cartones u otros materiales que desprendan partículas de polvo en su interior. La entrada y salida de los brazos se debe hacer en dirección paralela a la superficie de trabajo, evitando movimientos bruscos en el interior de la CSB a fin de mantener la integridad del flujo. La superficie de trabajo se cubrirá con una talla estéril, con la cara absorbente hacia arriba y la cara plastificada hacia abajo, con la finalidad de recoger cualquier salpicadura o derrame que se produzca. La talla se cambiará después de cada

sesión de trabajo o cuando se produzca un derrame. El tiempo de trabajo continuado en la CSB no debería superar las dos horas, de forma que, por cada dos horas de trabajo continuado, se debería descansar 15 minutos. Es necesario que una empresa especializada realice controles de mantenimiento de la CSB de manera que se pueda verificar que se cumplen las especificaciones del fabricante (18-21).

### **Normas para una correcta manipulación**

Entre las medidas preventivas que debe adoptar el personal manipulador para protegerse a sí mismo y el ambiente de posibles exposiciones durante la preparación de citostáticos, destacan las siguientes:

- No utilizar maquillaje facial, laca de uñas, laca o gomina en el pelo. Todos estos productos podrían aumentar la exposición al citostático en caso de contaminación.
- No comer ni beber dentro de la unidad de elaboración y manipulación.
- No almacenar comida ni bebida en el área de trabajo.
- No masticar goma de mascar.
- No fumar.
- No llevar relojes, anillos, pulseras u otros objetos que puedan romper los guantes durante la manipulación.

Si se produce un corte de luz o se detecta alguna anomalía en la CSB, colocar inmediatamente la tapa. A continuación, comunicar la incidencia al responsable de la unidad de citostáticos con el fin de tomar las medidas de corrección adecuadas, también se debería llevar un registro de todas las incidencias que se produzcan (18-21).

El uso adecuado de equipos de protección individual (EPI) es una de las mejores formas de prevenir la exposición ocupacional de los trabajadores frente a productos peligrosos. La prevención su-



pone un punto clave en todos los pasos del proceso. La indumentaria necesaria está compuesta por bata, guantes, gorro, mascarilla, gafas y zapatos (18-21).

### **Procesos de limpieza**

Dentro de los procesos de limpieza de la CSB se pueden distinguir dos tipos de mantenimiento, la limpieza diaria de la CSB que se debe realizar antes de iniciar cada sesión de trabajo y al finalizar, y una limpieza más profunda de forma periódica según el protocolo establecido en cada centro. Como mínimo, antes de iniciar el trabajo y al finalizar, se realizará diariamente una desinfección con alcohol de 70°; además, al finalizar la sesión y previo al alcohol se limpiará la superficie de la cabina con una solución de jabón alcalino. Se recomienda el uso de detergente ya que no existe un único método aceptado de descontaminación química para todos los citostáticos. Los limpiadores basados en sales de amonio cuaternario deberían evitarse debido a la posibilidad de creación de vapores en el aire recirculado. Todo el material utilizado en la limpieza se considera residuo citostático y por tanto se debe depositar en los contenedores específicos y homologados para estos fármacos (18-21).

### **Actuación en caso de exposición o derrame**

Es importante disponer de un procedimiento de actuación en caso de exposición o derrame. El personal que trabaja en la unidad debe conocer el procedimiento y tener fácil acceso al material necesario para poder actuar de manera rápida y eficaz. Siempre que se produzca una exposición aguda o derrame, debe comunicarse al farmacéutico responsable y posteriormente al médico de vigilancia de la salud con el fin de que lo tenga en consideración y lo añada al historial médico de la persona afectada. Es importante disponer de un kit de derrame ubicado en las diferentes unidades donde se administren citostáticos, así como

en farmacia. El kit debe ser fácilmente localizable y todo el personal que manipula citostáticos debe estar informado de su ubicación. Antes de proceder a recoger el derrame, si el fármaco ha entrado en contacto con la persona, se debe proceder de acuerdo a las normas de exposición accidental descritas anteriormente (18-21).

### **Eliminación de residuos y tratamiento de excretas**

Los residuos citotóxicos se encuentran dentro de los residuos de riesgo o específicos, que son aquellos que por sus características y grado de contaminación química o biológica requieren un tratamiento específico y diferenciado de los residuos “urbanos” tanto fuera como dentro del centro. Se considera residuo citotóxico tanto los restos de medicamentos citostáticos como todo el material que ha estado en contacto con ellos. Proceden principalmente de restos de medicamentos citotóxicos generados en la preparación y administración; material cortante y/o punzante utilizado en la preparación y administración de éstos, material sanitario de un solo uso que ha estado en contacto con los medicamentos y que contiene trazas de sustancias citotóxicas, material de protección contaminado de los manipuladores, material utilizado para la limpieza de la zona de preparación y para el tratamiento de derrames (18,21). Los residuos citotóxicos requieren la adopción de medidas de prevención en su recogida, almacenamiento, transporte y tratamiento, tanto dentro como fuera del recinto sanitario, dado que pueden generar un riesgo para la salud laboral y pública. La correcta separación en su origen permitirá reducir los riesgos laborales y ambientales ocasionados por una gestión incorrecta y evitar que estos residuos reciban un tratamiento inadecuado fuera del recinto. Las características técnicas requeridas para los contenedores son las siguientes: rigidez, estanqueidad total, opacidad, impermeabilidad y resistencia a la humedad, fácilmente manipulables, con resistencia a la rotura,

asepsia total en su exterior, ausencia total en su exterior de elementos punzantes o cortantes, de un volumen no superior a 60-70 litros, de un solo uso, de materiales que permitan su incineración completa sin que generen emisiones tóxicas por combustión, resistentes a agentes químicos y a materiales perforantes. El transporte de estos residuos dentro de los centros es una operación que se debe realizar atendiendo a criterios de seguridad, inocuidad, asepsia, agilidad y rapidez. En general se recomienda que los contenedores no sean arrastrados, que se asegure el cierre completo y que el sistema de transporte que se utilice tenga un diseño adecuado que impida la caída de los contenedores y que permita ser desinfectado y lavado periódicamente. Los residuos citotóxicos pueden ser eliminados mediante incineración. La incineración se realiza en hornos especiales preparados para tal finalidad que garanticen una temperatura de combustión entre 1.000 °C y 1.200 °C. Las excretas de los pacientes tratados con citostáticos deben ser consideradas material contaminante dado que pueden contener restos del medicamento o de sus metabolitos y, por tanto, deben recibir un tratamiento especial. Las excretas se deben considerar peligrosas al menos 48 horas después de finalizar el tratamiento, aunque este periodo puede ser variable dependiendo del fármaco. El procedimiento idóneo de eliminación debería de ser el mismo que para el resto de los residuos citotóxicos, pero cuando esto no sea posible se deberán diluir con abundante agua y ser eliminados por el desagüe. Siempre será necesario que el personal sanitario adopte medidas de protección en su eliminación (guantes y bata) para evitar la contaminación. Cuando éstas sean utilizadas para la realización de pruebas analíticas, la recogida, almacenamiento y manipulación se deberá realizar con especial protección y deberán estar correctamente identificados (18-21). La ropa de cama que ha estado en contacto con el paciente y sus excretas también ha de ser consi-

derada material contaminado y, por tanto, deberá recibir un tratamiento diferente al convencional. Si el volumen es escaso se recomienda la utilización de material de un solo uso, pero cuando el volumen es importante se recomienda recogerla en bolsas lavables y transportarlas hasta la lavandería, contenidas en otras bolsas impermeables debidamente identificadas. Una vez en la lavandería, será necesario efectuar un prelavado antes de ser sometidas al ciclo de lavado convencional (8).

### **Administración de citostáticos**

Está habitualmente a cargo del personal de enfermería, aunque en determinadas vías de administración pueden ser otros profesionales quienes administren la medicación, como es el caso de la vía oral, cuando se dispensa en el servicio de farmacia o en tratamientos intratecales, que los administra un médico. El personal de enfermería que administra este tipo de tratamientos debe poseer un perfil muy concreto, debe ser experto, tener conocimientos muy amplios sobre los tratamientos con los citostáticos y los diferentes protocolos de administración, sobre los efectos secundarios y su manejo, las diferentes vías de administración y las precauciones en la administración (18-21). Con la aparición de nuevos agentes quimioterápicos, los regímenes terapéuticos han cambiado, pero no dejan de ser tratamientos muy agresivos y con efectos secundarios importantes, que inciden en la calidad de vida de los pacientes, por lo que la educación sanitaria del paciente/familia sobre su enfermedad, los accesos vasculares y el manejo de los efectos secundarios una vez en el domicilio, debe formar parte de la atención que se ofrece al paciente en la fase de administración del tratamiento (8).

Los pacientes pueden recibir los tratamientos quimioterápicos mediante ingreso hospitalario o de manera ambulatoria en los hospitales de día, lo que decide el ingreso es el tipo de protocolo de tratamiento, el estado del paciente u otros criterios (14).



La tendencia en la administración de la quimioterapia es realizar este proceso de forma ambulatoria debido a (8):

- Cambios en los protocolos de tratamiento y los mismos tratamientos.
- La posibilidad de la infusión continua mediante una vía central y la posibilidad de escoger entre diferentes sistemas de administración.
- Cambios en la población que recibe tratamiento: el aumento de la incidencia del cáncer (algunos tipos de cáncer se caracterizan por aparecer en pacientes cada vez más jóvenes), el aumento de la incidencia de cáncer en otro sexo (por ejemplo, el cáncer de pulmón en el sexo femenino), el envejecimiento de la población, etc. Lo que supone un tipo de población muy concreta, pacientes en edad de mantener una actividad laboral y con cargas familiares tanto ascendentes como descendentes por un lado y por el otro, personas de edad avanzada que podrían ser independientes y que precisarán más atención.
- Cambios en la estructura social y familiar.

### **Sistema de Salud de Uruguay**

El Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) está compuesto por un sector público y un sector privado. El principal prestador de servicios públicos es la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), que cuenta con una red de establecimientos de cobertura nacional a las personas de escasos recursos sin cobertura de la seguridad social (35).

Las empresas o entes públicos (energía eléctrica, petróleo, agua, bancos) son parte del sector público de salud, por lo tanto, el cuidado y promoción de la salud de sus funcionarios corresponde al SNIS. En el interior del país, corresponde a las intendencias municipales ofrecer servicios de atención primaria a la población de menores recursos. Las intervenciones de alta complejidad de alto costo se llevan a cabo en los Institutos de

Medicina Altamente Especializada (IMAE) que son hospitales o clínicas especializadas, que pueden ser de origen público o privado. La prestación de servicios privada la dominan las Instituciones de Asistencia Médica Colectiva (IAMC), que son asociaciones de profesionales privadas sin fines de lucro que ofrecen atención integral a 56% de los uruguayos, los beneficiarios de la seguridad social. Estas instituciones también actúan como un seguro voluntario de la población con capacidad de pago. Los principales beneficiarios de SNIS son los trabajadores en relación de dependencia públicos y privados, los hijos de estos últimos menores de 18 años o mayores de esa edad con discapacidad, incluyendo a los del cónyuge o concubino y los jubilados. Son también beneficiarios los trabajadores del sector informal de la economía, los desempleados y los ciudadanos uruguayos que están fuera del mercado de trabajo y sus familias (35).

## **MÉTODO**

### **Tipo de estudio y diseño**

Se realizó un estudio mixto con el personal de salud que maneja las drogas peligrosas en ocho instituciones de salud (cuatro públicas y cuatro privadas) del área metropolitana de Montevideo, Uruguay. La fase cuantitativa se trató de un estudio observacional, exploratorio de corte transversal y la fase cualitativa se trató de un estudio cualitativo descriptivo que utilizó la técnica de grupo focal y análisis de contenido.

El universo estuvo conformado por un total de 188 profesionales y técnicos de salud, entre ellos 40 licenciadas en enfermería, 94 auxiliares de enfermería, 14 químicos farmacéuticos, 2 auxiliares de farmacia y 38 auxiliares de servicio, con experiencia mínima de seis meses en el servicio, relacionados con el manejo de las drogas peligrosas, ya sea en sitios que se preparan las drogas, internación y/u hospitales de día.

El Universo estuvo distribuido de acuerdo a cada

institución de la siguiente forma:

#### **Institución pública I**

- Licenciadas en enfermería: 10 asistenciales y 2 gestoras
- Auxiliares de enfermería: 31
- Auxiliares de servicio: 10
- Químicos farmacéuticos: 0
- Auxiliares de farmacia: 0

#### **Institución pública II**

- Licenciadas en enfermería: 2 asistenciales y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 5
- Auxiliares de servicio: 3
- Químicos farmacéuticos: 2
- Auxiliares de farmacia: 2

#### **Institución pública III**

- Licenciadas en enfermería: 4 asistenciales y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 5
- Auxiliares de servicio: 4
- Químicos farmacéuticos: 2
- Auxiliares de farmacia: 0

#### **Institución pública IV**

- Licenciadas en enfermería: 1 asistencial y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 8
- Auxiliares de servicio: 2
- Químicos farmacéuticos: 1
- Auxiliares de farmacia: 0

#### **Institución privada I**

- Licenciadas en enfermería: 5 asistenciales y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 20
- Auxiliares de servicio: 10
- Químicos farmacéuticos: 2
- Auxiliares de farmacia: 0

#### **Institución privada II**

- Licenciadas en enfermería: 5 asistenciales y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 12
- Auxiliares de servicio: 5
- Químicos farmacéuticos: 2
- Auxiliares de farmacia: 0

#### **Institución privada III**

- Licenciadas en enfermería: 3 asistenciales y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 10
- Auxiliares de servicio: 3
- Químicos farmacéuticos: 1
- Auxiliares de farmacia: 0

#### **Institución privada IV**

- Licenciadas en enfermería: 1 asistencial y 1 gestora
- Auxiliares de enfermería: 3
- Auxiliares de servicio: 1
- Químicos farmacéuticos: 4
- Auxiliares de farmacia: 0

La muestra por conveniencia estuvo conformada por 145 profesionales y técnicos de salud de las 8 instituciones, entre ellos 32 licenciadas en enfermería, 76 auxiliares de enfermería, 8 químicos farmacéuticos, 2 auxiliares de farmacia y 27 auxiliares de servicio.

Para la fase cualitativa se conformó grupos de profesionales y técnicos de salud de las 8 instituciones de salud, según las funciones establecidas en el manejo de las drogas peligrosas.

La selección del número de Instituciones, así como su ubicación se realizó tomando en cuenta que el departamento de Montevideo (capital del país) concentra al 60% de la población nacional. Dentro de las Instituciones que integran el estudio, la Institución pública I atiende población pediátrica y centraliza a todos los niños del país que



son asistidos por el sistema público. Siendo este centro de referencia pediátrico a nivel nacional para las instituciones públicas y privadas. Brindan a todos los niños y adolescentes con cáncer del Uruguay, tratamiento, atención e investigación médica. Los pacientes asistidos en este centro reciben tratamiento de manera gratuita para sus familias. Absolutamente todos los costos son absorbidos por una fundación sin fines de lucro y contando con el fuerte aporte de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE) y con el apoyo invaluable de toda la sociedad.

La Institución pública II es un hospital al servicio de la vida, creado hace más de 100 años, responsable de la atención de todo el personal militar en actividad, retirado y de sus familias, donde el pilar fundamental es mantener al máximo el potencial humano de las Fuerzas Armadas, en buenas condiciones de salud, a través de medidas preventivas y tratamientos médicos. La población asistida es de 152.875 usuarios y abarca a todo el país. Es un hospital general que cuenta con todas las especialidades, entre ellas la oncología.

La Institución pública III corresponde a un hospital universitario, donde la población beneficiaria proviene de ASSE en su mayoría, sistemas grupales de salud, como el de los funcionarios de la Universidad de la República y eventualmente otros que opten por recibir atención en el Hospital Universitario.

La Institución pública IV, es un prestador de servicios públicos dependiente de ASSE. Es un hospital con especialidad oncológica para adultos, es Centro de Referencia del Sistema de Servicios de Salud del Ministerio de Salud Pública a nivel nacional. Brinda servicios en primer y segundo nivel de atención. La población total de ASSE asciende a 1.119.06, incluyendo niños y adultos, en esta población entran los usuarios de la Institución pública I, III y IV.

Respecto a las privadas, se toman cuatro instituciones de la ciudad de Montevideo por ser las más representativas debido al número de usua-

rios que atienden, tanto en cantidad de niños como de adultos. Dichas Instituciones son prestadoras de Servicios de Salud y no solo cubren la ciudad de Montevideo, sino que llegan a todo el país mediante filiales y/o sucursales.

La Institución privada I asiste 283.198 usuarios, la II a 176.073, la III 76.274 y la IV a 63.983, del total de la población del país.

### **Variables del estudio**

**Drogas peligrosas:** grupo de medicamentos con mecanismos de acción muy diversos, pero con la característica común de interrumpir el ciclo celular en alguna de sus fases. Esta propiedad permite utilizarlos en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como terapia única o en combinación con radioterapia y/o cirugía (1).

**Bioseguridad:** entendida como un conjunto de normas y procedimientos considerados seguros y adecuados para la mantención de la salud de los trabajadores en la realización de actividades de riesgos. En el contexto de la salud, la bioseguridad está íntimamente relacionada con la seguridad de los cuidados brindados a las personas y a las buenas prácticas (29).

### **Recursos humanos**

El personal que se encarga del manejo de las drogas peligrosas: licenciadas en enfermería, auxiliares de enfermería, auxiliares de servicio, químico farmacéutico, auxiliar de farmacia.

### **Recursos materiales**

Equipo de protección personal. Está dirigido a evitar un posible contacto o absorción del producto a través de las vías de exposición. Es el uso de:

- Guantes de látex o de otro material que se haya comprobado permeabilidad a las drogas utilizadas. Doble par.
- Bata impermeable con mangas largas y puños elásticos ajustados, cerrada adelante (único uso).

- Tapaboca de protección respiratoria con filtros para “polvos y neblinas” (N95).
- Gorro.
- Zapatones.

### Recursos estructurales

Cabinas de Seguridad Biológica (CSB): Una cabina de flujo laminar, cámara de flujo laminar o campana de flujo laminar es un recinto que emplea un ventilador para forzar el paso de aire a través de un filtro HEPA o ULPA y proporcionar aire limpio a la zona de trabajo libre de partículas de hasta 0.1 micras (figura 1). Este tipo de equipo se fabrica en forma generalmente prismática con una única cara libre (la frontal) que da acceso al interior, donde se localiza la superficie de trabajo, que normalmente permanece limpia y estéril. El área de preparación de citostáticos debe estar ubicada en una zona restringida, de poco acceso, solo para personal autorizado. La centralización de la preparación de estos productos garantiza una mayor seguridad para el trabajador y el medio ambiente, reduciendo en gran medida el riesgo de exposición. Debe estar dividida en dos zonas, una semilimpia (zona de acceso restringido para el almacenamiento de sueros y material de preparación) y la zona limpia donde se encuentra ubicada la CSB.

- El área limpia es el sector donde se realiza la elaboración. Debe contar con una cabina de bioseguridad de F.L. vertical Clase II.
- La antecámara es el sector en que se acondicionan los materiales y medicamentos que ingresan al área de reconstitución y donde el personal se coloca el equipo de protección personal antes de ingresar al área limpia.
- Área administrativa destinada a la recepción de las prescripciones, archivo de documentos y todo lo relativo a registros, puede ser una zona de almacenamiento de sueros, medicamentos, insumos de trabajo.

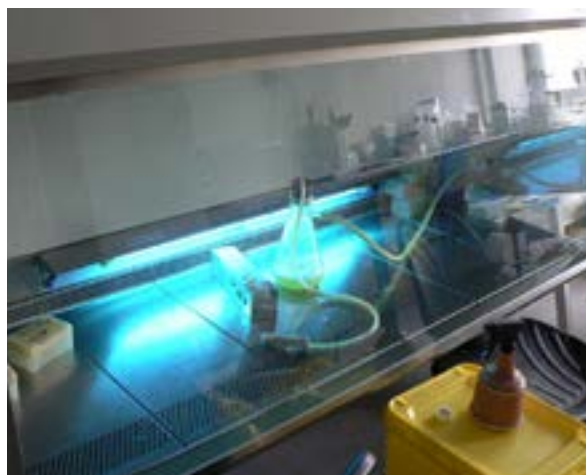


Figura 1. Cabina de Seguridad Biológica.

### Procesos

**Recepción:** las drogas peligrosas deben ser recepcionadas por personal debidamente formado y capacitado, el cual deberá usar el equipo de protección personal adecuado para evitar contaminación. Deberá luego almacenarlas de acuerdo a lo que indica el fabricante.

**Almacenamiento:** las drogas peligrosas siempre deben ser almacenadas separadas de otras drogas. Deben ser colocadas en un área con excelente ventilación y extracción del aire suficiente para diluir aerosoles y partículas contaminadas.

Guardar las drogas en cajones o compartimientos con delanteros altos y de tamaño suficiente para contener todas las drogas.

Los estantes deben tener barandas para la prevención de la caída inadvertida de los cajones de las drogas.

**Preparación:** la preparación de las drogas peligrosas debe ser realizada en una cabina de flujo laminar. El operador deberá usar adecuadamente el equipo protector para tal fin (uso de bata, tapaboca, guantes, gorro y zapatones), y debe tener conocimiento de las drogas, conocer dilución, estabilidad, entre otros. Saber cómo actuar frente a un derrame de citostáticos y tomar las medidas preventivas adecuadas.



**Administración:** durante la administración de drogas peligrosas por vía parenteral el personal de enfermería debe usar equipo protector (guantes, bata, gorro, tapaboca). Tomar todas las medidas preventivas para evitar derrames o cualquier accidente que lo exponga a la contaminación.

**Desecho de los residuos:** los residuos citotóxicos se encuentran dentro de los residuos de riesgo o específicos, que son aquellos que por sus características y grado de contaminación química o biológica requieren un tratamiento específico y diferenciado de los residuos “urbanos” tanto fuera como dentro del centro. Se considera residuo citotóxico tanto los restos de medicamentos citotáticos como todo el material que ha estado en contacto con ellos. Proceden principalmente de restos de medicamentos citotóxicos generados en la preparación y administración; material cortante y/o punzante utilizado en la preparación y administración de éstos, material sanitario de un solo uso que ha estado en contacto con los medicamentos y que contiene trazas de sustancias citotóxicas, material de protección contaminado de los manipuladores, material utilizado para la limpieza de la zona de preparación y para el tratamiento de derrames.

### **Instrumentos para la recolección de los datos**

Un formulario para la caracterización de los recursos humanos, materiales y estructurales y un formulario para la identificación de los procesos en el manejo de las drogas peligrosas en cuanto a la recepción, almacenamiento, preparación, administración y desecho de los residuos según el personal de salud involucrado.

El primer formulario estuvo conformado por: identificación de la Institución de Salud (un ítem); identificación de los recursos humanos (cinco ítems) relacionados a la recepción, almacenamiento, preparación, administración y desechos de drogas peligrosas; identificación de recursos estructurales (cinco ítems), desarrollados de acuerdo a las dife-

rentes etapas de recepción, almacenamiento, preparación, administración y desechos; por último, la identificación de los recursos materiales en las mismas etapas (cuatro ítems).

El segundo formulario estuvo conformado por: identificación de la institución de salud (un ítem) y los datos relacionados a los procesos de recepción, almacenamiento, preparación, administración y desechos de las drogas peligrosas (cinco ítems).

Para la validación del contenido de los formularios, se conformó un comité de jueces constituido por tres profesionales de salud expertos en el tema del manejo de las drogas peligrosas. A los jueces seleccionados se les facilitó la batería de ítems del formulario. Estimaron los ítems pertinentes para caracterizar los recursos humanos, materiales y estructurales e identificar los procesos de recepción, almacenamiento, preparación, administración y desecho de los residuos de las drogas peligrosas, mediante la observación.

Fue realizada una revisión entre el grupo de expertos y la investigadora no siendo necesario la realización de cambios en los instrumentos.

### **Procedimientos para la recolección de los datos**

Los datos fueron recolectados en el periodo comprendido entre mayo y julio de 2016. Para la caracterización de los recursos humanos, materiales y estructurales involucrados en el manejo de las drogas peligrosas de las ocho instituciones, se aplicó el formulario a través de la observación por la propia investigadora.

Para los recursos humanos de las ocho instituciones se observó quién era el responsable en cada una de ellas de recibir y almacenar las drogas, de prepararlas, administrarlas y desecharlas. Se concurrió en los diferentes turnos de trabajo dependiendo de si era área de internación y/o ambulatoria para observar a todos los profesionales y técnicos de salud. Se visitó en más de una oportunidad para poder visualizar las diferentes activida-

des en diferentes horarios ya que estas variaban de acuerdo a la hora del día. En algunas instituciones la reposición del material se hacía por la mañana y en otras por la tarde, y en las instituciones que cuentan con área de internación, ésta se realizaba en cualquiera de los cuatro turnos, por lo que se acudió en la mañana, la tarde, en el vespertino y en la noche, debido a que los turnos en las áreas de internación son de seis horas. En las áreas ambulatorias el horario de funcionamiento es durante el día, existiendo dos turnos.

En cuanto a los recursos materiales se observó el lugar donde almacenaban los materiales limpios y se identificó cada uno de los materiales existentes en la institución, verificando con lo que contaba cada institución para las diferentes actividades. Además, se preguntó a la enfermera gestora si contaban con más material en otro sitio o si necesitaban algo específico, dónde lo podían conseguir. Respecto a la caracterización de la infraestructura se realizó una observación también por parte de la investigadora en todas las instituciones de salud involucradas en el estudio. Se visitó a todas ellas y se identificaron los recursos de infraestructura de las áreas de recepción y almacenamiento, preparación, administración y desechos.

Para la identificación de los procesos en cada fase del manejo de las drogas, se realizó una observación estructurada y no participante a todos los colaboradores del estudio.

Antes del inicio de la recolección de los datos, se realizó una reunión con todos los involucrados del estudio, donde se les explicó los objetivos de la investigación y la forma de recolección de los datos la cual sería mediante la observación. Se les solicitó la participación y consecuente firma de un consentimiento informado. El personal del equipo que no aceptó participar del estudio no fue observado.

El periodo de aplicación fue de dos meses y las visitas se realizaron más de una vez por día dependiendo del horario de funcionamiento del centro. En las áreas de internación se visitó también durante los fines de semana.

Los datos fueron almacenados y analizados en el programa Microsoft Office Excel 2007. Se realizó un análisis descriptivo con frecuencia relativa y absoluta de las variables.

Para conocer la percepción de los riesgos y las dificultades en el manejo de las drogas peligrosas según el personal de salud, se utilizó la técnica del grupo focal. Se optó por los grupos focales por tratarse de una técnica adecuada para estudiar temas relacionados a las representaciones y relaciones de diferentes grupos profesionales y procesos de trabajo (36,37).

Fueron conformados cuatro grupos y para la composición de los mismos se consideró los siguientes criterios de inclusión: que tuvieran el mismo rol establecido en el manejo de las drogas, que pertenecieran al mismo sistema de salud (público/privado) y que representaran a las ocho instituciones de salud:

Grupo I (GF1): cuatro licenciados en enfermería (LE), cuatro auxiliares de enfermería (AE), cuatro auxiliares de servicio (AS) /institución pública.

Grupo II (GF2): tres químicos farmacéuticos (QF), dos auxiliares de farmacia (AF) /institución pública.

Grupo III (GF3): cuatro licenciados en enfermería (LE), cuatro auxiliares de enfermería (AE), cuatro auxiliares de servicio (AS) /institución privada.

Grupo IV (GF4): cinco químicos farmacéuticos (QF) /institución privada.

El reclutamiento de los participantes fue por azar, pues se trataba de un universo homogéneo en cuanto a los roles. La invitación fue por escrito dos semanas antes del encuentro. A cada uno de los participantes se les explicó los objetivos y procedimientos de la investigación y se solicitó la firma del consentimiento informado.

Una semana antes del encuentro se les contactó por teléfono, coordinando para la semana siguiente. El día previo se confirmó la asistencia vía telefónica, confirmando el 100% de los invitados a los grupos focales, encuentros que se realizaron



en días distintos, en la sala de reuniones de una de las instituciones de salud participantes del estudio, que facilitó el lugar.

La investigadora cumplió el rol de moderadora asegurando una direccionalidad en la discusión de los temas con una adecuada flexibilidad, que permitió la aparición de opiniones divergentes enriquecedoras para la discusión. Además, participó un observador que ayudó al moderador en la conducción del grupo, tomó nota de las principales impresiones verbales y no verbales, además de ocuparse con el equipo de grabación.

Para las preguntas se utilizó un guión semi estructurado:

- ¿Cómo ha sido su experiencia en el manejo de las drogas peligrosas?
  - ¿Cuáles han sido las dificultades en su trabajo cotidiano con las drogas peligrosas?
  - En esta experiencia del manejo de las drogas peligrosas, ¿cómo percibe los riesgos?
- Se realizaron dos sesiones con cada grupo hasta que no hubo más informaciones nuevas. Cada sesión duró de 60 a 90 minutos y fueron grabadas.

### **Análisis de los discursos**

Se realizó análisis temático con base en categorías con los siguientes pasos (38):

- Posterior a la transcripción, se realizaron lecturas atentas y cuidadosas hasta aprender el sentido global de los discursos.
- Se inició la codificación abierta con la intención de asignar etiquetas para separar y reordenar los datos.
- Los datos fueron separados en unidades significativas mediante etiquetas.
- Luego estas unidades significativas fueron agrupadas en categorías.

### **Aspectos éticos**

Esta investigación fue regida por los siete Principios de Ezequiel Emanuel (39):

**Valor:** los conocimientos de este estudio generaron una línea de base para la propuesta de medidas de bioseguridad basadas en los mejores estándares internacionales, pero que respondieron a la realidad local de Uruguay. Además, se generaron conocimientos relacionados a la práctica de enfermería que posibilitaron nuevos enfoques de cuidados más seguros.

**Validez Científica:** la investigación tuvo un objetivo científico claro, estuvo diseñada usando principios, métodos y prácticas de efecto seguro aceptados. Tuvo poder suficiente para probar definitivamente los objetivos, un plan de análisis de datos verosímil y pudo llevarse a cabo. La validez como requisito ético incluyó: la adecuada utilización de recursos y evitó la explotación.

**Selección equitativa del sujeto:** la identificación y la selección de los sujetos potenciales que participaron en la investigación fueron equitativos. La selección fue basada en los objetivos y no en las desigualdades sociales. Hubo oportunidad de participación para todos los grupos. Interacción dinámica entre la selección equitativa y la garantía de una razón costo-beneficio apropiada.

**Proporción favorable de riesgo-beneficio:** no hubo riesgos para los participantes. La investigación generó informaciones respecto a las medidas de bioseguridad en el manejo de las drogas peligrosas del sistema de salud de Uruguay.

**Evaluación independiente:** esta investigación fue aprobada y certificada por el Comité de Ética Científico de la Facultad de Enfermería de la Universidad Andrés Bello.

**Consentimiento informado:** la finalidad del consentimiento informado fue asegurar que los individuos participaran en la investigación propuesta solo si ésta era compatible con sus valores, intereses y preferencias. Los requisitos del con-

sentimiento informado incluyeron en proveer la información sobre la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación, una debida comprensión por parte del sujeto de esta información y la toma de una decisión voluntaria.

**Respeto a los sujetos inscritos:** esta investigación respetó a los sujetos desde el principio de la beneficencia y la autonomía. Se propuso al participante retirarse del estudio en cualquier momento, se garantizó la confidencialidad y se ofreció informaciones sobre los riesgos y beneficios.

## RESULTADOS

De un total de 188 profesionales y técnicos de salud de las ocho instituciones de salud involucrados en el manejo de las drogas peligrosas, 145 participaron del estudio, entre ellos, 76 (52,4%) auxiliares de enfermería, 32 (22,1%) licenciados de enfermería, 27 (18,6%) auxiliares de servicio, 8 (5,5%) químicos farmacéuticos y 2 (1,4%) de auxiliares de far-

macia. Cabe destacar que, de los 145 participantes, 71 (49%) pertenecían a las instituciones públicas y 74 (51%) a las instituciones privadas (figura 2). El 100% de las instituciones dispone de un área accesible solo a personal autorizado para la preparación de las drogas peligrosas; y cuenta con refrigerador destinado exclusivamente a las drogas peligrosas. De estos refrigeradores sólo un 25% cuenta con termómetro y el restante (75%) con termómetro y alarma.

Las drogas en un 62,5% son almacenadas en estanterías comunes y un 37,5% en estanterías con barandas; las drogas son preparadas un 12,5% en la farmacia y el 87,5% en áreas con cabina y ante cámara especialmente diseñadas para tal uso.

En cuanto a los requisitos que necesita el local donde se prepara las diferentes drogas, se observó que un 37,5% de las instituciones cumple el 100% de lo requerido. Un 12,5% cumple un 75% de ese requerimiento y el restante cumple el 50% de los requerimientos.

Recursos humanos	Personal recibe		Personal almacena		Personal prepara		Personal administra		Personal desecha	
	N °	%	N °	%	N °	%	N °	%	N °	%
Licenciado en enfermería	0	0	0	0	1	12,5	0	0	0	0
Auxiliar de enfermería	0	0	0	0	4	50	0	0	0	0
Químico farmacéutico	0	0	1	12,5	0	0	0	0	1	12,5
Auxiliar de farmacia	0	0	0	0	1	12,5	0	0	0	0
Auxiliar de servicio	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12,5
Licenciado y auxiliar de enfermería	4	50	3	37,5	2	25	8	100	1	12,5
Químico farmacéutico y auxiliar de farmacia	1	12,5	1	12,5	0	0	0	0	0	0
Licenciado en enfermería, auxiliar de enfermería y químico farmacéutico	2	25	2	25	0	0	0	0	3	37,5
Químico farmacéutico y auxiliar de enfermería	1	12,5	1	12,5	0	0	0	0	1	12,5
Licenciado y auxiliar de enfermería, químico farmacéutico y auxiliar de servicio	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12,5
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

**Figura 2.** Distribución del número y porcentaje de los recursos humanos según el manejo de drogas peligrosas de las 8 instituciones de salud.



El 100% de las instituciones dispone de bolsa roja y descartex para los desechos de residuos y las drogas son administradas en áreas de hospital de día e internación.

El proceso de análisis de contenido permitió la generación de tres categorías:

### 1. Dificultades en el manejo de las drogas peligrosas

Fue posible identificar por medio de los relatos las dificultades relacionadas a recursos humanos, materiales y de infraestructura, además de debilidades en el conocimiento, ausencia de protocolos, debilidades en las capacitaciones, la falta de apoyo institucional y ausencia de un marco regulatorio relacionado al manejo de las drogas peligrosas a nivel nacional. En cuanto a la infraestructura, no todas las instituciones cuentan con un área adecuada para la preparación de las drogas peligrosas. Es posible verificar por los relatos que no es suficiente contar con la cabina de seguridad biológica, sino que es igualmente importante la zona en que se encuentra y las condiciones de esta área. Estar afuera del área de donde se administran las drogas, hace que no se cumplan los horarios estipulados y al tener que trasladar dichas drogas de un edificio a otro las medidas de bioseguridad empleadas no cumplen con los requisitos.

Se explicitan las dificultades relacionadas a la falta de materiales adecuados para las diversas fases del manejo de las drogas peligrosas. También se observa que además de la falta de material adecuado, la falta de entrenamiento del personal agrava esta condición.

No contar con personal adiestrado, formado y con los mínimos conocimientos para desempeñarse en el área es una dificultad latente. El personal se va formando en la misma práctica, con el personal ya existente y con la colaboración del resto del equipo.

Falta de conocimiento y capacitación formal para el personal: el personal es preparado por el equipo que ya está cumpliendo funciones en el área, o

mediante su propia formación, lo que hace que todos trabajen de forma distinta.

El desconocimiento conduce al descuido y por lo tanto a la exposición de riesgos relacionados a la incorrecta manipulación de estas drogas. Relacionado al desconocimiento, los relatos explicitan la falta de protocolos para el manejo de las drogas. Si estos existieran podrían trabajar con mayor seguridad, evitando riesgos hacia su persona, hacia el resto del equipo de salud y hacia el usuario. Contar con los protocolos ayudaría a todo el equipo de enfermería a cumplir adecuadamente con su trabajo y a tener las medidas de bioseguridad ya que a veces no las aplican por desconocimiento. Los protocolos son para que todos trabajen de forma homogénea.

La falta de capacitaciones se relaciona con no contar con personal adiestrado, formado y con los mínimos conocimientos para desempeñarse en el área. Asumen la falta de conocimiento y refieren la necesidad de actividades formativas.

El personal que atiende a estos pacientes a veces no es del área, debido a que se internan pacientes en otros sectores y esto hace deficiente la falta de capacitación, ya que este personal no se dedica exclusivamente a atender pacientes de la especialidad.

Otra dificultad que se verificó en esta categoría fue la falta de apoyo institucional, debido a que no hay nada regulado. Esto hace que las instituciones no apoyen al personal porque no hay una concientización de la importancia del tema. La ausencia de marco regulatorio a nivel nacional; en Uruguay, no existe una legislación para el manejo de las drogas peligrosas, lo que dificulta aún más porque cada institución trabaja según su criterio y conocimiento.

### 2. Percepción de Riesgos

El personal que maneja las drogas peligrosas reconoce los riesgos y tiene la conciencia de que siempre están presentes. Articulan la minimización de ellos con el conocimiento, capacitaciones

y existencia de protocolos. Reconocen que los efectos a largo plazo dificultan la concientización del personal en cuanto al manejo adecuado de estas drogas retomando nuevamente el tema del desconocimiento. Relacionado a la falta de medidas de seguridad en el manejo de las drogas peligrosas, los relatos explicitan que a veces se cuentan con ellas y no las saben usar o no las usan por desconocimiento.

### 3. Logros obtenidos en el manejo de las drogas peligrosas

Los logros caracterizados por la autoformación fueron más bien por esfuerzo personal. En cuanto a recursos materiales y de infraestructura, el personal ha conquistado negociando con las instituciones a lo largo de los años.

## DISCUSIÓN

Los recursos humanos, materiales y estructurales, además de los procesos identificados en este estudio en el manejo de las drogas peligrosas, serán discutidos a la luz de los estándares internacionales (14-22).

En relación a los recursos humanos, en las ocho Instituciones de salud, se pudo observar que las drogas peligrosas eran recibidas y almacenadas por diferentes profesionales. En cuatro instituciones recibían las licenciadas y las auxiliares de enfermería, en una el químico farmacéutico y auxiliar de farmacia, en dos, las licenciadas en enfermería, auxiliar de enfermería y químico farmacéutico y en una el químico farmacéutico y auxiliar de enfermería. Los estándares internacionales recomiendan a los químicos farmacéuticos exclusivamente a cargo de este proceso (18-21). En ninguna de las instituciones de salud los químicos farmacéuticos preparan las drogas peligrosas. Esta función está a cargo del personal de enfermería y de auxiliares de farmacia, siendo los más expuestos, ya que, manipulan las drogas en todas las etapas del proceso. En las ocho Instituciones de Salud, las drogas peligrosas eran ad-

ministradas por las licenciadas en enfermería y/o auxiliares de enfermería, lo que está acorde a los estándares internacionales (14-22).

En el desecho de los residuos de las drogas peligrosas participaba todo el equipo de salud, ya sean licenciadas en enfermería, químicos farmacéuticos, auxiliares de enfermería, auxiliares de farmacia o auxiliares de servicio, en las diferentes etapas del proceso. Esto se observó en las ocho instituciones de Salud y está regido por la normativa existente del Ministerio de Salud Pública de Uruguay, la cual es responsable del proceso de desecho de las Instituciones de Salud (40), lo que hace que esté regulado y acorde a los estándares internacionales (14-22).

Referente a los recursos materiales, el uso adecuado del equipo de protección personal es una de las mejores formas de prevenir la exposición ocupacional de los trabajadores frente a las drogas peligrosas. Por eso la prevención en todos los procesos es un punto fundamental. La indumentaria necesaria está compuesta por bata, guantes, gorro, mascarilla, gafas y zapatones. El uso de estos materiales va acorde a la función que se esté desarrollando. Para la recepción y almacenamiento de dichas drogas el equipo necesario es: guantes, sobre túnica impermeable y tapaboca triple filtro. En tres de las instituciones participantes se observó que usaban sobre túnica impermeable, en las otras cinco usaban la sobre túnica que tenían disponible en el servicio, (impermeable, de tela o reciclada). Los guantes de látex o vinilo son los recomendados por los estándares internacionales y se pudo observar que en las ocho instituciones lo usaban indistintamente, según disponibilidad, no basándose en ningún estándar. En cuanto al uso de mascarillas, la recomendada en este proceso es la de triple filtro y se pudo apreciar en las diferentes instituciones que usaban de triple filtro, N95 o comunes, pero no tenían estipulado el uso de una específica (18-21).

El equipo de protección personal está dirigido a evitar un posible contacto o absorción de las dro-



gas a través de la exposición, por eso la importancia del mismo (14,22).

Para la preparación de las drogas peligrosas, se comprobó que en cinco instituciones usaban batas impermeables, en una impermeable común, en otra impermeable común o de tela según con lo que contaban en el servicio y en solo una se usaba bata de quimioterapia, la cual es la recomendada por los estándares internacionales. En ninguna de las ocho Instituciones se usaban guantes diseñados para quimioterapia como lo recomiendan los estándares internacionales, pero la razón más importante del no uso es que no existen en el mercado nacional. En seis de las instituciones se observó el uso de gafas de protección ocular para evitar posibles contactos con drogas y minimizar la exposición, como es lo recomendado por los estándares internacionales. El uso de zapatones solo se vio en tres instituciones, siendo los mismos recomendados por los estándares internacionales (18-21).

En la preparación de las drogas peligrosas el personal puede quedar expuesto a estos agentes, que están presentes en el aire, en las superficies de trabajo y/o en la ropa entre otras cosas, por tal motivo es fundamental el cumplimiento de los estándares de seguridad relacionados al manejo de estas drogas (15-17,24-26).

La administración de las drogas peligrosas, en las ocho instituciones de salud estaba a cargo el personal de enfermería como recomiendan los estándares internacionales. Para la administración en cuanto al uso del equipo de protección personal, se pudo observar disparidades en las ocho Instituciones, debido a que no hay un protocolo que se lleve a cabo como sugieren los estándares internacionales, esto lleva a que en cada institución se trabaje de diferente forma y no se use el equipo de protección personal recomendado. Con relación al uso de las batas para la administración de las drogas peligrosas, se usaban en dos de las Instituciones las descartables e impermeables. En las seis restantes usaban impermeables, comu-

nes y/o descartables según con lo que contaban en el servicio, no cumpliendo con las recomendaciones de los estándares, sino de acuerdo a la disponibilidad que tenía la institución. Con el uso de guantes para la administración se observó que usaban lo que tenían disponible en el servicio y/o institución, sin embargo, el uso de los mismos fue en el 100 % de los casos, aunque no eran los más recomendados por los estándares internacionales. En una institución usaban para la administración guantes quirúrgicos estériles y en las otras siete usaban quirúrgicos estériles y de látex. En cinco instituciones usaban gafas como recomiendan los estándares y en tres no usaban ningún tipo de protección para la cara. El uso de la protección ocular durante la administración protege de posibles salpicaduras y accidentes. El uso de tapaboca triple filtro que es el que recomiendan los estándares para esta etapa, lo usaban en cinco de las instituciones de salud. En tres usaban el que tenían disponible, que podía ser de triple filtro o común (18-21).

Acerca del uso de zapatones se observó que en solo dos de las Instituciones lo usaban. En las recomendaciones de los estándares internacionales, para la administración no hacen referencia al uso de estos (20).

En referencia a los desechos de los residuos de las drogas peligrosas en todas las instituciones se cumplen con los estándares, para la eliminación de los mismos (18-21).

Esto es debido a que lo rige el Ministerio de Salud Pública de Uruguay (40), para todas las instituciones de salud, sean públicas o privadas.

En cuanto a los recursos estructurales se pudo observar que las ocho instituciones cuentan con área accesible para el manejo de estas drogas exclusivamente, como lo recomiendan las normativas internacionales. El área de preparación de las drogas peligrosas debe estar ubicada en una zona restringida, de poco acceso, solo para personal autorizado. Centralizar la preparación de estas drogas garantiza mayor seguridad para los trabajadores y el medio ambiente (18-21).

Se observó que contaban con refrigerador específico para las drogas peligrosas, pero que solo en seis contaban con termómetro y alarma como lo disponen los estándares internacionales. Pero dos de las instituciones tenían solo termómetro y no contaban con alarma (19,21). Las estanterías que se usaban para almacenar las drogas no todas tenían barandas para evitar caídas, solo tres de ellas contaban con este recurso estructural (14-22).

Todas las instituciones contaban con Cabina de Seguridad Biológica. Las mismas se encontraban ubicadas en área restringida, existiendo dos zonas, una semilimpia (zona de acceso restringido para el almacenamiento de sueros y material de preparación) y una zona limpia donde estaba la cabina de seguridad biológica, acorde a las recomendaciones internacionales (18-21).

Debilidades de los recursos humanos, materiales y de infraestructura para la preparación, administración y eliminación de las drogas peligrosas conllevan a la exposición de diversos profesionales de la salud, pero la evidencia refiere al personal de enfermería como el mayor expuesto, en especial en la etapa de preparación, por eso tanto hincapié en la protección desde todo punto de vista (15,17). Lo anterior nos indica claramente que se debe aplicar un sistema de trabajo apropiado para prevenir posibles efectos secundarios. Diferentes organismos de reconocimiento mundial, encargados de proteger la salud y seguridad de los trabajadores de la salud han publicado recomendaciones internacionales (18-21).

Sin embargo, Uruguay no cuenta con políticas públicas relacionadas a modelos de seguridad que contemplen precauciones que se deban tomar para evitar riesgos. La única normativa que existe vigente en el país es sobre la gestión de los residuos hospitalarios (40).

En relación al proceso de recepción y almacenamiento, preparación, administración, desecho y derrames de drogas peligrosas se realizó una observación estructurada y no participante por la

propia investigadora de las actividades realizadas en dichos procesos. Fueron observados 32 licenciadas en enfermería, 76 auxiliares de enfermería, 8 químicos farmacéuticos, 2 auxiliares de farmacia y 27 auxiliares de servicio.

El 100% de las licenciadas en enfermería en el proceso de recepción y almacenamiento de las drogas peligrosas realizó previamente lavado de manos, lo cual está acorde a las recomendaciones de los estándares internacionales (18-21).

Respecto al uso de sobre túnica, guantes y tapaboca triple filtro para manipular las drogas, guardar las drogas en área específica y desechar el equipo en bolsa roja, además del lavado al finalizar el procedimiento hubo un cumplimiento que fluctuó de 12,5% a 75%, siendo el menor cumplimiento el uso de la sobre túnica y el mayor cumplimiento en el uso de guantes.

Se observó que existe un uso inadecuado o no uso del equipo de protección total. El equipo de protección personal es una de las formas de prevenir la exposición ocupacional de los trabajadores frente a drogas peligrosas. La prevención supone un punto clave en todas las etapas del proceso, si no se cumple en alguna de estas etapas de forma adecuada, la protección no es segura (18-21), lo cual no está acorde a las normativas internacionales y se exponen a estas drogas sin medidas adecuadas de bioseguridad (14,22), con los consiguientes riesgos (9,10).

En relación a las actividades de preparación de las drogas peligrosas el 100% de las licenciadas en enfermería se lavaban las manos, revisaban las prescripciones médicas, reunían el material necesario antes de ir a realizar el procedimiento y preparaban las drogas dentro de la cabina de flujo laminar, lo que está acorde a los estándares internacionales. Además, previene y reduce los riesgos laborales y ambientales ocasionados por gestión inadecuada. En el uso de sobre túnica para quimioterapia, doble par de guantes de vinilo, tapaboca N95, gafas y zapatones, se observó un cumplimiento desde 21,9% hasta 62,5%,



nuevamente no cumpliendo con las recomendaciones de los estándares internacionales (14,22). En cuanto a la administración de drogas peligrosas los estándares internacionales recomiendan el uso del equipo de protección personal en el 100% de los casos, pero se observó que el 34,4% de las licenciadas en enfermería usaban guantes de vinilo, 28,1% sobre túnica impermeable, además del no cumplimiento de la utilización del tapaboca triple filtro, ya que solo lo usaban un 54,4%.

En el proceso de desechos de residuos de las drogas peligrosas las licenciadas en enfermería no cumplen con todos los estándares internacionales. 93,8% usaban guantes de limpieza, 31,25% usaban tapaboca triple filtro y solo un 21,9% usaban sobre túnica impermeable. En el proceso de derrame de drogas peligrosas en las ocho instituciones, existe protocolo de actuación frente a un derrame y está acorde a lo que recomiendan los estándares internacionales, lo que indica un mayor cumplimiento en esta actividad. El personal de enfermería está a cargo, involucrado en todas las etapas del proceso; desde la recepción, almacenamiento, preparación, administración y desechos de residuos, por lo tanto, es el más expuesto, por este motivo debe tener un perfil muy concreto, debe ser experto y tener conocimientos muy amplios sobre la especialidad. Todo el personal que recibe y almacena las drogas peligrosas puede sufrir exposición laboral, si no toma las medidas de protección recomendadas por los estándares internacionales, es decir, que los auxiliares de enfermería no están ajenos a esta realidad (18,21).

96% de los auxiliares de enfermería en el proceso de recepción y almacenamiento de las drogas peligrosas realizó previamente lavado de manos, lo cual se aproxima a lo que recomiendan los estándares internacionales, pero no se logra un cumplimiento absoluto que es lo esperado.

En cuanto al uso de sobre túnica hay un incumplimiento total. Un 72,4% usan guantes y solo un 4% tapaboca triple filtro para manipular las drogas,

guardar las drogas en área específica y desechar el equipo en bolsa roja, además del lavado al finalizar el procedimiento.

Vemos que no se cumple con las recomendaciones de los estándares internacionales, como debería ser, para garantizar mejores medidas de bioseguridad. Si bien nada asegura el 100% de protección, si se cumplen con las recomendaciones se previenen a futuro posibles complicaciones (14-22, 24-26).

En seis instituciones, los auxiliares de enfermería preparan las drogas peligrosas exclusivamente, lo que no está acorde a los estándares (14-22). De los 76 auxiliares de enfermería 56 eran los que preparaban, todos se lavaban las manos antes de comenzar la preparación de las drogas peligrosas, revisaban las prescripciones médicas y reunían el material y las drogas antes de iniciar la tarea, lo cual está acorde a todas las recomendaciones existentes para el manejo de estas drogas (18,21). Solo un 8,9% usaban sobre túnicas específicas para la quimioterapia, en una sola de las ocho instituciones. Los otros auxiliares de enfermería que también preparaban estas drogas usaban la sobre túnica que tenían disponible en la institución, como puede ser impermeable o de tela, no cumpliendo así con las recomendaciones de los estándares (14-22). El 100% preparaban las drogas dentro de una cabina de seguridad biológica, siguiendo las recomendaciones de los estándares internacionales. En cuanto al uso de guantes de vinilo, tapabocas N95, gafas y zapatos se observó no cumplimiento de las recomendaciones de los estándares (18-21).

La bioseguridad esta entendida como un conjunto de normas y procedimientos considerados seguros y adecuados para mantener la salud de los trabajadores (14-21), el no cumplimiento de las normas y procedimientos pone en riesgo la salud de los mismos.

Los auxiliares de enfermería en las ocho instituciones de salud tienen un rol fundamental en el proceso de administración de drogas peligrosas y

se observó que la totalidad se lavaban las manos previa a la administración de las drogas peligrosas. En cuanto al uso del equipo de protección personal se advirtió un cumplimiento parcial de éste por parte de los auxiliares de enfermería, no acorde a las recomendaciones internacionales (14,18-22). Lo mismo fue notado en las actividades referentes al proceso de los desechos de residuos de las drogas peligrosas.

El proceso de derrame de drogas peligrosas, en las ocho instituciones está protocolizado de acuerdo a las recomendaciones de los estándares internacionales para todo el equipo de salud, lo que incluye a las licenciadas en enfermería, auxiliares de enfermería, químicos farmacéuticos, auxiliares de farmacia y auxiliares de servicio, haciendo que se obtengan mejores resultados (14-22).

Al no adoptar las medidas de protección personal, el manipulador no solo se pone en riesgo a sí mismo sino al resto del equipo de salud y al medio ambiente, ya que el peligro de exposición se ve en las diferentes etapas. No existe 100% de seguridad en que tomando todas estas medidas se van a evitar posibles daños a futuro, pero sí se sabe que se pueden minimizar y en muchos casos prevenir. Por esa razón se hace tanto hincapié en llevar a cabo las recomendaciones de los estándares internacionales. Debido a que luego de muchos años se ha podido visualizar los daños que provocan estas drogas en los trabajadores de la salud, tanto en los que operan directamente, como en el resto. Referente a los químicos farmacéuticos se observó que el 100% realizaba las actividades del proceso de recepción y almacenamiento según lo pautado por los estándares internacionales (14,22), cumpliendo de esta forma satisfactoriamente con las recomendaciones.

En el proceso de preparación de las drogas peligrosas fueron observados seis profesionales de un total de ocho. Todos se lavaban las manos, previo al procedimiento, revisaban la prescripción médica previamente, reunían el material y las drogas antes de comenzar la tarea, usaban doble par

de guantes de vinilo, zapatones, tapaboca N95, sobre túnica impermeable y preparaban las drogas dentro de la cabina de seguridad biológica, cumpliendo con todas las recomendaciones internacionales (14,18-21,24,27,28,34).

Los estándares internacionales recomiendan que en el proceso de preparación de las drogas peligrosas los responsables deben ser las licenciadas en enfermería y los químicos farmacéuticos (41). Los hallazgos de este estudio demuestran que en cuanto al cumplimiento de las normas internacionales los químicos farmacéuticos son los profesionales que más las respetan. En Uruguay existe una normativa (42) donde se indica que los químicos farmacéuticos deben estar a cargo de la Dirección Técnica del área de reconstitución de las drogas peligrosas, eso hace que en las instituciones que ya implementaron esto, el químico farmacéutico sea contratado exclusivamente para esa actividad y tengan la formación adecuada.

En cuanto a los auxiliares de farmacia solo una de las instituciones cuenta con dos de estos profesionales. Se observó que en todos los procesos del manejo de las drogas peligrosas cumplían de 50% a 100% con las normas estipuladas para cada proceso.

En relación a los auxiliares de servicio en el proceso de desecho de residuos de drogas peligrosas, se observó que el 100% retiraban las bolsas de los residuos y usaban guantes de limpieza, según lo estipulado y acorde a los estándares internacionales y a las normativas de las Instituciones de Salud del país que se rigen por el Ministerio de Salud Pública de Uruguay. En cuanto al uso de sobre túnica impermeable y de tapaboca triple filtro, el cumplimiento total no fue el sugerido por las recomendaciones de los estándares internacionales. El 100% de ellos almacenaba los residuos adecuadamente y los identificaba según las disposiciones institucionales y nacionales, que están vinculadas a las internacionales (18-21).

En el proceso de derrame de drogas peligrosas los auxiliares de servicio no cumplen con los pro-



protocolos de trabajo para este proceso.

La percepción que tiene el personal de salud sobre los riesgos y dificultades en el manejo de las drogas peligrosas, son variadas debido a la falta de marco regulatorio en el país.

Las dificultades en el manejo de estas drogas están relacionadas a la falta de recursos humanos, en cantidad y preparación, ya que no se cuenta con personal capacitado adecuadamente dificultando el manejo correcto de las drogas y consecuentemente exponiendo al resto del equipo y al medio ambiente a contaminación y por ende a riesgos. Un estudio americano que tuvo como objetivo demostrar el nivel de seguridad de las enfermeras que manejan drogas peligrosas, evidenció que cuanto mayor la formación académica y experiencia laboral en el área, mejores las medidas de bioseguridad que se adoptan. La enfermera que cuenta con formación académica y más años de experiencia en la especialidad se desarrolla en su labor tomando todas las precauciones pertinentes, para poder protegerse, proteger al resto del equipo y al medio ambiente, concluyendo ser fundamental el conocimiento que brinda la formación y la experiencia (43). Otro estudio europeo que se refiere al conocimiento, actitudes y creencias de las enfermeras sobre el manejo de las drogas peligrosas, mostró la importancia de la capacitación para desempeñarse en el área y saber tomar las medidas adecuadas de protección (44).

En el proceso de preparación y administración de las drogas, los hallazgos del presente estudio demostraron que el personal involucrado no cumple con las recomendaciones de los estándares internacionales en cuanto al equipo de protección personal. Los relatos de los participantes concluyen que la falta de conocimiento por parte del personal de enfermería se debe a que no hay enseñanza formal, el personal que ya está en el área es el que capacita al que ingresa a trabajar en la especialidad. Esto hace que todos trabajen de modo diferente porque no hay protocolos que regulen la formación, lo cual es fundamental para poder

cumplir con las recomendaciones internacionales. En el análisis de los discursos, también se verificó la falta de recursos materiales siendo muchos de ellos no recomendados por los estándares internacionales, haciendo que la protección no cumpla su objetivo. En la fase de observación se pudo identificar que una sola institución contaba con túnica para quimioterapia y que en las otras restantes tenían impermeable descartable o de tela, lo que llevaba al personal usar la que había disponible. Los guantes de vinilo y tapabocas N95 tampoco estaban disponibles en todas las instituciones. La evidencia demuestra que preparar las drogas peligrosas en un área accesible con los implementos necesarios para mantener las drogas en condiciones, es fundamental y de importancia para minimizar los riesgos a los que se expone el personal de salud que las manipula (43).

Con los relatos de los participantes se pudo asegurar que las dificultades en el manejo de las drogas peligrosas también se debían a problemas de infraestructura. Todas las instituciones cuentan con cabina de flujo laminar, pero estas no están colocadas en áreas adecuadas, donde haya poco tráfico; las condiciones del lugar no siempre son las recomendadas y no se cuenta con termómetro, alarma en el total de los refrigeradores, lo que no asegura un buen acondicionamiento de ellas. Según el Manual de recomendaciones para la manipulación de agentes citotóxicos – OSHA (18), el área de preparación de citostáticos debe estar ubicada en una zona restringida, de poco acceso, solo personal autorizado. Debe estar dividida en dos zonas, un área semilimpia y un área limpia que es donde se encuentra la cabina. Solo una de las instituciones contaba con estas características. Al no tener en el país políticas de salud relacionadas a esta especialidad se hace difícil que en todas las instituciones se lleven a cabo las recomendaciones de los estándares internacionales (18-21).

Un estudio chileno que evaluó el riesgo de exposición ocupacional a citostáticos en una muestra de instalaciones destinadas a preparación de es-

tas drogas, pertenecientes a la Red Nacional de Prestadores autorizados de Chile, reveló una gran variedad de situaciones en cuanto a la infraestructura para el manejo de las mismas, demostrando que solo un 7% del total de instalaciones evaluadas presentaban un nivel de control aceptable y cercano al óptimo esperado (45).

Los relatos revelan, las debilidades en el conocimiento del personal que trabaja en estas áreas, generan dificultades en los procedimientos; incide también la ausencia de protocolos, la falta de apoyo institucional y la ausencia de un marco regulatorio a nivel nacional. En Uruguay no existe un marco regulatorio, ni legislación para el manejo de las drogas peligrosas, lo que dificulta aún más la situación, ya que cada institución trabaja según su criterio y conocimiento, pues no son regidas por ningún organismo.

En relación a la percepción de los riesgos, el personal los reconoce y tiene conciencia de ellos, pero los atenúan ya que no se ven la mayoría de las veces a corto plazo minimizando la importancia que requieren. No estar capacitados y no contar con protocolos, perciben los riesgos en forma mínima o no los perciben. Sin embargo, reconocen que la capacitación, el conocimiento y el contar con protocolos de trabajo, ayudaría a que todo el personal trabajara a más conciencia.

El estudio "La Importancia de la Educación Permanente en la Prevención de Riesgos Laborales para las Enfermeras que se ocupan de los Fármacos Antineoplásicos" hace hincapié en la importancia de que las instituciones tengan trabajadores capacitados para prestar asistencia de calidad y alcanzar los objetivos deseados. Hace referencia a la necesidad de educación continua y actualización técnico-científica con programas de educación continuos, revisiones constantes y planeamiento dinámico, participativo e interdisciplinario (46).

En cuanto a la falta de las medidas de seguridad en el manejo de las drogas peligrosas, los relatos del personal de salud dejan ver que existe falta de medidas por parte de las instituciones, ya que

no le brindan al personal todo lo necesario para trabajar adecuadamente y contar con todos los recursos necesarios para su protección. Por otra parte, se pudo verificar que en algunos casos sí se cuenta con los recursos, pero el personal no los usa adecuadamente por desconocimiento. En otros casos las instituciones no los proporcionan porque el personal no los solicita al desconocer lo que es útil e imprescindible para trabajar adecuadamente en un ambiente seguro.

Un estudio sobre los riesgos a que están expuestos los trabajadores de enfermería en la manipulación de quimioterápicos antineoplásicos, demostró que la mayoría de las veces los trabajadores consideran que la manipulación de estas drogas ofrece riesgos para la salud, pero que todavía no son capaces de identificar los riesgos claramente (47). Otro estudio brasileño cuyo objetivo fue identificar la percepción de enfermeros sobre bioseguridad en ambiente de cuidado quimioterápico, corrobora los resultados en cuanto a la necesidad de una legislación que proporcione un contexto seguro en el manejo de las drogas peligrosas, además de concluir que los profesionales perciben los riesgos a que están expuestos, pero no siempre adhieren a las medidas de protección (48).

Los logros obtenidos en el manejo de las drogas peligrosas se deben a la propia formación del personal y sus esfuerzos, a través del tiempo, pero en algunos relatos se constata que el haber podido capacitarse por sus propios medios ayudó a conseguir mejoras en sus lugares de trabajo, en cuanto a infraestructura, materiales y reconocimiento de su labor.

Es necesaria la concientización de los profesionales sobre medidas de seguridad en la administración de las drogas peligrosas y de esta forma, garantizar la calidad y seguridad brindada a los pacientes. La técnica de observación utilizada para la recolección de los datos, hace posible la obtención de los datos exactamente como ocurren y la observación de conductas no consideradas importantes por los participantes observados, la condición de



ser observado puede de alguna manera alterar comportamientos; la escasa evidencia con enfoque en el tema propuesto, dificultó la confrontación de los resultados con la literatura.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados en este estudio se concluye que no hay cumplimiento de las recomendaciones de los estándares internacionales. Esto se debe a la falta de políticas públicas, al no contar en el país con un marco regulatorio que rija a todas las instituciones de salud.

En las ocho instituciones de salud (públicas y privadas) el personal que recibe las drogas no es el mismo. Las drogas son recibidas y almacenadas tanto por licenciadas en enfermería, auxiliares de enfermería, químicos farmacéuticos y/o auxiliares de farmacia. No se cuenta con protocolos de trabajo referente al tema en ninguna institución, que determine específicamente quién debe realizar esta actividad, por ende, se realiza de acuerdo a la disponibilidad del personal existente en el momento de recepcionar y almacenar las drogas.

La preparación de las drogas está a cargo de las licenciadas en enfermería, químicos farmacéuticos, auxiliares de enfermería y/o auxiliares de farmacia, según las políticas institucionales, pero no por normativa del Ministerio de Salud Pública. Las recomendaciones internacionales incluyen a las licenciadas en enfermería y a los químicos farmacéuticos en el proceso de preparación de las drogas, por lo tanto, en este proceso tampoco se cumplen las normativas.

En la administración de las drogas sí se cumplen dichas normativas, pues en las ocho instituciones esta tarea está a cargo del personal de enfermería, sean licenciadas y/o auxiliares de enfermería. En el proceso de desecho de las drogas peligrosas, pautado por el Ministerio de Salud Pública, hay unificación de criterios en las ocho instituciones, estando acorde también a las recomendaciones de los estándares internacionales. Frente a un derrame de dichas drogas se observó que

las ocho instituciones cuentan con protocolos de actuación, el 81,25% de las licenciadas en enfermería lo cumplen.

En cuanto a las auxiliares de enfermería en el proceso de derrame de drogas peligrosas se observó una oscilación que va desde el 26,3% al 94,7% que corresponde al registro de lo realizado y colocar los desechos en doble bolsa roja, respectivamente. El resto de las etapas de este proceso son cumplidas por más del 80% de los auxiliares de enfermería.

Con relación al segundo objetivo planteado de conocer la percepción de riesgos y dificultades del equipo de salud en el manejo de las drogas peligrosas, por medio de los relatos de los participantes se identificaron dificultades en recursos humanos, materiales e infraestructura, como también falta de conocimiento, capacitación, ausencia de protocolos, falta de apoyo institucional y ausencia del marco regulatorio relacionado al manejo de las drogas peligrosas a nivel país.

En todos los discursos se visualizó que por la falta del marco regulatorio aparecen las dificultades. Como Uruguay no cuenta con políticas de salud relacionadas al manejo de las drogas peligrosas, el personal de salud no está capacitado adecuadamente, desconoce las medidas que se deben tomar para su manejo y se exponen a riesgos relacionados a la incorrecta manipulación de estas drogas, ya que no hay quien regule la formación en la especialidad. Esta falta de marco regulatorio a nivel nacional trae aparejado las dificultades en los recursos humanos, materiales y de infraestructura. Se destaca la necesidad e importancia de contar en Uruguay con políticas públicas relacionadas al manejo de las drogas peligrosas, en especial, los citostáticos. Poder contar con informaciones uniformes basados en la evidencia científica y la experiencia de los participantes, permitirá alcanzar los objetivos de prevención y promoción de la salud de todos los profesionales y técnicos involucrados en el manejo de dichas drogas.

Las evidencias permiten un diagnóstico claro de la

situación de las instituciones de salud de Uruguay en el manejo de las drogas peligrosas, ya que las instituciones participantes son las más representativas debido al número de usuarios que atienden, tanto niños como adultos.

Queda clara la relevancia que tienen las políticas de salud, respecto a la creación de un marco regulatorio el cual posibilitaría un cambio en la situación actual y disminuiría los posibles riesgos a los que se expone el personal de salud.

Que comprenda guías, protocolos, resoluciones, normas y decretos; eso posibilitará contar con personal formado y capacitado adecuadamente, con el equipo de protección personal recomendado por los estándares internacionales, con cabinas de seguridad biológica que cuenten con el correcto mantenimiento y ubicada en un lugar adecuado, entre otras acciones relacionadas a los recursos humanos, materiales y de infraestructura. Tales acciones proporcionarán la minimización de los riesgos del equipo de salud, la satisfacción laboral, la seguridad de los usuarios y la calidad de la atención.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES:

La autora no reporta ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios.

## REFERENCIAS

- (1) Protocolo de vigilancia sanitaria específica. Agentes citostáticos: salud laboral. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003. 92 p. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/Agentescitostaticos.pdf> [Consulta 20/02/2017].
- (2) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 2018; 75:1996-2031.
- (3) Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti L. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 9(1):1250-1.
- (4) McDevitt JJ, Lees PSJ, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med* 1993; 35(1):57-60.
- (5) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastics agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-System Pharm* 1999; 56(14):1427-1432. doi: 10.1093/ajhp/56.14.1427
- (6) Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Tackin L, Yavuzaslan F, Bokesoy I, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res* 1999; 439(1):97-104. doi: 10.1016/s1383-5718(98)00180-6
- (7) Maluf SW, Erdtmann B. Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res* 2000; 471(1-2):21-7. doi: 10.1016/s1383-5718(00)00107-8



- (8) Undeğer U, Başaran N, Kars A, Güç D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res* 1999; 439(2):277-85. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00002-9
- (9) Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39(2):141-7. doi: 10.1136/jech.39.2.141
- (10) Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985; 313(19):1173-8. doi: 10.1056/NEJM198511073131901
- (11) Shortdge LA, Lemasters GK, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastics drugs. *Cancer Nurs* 1995; 18(6):439-44.
- (12) Richter P, Calamera JC, Morgenfeld MC. Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. *Cancer* 1970; 25(5):1026-30. doi: 10.1002/1097-0142(197005)25:5<1026::aid-cncr2820250506>3.0.co;2-c
- (13) Sherins JJ, DeVita VT Jr. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973; 79(2):216-20. doi: 10.7326/0003-4819-79-2-216
- (14) Polovich M. Safe Handling of Hazardous Drugs. *OJIN* 2004; 9(3). Available from: <http://ojin.nursingworld.org/MainMenuCategories/ANA-Marketplace/ANAPeriodicals/OJIN/TableofContents/Volume92004/No3Sept04/HazardousDrugs.html> [Consulted 22/02/2017].
- (15) Keat CH, Sooaid NS, Yun CY, Sriraman M. Improving safety-related knowledge, attitude and practices of nurses handling cytotoxic anticancer drug: pharmacists' experience in a general hospital, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(1):69-73. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.1.69
- (16) Polovich M, Clark PC. Factors Influencing Oncology Nurses' Use of Hazardous Drug Safe-Handling Precautions. *ONF* 2012; 39(3): E299-E309.
- (17) Buschini A, Villarini M, Feretti D, Mussi F, Dominici L, Zerbini I et al. Multicentre study for the evaluation of mutagenic /carcinogenic risk in nurses exposed to antineoplastic drugs: assessment of DNA damage. *Occup Environ Med* 2013; 70(11):789-94. doi: 10.1136/oemed-2013-101475
- (18) The American Society of Hospital Pharmacists (ASHP). Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(5):1033-49.
- (19) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1713-6. Available from: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/standardized-method-pharmaceutical-care.ashx> [Consulted 19/05/2017].
- (20) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Pocket Guide to Chemical Hazards. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/npgh/> [Consulted 19/02/2017].
- (21) The Institute for Applied Healthcare Sciences (IFAHS). Available from: <http://www.ifahs.org/> [Consulted 19/02/2017].
- (22) Polovich M, White J, Kelleher O. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice 2nd. ed. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society, 2005.
- (23) Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Sutinen S, Sotaniemi KA, Lehtola J, Pelkonen RO. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand* 1983; 214(3):181-9. doi: 10.1111/j.0954-6820.1983.tb08593.x

- (24) Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussi eres JF. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg* 2015; 12(2):87-94. doi: 10.1080/15459624.2014.949725
- (25) López MA; Martínez JD. Sistema de gestión de la prevención en el manejo de fármacos citostáticos. *Metas Enferm* 2006; 9(1):50-54.
- (26) Ladeira C, Viegas S, Pádua M, Gomes M, Carolino E, Gomes MC, et al. Assessment of Genotoxic Effects in Nurses Handling Cytostatic Drugs. *J Toxicol Environ Health* 2014; 77(14-16):879-87. doi: 10.1080/15287394.2014.910158
- (27) Costa M. Educação em biossegurança: contribuições pedagógicas para a formação profissional em saúde. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010; 15(1):1741-50. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700086>
- (28) Santos CC. Percepção dos profissionais de enfermagem de um serviço de quimioterapia sobre os riscos ocupacionais. Rio de Janeiro; 2004. 99 p. Tese Apresentada a Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Enfermagem para obtenção do grau de Mestre.
- (29) Teixeira P, Valle S. Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar. 1a. Reimp. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1998. 442 p.
- (30) Valle AR, Moura ME Nunes BM, Figueiredo ML. Biosecurity in the view of nurses. *Rev Enferm UERJ* 2012; 20(3):361-7.
- (31) Brand CI, Fontana RT. Biossegurança na perspectiva da equipe de enfermagem de Unidades de Tratamento Intensivo. *Rev Bras Enferm* 2014; 67(1):78-84. <https://doi.org/10.5935/0034-7167.20140010>
- (32) Wall ML, Miranda FMD, Sarquis LMM, Labronici LM, Cruz EDM. As crenças dos trabalhadores de saúde nos acidentes de trabalho com exposição a fluido biológico: pesquisa descritiva. *OBJN [Internet]* 2011 [citado 2016 nov 15 nov]; 10:1. Acessível em: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/1.1676-4285.2011.3206.1>
- (33) Galimany-Masclans J, Torres-Egea P, Sancho-Agredano R, Girbau-García M, Fabrellas N, Torrens-Garcia ML. Gest on de los residuos sanitarios en el ámbito hospitalario. *Rev Enferm* 2015; 38(5):14-19.
- (34) Senna MH, Pestana AL, Lanzoni GMM, Erdmann AL, Meirelles BHS. Seguridad del trabajador en la manipulación de antineoplásicos. *Av Enferm* 2013; XXXI(1):141-158.
- (35) Aran D, Laca H. Sistema de salud de Uruguay. *Salud Publica Mex* 2011; 53(suppl 2):S265-S274.
- (36) Onwuegbuzie AJ, Jiao QG, Bostick SL. Library anxiety: Theory, research, and applications. Vol. 1. Lanham, MD, EEUU: Scarecrow Press, 2004. 392 p.
- (37) Minayo MCS. O desafio do conhecimento. Pesquisa qualitativa em saúde. 9a. Edição revista e aprimorada. São Paulo: Hucitec, 2006. 406 p.
- (38) Strauss A, Corbin J. Bases de la Investigación Cualitativa, técnicas y procedimientos para desarrollar una teoría fundamentada. Universidad de Antioquia. Colombia : Lemoine Editores, 2002. 341 p.
- (39) Rodriguez Yunta E. Comités de evaluación  tica y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. *Acta Bioethica* 2004; 10(1):37-48.
- (40) Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Decreto del Poder Ejecutivo N 135/999. Decreto de residuos biológicos. Disponible en: <http://www.eutm.fmed.edu.uy/LICENCIATURAS%20MVD/mvdlaboratclinico/2012/decreto%20residuos%20biologicos%20y%20otros%20actualizado%20decreto%20MSP%20%20586%202009.pdf> [Consulta 30/04/2017].



(41) ISOPP Standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Practice* [internet]. 2007 Enero, [cited 2017 jun 12]; 13 Supp: 1-81. Available from: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=11&sid=fdd29fbd-7142-4feb-9413-932fad537ea5%40sessionmgr4008&hid=4202&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2I0ZT1lZHMtYm92ZG%3d%3d#AN=ed-selc.2-52.0-38449102733&db=ed-selc>

(42) Uruguay. Poder Legislativo. Ley 15703. Se regula la distribución, comercialización y dispensación de los medicamentos, cosméticos y dispositivos terapéuticos de uso humano y se deroga la ley 14.746. (Publicada Diario Oficial, nº 21918, (16 - 4 - 1985).

Disponible en: <https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp57236.htm> [Consulta 20/06/2017].

(43) Jeong K, Lee B, Kwon M, Jang J. Safety management status among nurses handling anticancer drugs: nurse awareness and performance following Safety Regulations. *Asian Pac J Cancer Prev* [internet]. 2015, [cited 2017 jun 23]; 16(8):3203-3211. Available from: <http://eds.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=4&sid=c8c309e8-b083-4ce9-b73e-55bcdef206c4%40sessionmgr4010&hid=4202&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2I0ZT1lZHMtYm92ZG%3d%3d#AN=25921121&db=cmedm>

(44) Kyprianou M, Kapsou M, Raftopoulos V, Soteriades ES. Knowledge, attitudes and beliefs of Cypriot nurses on the handling of antineoplastic agents. *European J Oncology Nursing* [internet]. 2010, [cited 2017 jun 23]; 14 (4): 278-282.

Available from: [http://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889\(10\)00035-9/fulltext](http://www.ejoncologynursing.com/article/S1462-3889(10)00035-9/fulltext)

(45) Villaroel Cantillana E. Identificación, análisis y evaluación del riesgo de exposición ocupacional en servicios de preparación de citostáticos de la Red Nacional de Prestadores. *Cienc Trab*. [Internet]. 2014 Abr [citado 2017 Ago 07]; 16(49):56-64. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-24492014000100010&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-24492014000100010&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-24492014000100010>

(46) de Moraes EN, Soares E, Lamas AR, da Costa LM. A importância da educação continuada na prevenção dos riscos ocupacionais para os enfermeiros que manuseiam quimioterápicos antineoplásicos. *Rev Pesquisa: Cuidado e Fundamental*. [internet]. 2011 Abril, [citado 2017 julio 23]; 3 (2): 1822 - 1826. Acessível em: <http://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/795>

(47) Rocha FLR, Marciale MHP, Robazzi ML. Perigos potenciais a que estão expostos os trabalhadores de enfermagem na manipulação de quimioterápicos antineoplásicos: conhecê-los para preveni-los. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2004 June [citado 2017 Ago 07]; 12(3):511-517. Acessível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692004000300009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692004000300009&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692004000300009>


(48) Dos Santos W, da Silva AP, Ricardo L. Percepção dos trabalhadores de enfermagem quanto a biosegurança no cuidado quimioterápico. *Rev Enferm UFSM* 2014; 4(1):172-180. doi: 10.5902/217976928531




## Melanoma oral primario. Revisión de la literatura

### Primary oral melanoma. Literature review

### Melanoma oral primário. Revisão da literatura

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.4>

Hugo Néstor Mondón Alvarez <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-1808-0515>

Natalia Fernanda Tancredi Cueto <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-1663-0950>

(a) Departamento de Odontología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Docente Grado 2. Facultad de Odontología, Universidad de la República.

#### RESUMEN

El melanoma oral primario de la mucosa es una neoplasia agresiva rara y representa solo el 0.2-8% de todos los melanomas reportados. Es una neoplasia maligna de melanocitos que puede surgir de una lesión melanocítica benigna o de novo de los melanocitos dentro de la piel o mucosa normales. Se considera la neoplasia humana más mortal y biológicamente impredecible, con el peor pronóstico debido principalmente, al diagnóstico inicial tardío, a la dificultad de alcanzar una resección amplia y a la tendencia de esta neoplasia de producir metástasis a distancia vía hematogénea en forma muy temprana. Se estima que el 36% de los pacientes con melanoma oral primario presentan compromiso ganglionar regional al momento del diagnóstico y el 85% de ellos desarrollan metástasis al hígado, pulmones, hueso o cerebro en un corto periodo de tiempo. Actualmente el tratamiento más efectivo para los Melanomas es la resección quirúrgica con amplios márgenes de seguridad, complementada con la disección de cuello para metástasis de ganglios linfáticos positivos y en forma coadyuvante en pacientes de alto riesgo.

**PALABRAS CLAVE:** Diagnóstico Bucal; Diagnóstico Precoz; Manifestaciones Bucales; Melanoma; Melanocitos; Neoplasias; Neoplasias de la Boca.

#### ABSTRACT

Primary oral mucosal melanoma is a rare aggressive neoplasm and accounts for only 0.2-8% of all reported melanomas. It is a malignant melanocyte neoplasm that may arise from a benign melanocytic lesion or de novo melanocyte lesion within normal skin or mucosa. It is considered the most deadly and biologically unpredictable human neoplasm, with the worst prognosis mainly due to the late initial diagnosis, the difficulty of reaching a wide resection and the tendency of this neoplasm to produce metastases at a distance via hematogenous in a very early form. It is estimated that 36% of patients with primary oral melanoma present regional lymph node involvement at the time of diagnosis and 85% of them develop metastases to the liver, lungs, bone or brain in a short period of time. Currently, the most effective treatment for Melanomas is surgical resection with wide safety margins, complemented with neck dissection for positive and adjuvant lymph node metastases in high-risk patients.

Primary oral mucosal melanoma is a rare aggressive neoplasm and accounts for only 0.2-8% of all reported melanomas. It is a malignant melanocyte neoplasm that may arise from a benign melanocytic lesion or de novo melanocyte lesion within normal skin or mucosa. It is considered the most deadly and biologically

Recibido para evaluación: Mayo 2019

Aceptado para publicación: Agosto 2019

Correspondencia: Gral. Las Heras 1925. C.P. 11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24873048.

E-mail de contacto: hnmondon@montevideo.com.uy



unpredictable human neoplasm, with the worst prognosis mainly due to the late initial diagnosis, the difficulty of reaching a wide resection and the tendency of this neoplasm to produce metastases at a distance via hematogenous in a very early form. It is estimated that 36% of patients with primary oral melanoma present regional lymph node involvement at the time of diagnosis and 85% of them develop metastases to the liver, lungs, bone or brain in a short period of time. Currently, the most effective treatment for Melanomas is surgical resection with wide safety margins, complemented with neck dissection for positive and adjuvant lymph node metastases in high-risk patients.

**KEY WORDS:** Diagnosis, Oral; Early Diagnosis; Oral Manifestations; Melanoma; Melanocytes; Neoplasms; Mouth Neoplasms.

## RESUMO

O melanoma primário da mucosa oral é uma neoplasia agressiva rara e representa apenas 0,2-8% de todos os melanomas relatados. É uma neoplasia melanocítica maligna que pode surgir de uma lesão melanocítica benigna ou de novo melanócito na pele ou mucosa normal. É considerada a neoplasia humana mais letal e biologicamente imprevisível, com pior prognóstico, principalmente devido ao diagnóstico inicial tardio, à dificuldade de obtenção de ampla ressecção e à tendência dessa neoplasia a produzir metástases à distância, via hematogênica, de forma muito precoce. Estima-se que 36% dos pacientes com melanoma oral primário apresentam comprometimento linfonodal regional no momento do diagnóstico e 85% deles desenvolvem metástases para o fígado, pulmão, osso ou cérebro em um curto período de tempo. Atualmente, o tratamento mais eficaz para os melanomas é a ressecção cirúrgica com amplas margens de segurança, complementada com dissecação cervical para metástases linfonodais positivas e adjuvantes em pacientes de alto risco.

**PALAVRAS CHAVE:** Diagnóstico Bucal; Diagnóstico Precoce; Manifestações Bucais; Melanoma; Melanócitos; Neoplasias; Neoplasias Bucais.

## INTRODUCCIÓN

Este manuscrito tiene como objetivo presentar una revisión de la literatura sobre el melanoma oral primario (MOP).

El MOP es una neoplasia maligna poco frecuente derivada de los melanocitos presentes en la mucosa oral. Su etiología y patogenia no ha sido esclarecida aún. Es considerado como un cáncer agresivo, de mal pronóstico (1). La mayoría de los MOP tienen un comportamiento biológico agresivo y muestran una alta incidencia de metástasis, recurrencia y muerte (2).

Al momento del diagnóstico la mayoría de los MOP se presentan como lesiones nodulares con un crecimiento vertical e infiltrante, en contraste con los melanomas cutáneos que son diagnosticados con frecuencia durante la fase de crecimiento radial (3).

## DESARROLLO

El melanoma oral primario (MOP) es una forma rara de melanoma (4,5) con un comportamiento clínico-patológico agresivo y un pronóstico pobre (3,6,7). Se origina a partir de la transformación maligna de los melanocitos de la mucosa oral (2,5,8,9), células de origen neuroectodérmico que se encuentran en la capa basal y parabasal de la mucosa oral (2) y ocasionalmente en la submucosa (6). Los melanocitos constituyen una población celular escasa en comparación con las células escamosas en la conformación del epitelio, lo que explicaría la rara ocurrencia del MOP (9). Intervienen en la homeostasis de piel y mucosas tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, a través de la producción de melanina, melatonina y serotonina (2).

EL MOP representa aproximadamente el 1.6% de todas las neoplasias malignas de cabeza y cuello y el 0.2 al 8% de todos los melanomas del organismo humano (1,5,6,9,10). La edad de presentación es muy variable, registrándose casos desde los 7 hasta los 95 años (2), siendo diagnosticados con mayor frecuencia entre la quinta y séptima década de la vida. La edad pico para el diagnóstico del MOP tiende a ser una o dos décadas después que los melanomas cutáneos (5). La mayor prevalencia se observa en afroamericanos, japoneses e indios asiáticos (2), siendo ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres (10). Los MOPs a diferencia del melanoma cutáneo, se originan de novo, a partir de la mucosa bucal aparentemente sana (4,6), en sitios que no están expuestos a la radiación solar (6); posee un comportamiento biológico más agresivo en comparación con a otros cánceres orales y con los melanomas cutáneos (2,6), siendo por tanto imperativo la detección y diagnóstico temprano para un mejor pronóstico (10).

La etiología y la patogénesis del MOP no ha sido establecida aún, tampoco se han reconocido posibles factores de riesgo (2,4,6,9,10).

El MOP suele ser asintomático en sus estadios iniciales, lo que explica en parte el diagnóstico tardío de la mayoría de las lesiones. Entre los síntomas habituales asociados a estadios avanzados se denotan dificultades en el uso de prótesis, dolor en áreas de ulceración, sangrado, movilidad dental y parestesia (2).

Clínicamente el MOP se presenta como una mácula o nódulo, asintomático, de color marrón oscuro o negro, generalmente de forma asimétrica, de bordes irregulares, pudiendo presentar zonas ulceradas y sangrantes (2,5,9). Con frecuencia en las proximidades a la lesión principal se observan lesiones satélites(1). En su avance comprometen estructuras vecinas y erosionan el hueso subyacente (5,11).

Se describe una variedad de MOP extremadamente rara que carece de pigmento (2), denominada

amelánica, que en su presentación clínica recuerda a un carcinoma oral de células escamosas (4,9). El MOP se localiza con mayor frecuencia en paladar duro y en segundo lugar en la encía maxilar (2,3,6,8), en la literatura se registran casos en piso de boca, mucosa bucal y encía mandibular (10). Según las características clínicas, los MOP se pueden dividir en cinco tipos: nodular pigmentado, nodular no pigmentado, macular pigmentado, mixto pigmentado y mixto no pigmentado (1). El tipo nodular no pigmentado es un tumor nodular amelanótico que no tiene una fase de crecimiento radial, mientras que el tipo mixto no pigmentado es un tumor nodular amelanótico que está rodeado por una fase de crecimiento radial (2). Frente al examen clínico de un posible MOP se debe plantear diagnóstico diferencial con otras lesiones de origen melánico, como ser: mácula melánica oral, melanosos asociada al tabaquismo, melanosos inducida por fármacos (como minociclina y drogas antipalúdicas), melanoacantoma, pigmentación asociada a procesos inflamatorios, nevus, tatuaje de amalgama, pigmentación fisiológica (11); también con lesiones de origen vascular como el Sarcoma de Kaposi y frente a una lesión de naturaleza posiblemente maligna y no pigmentada se debe plantear como posibles diagnósticos además del MOP el carcinoma oral de células escamosas. Aunque algunas de estas lesiones se diagnostican en base al historial médico y examen clínico; el examen histológico de todas las lesiones focales pigmentadas se impone para poder establecer un diagnóstico precoz y definitivo que abale un correcto y oportuno tratamiento (2).

Tradicionalmente frente a una lesión pigmentada de la mucosa oral, se recomendaba la realización de una biopsia excéresis, con la finalidad de disminuir el riesgo de una posible diseminación/siembra de células neoplásicas, actualmente este postulado carece de valor, es más, se recomienda biopsia incisional para toda lesión mayor a un centímetro, independientemente de su posible naturaleza histológica; permitiendo así, que fren-



te a una neoplasia maligna se pueda planificar adecuadamente la cirugía oncológica con los debidos márgenes de seguridad (12).

Histopatológicamente, MOP puede presentar tres patrones: in situ (15%) donde la neoplasia se encuentra limitada al epitelio y a la interface epitelio-conectiva (unión), invasivo o nodular (30%) en el que se encuentra células neoplásicas proliferando en el tejido conjuntivo subepitelial y un patrón combinado (55%) típico de la lesión avanzada, en el que se combina la proliferación neoplásica en la profundidad del tejido conjuntivo con actividad proliferativa maligna intraepitelial (2,6,9).

Las células neoplásicas pueden exhibir morfología celular variada: fusiforme, epitelioide, plasmocitoide, o combinación de las anteriores, las que se organizan en distintos patrones: sólido, alveolar, organoide o pagetoide, con producción variable de melanina. También se pueden observar características adicionales de malignidad como ser necrosis, invasión perineural y perivascular. En las etapas tempranas, la proliferación de melanocitos malignos se encuentra restringida al epitelio (fase de crecimiento radial) que rápidamente progresa e invade el tejido conjuntivo subepitelial (conformando la fase de crecimiento vertical). La mayoría de los MOP en el momento del diagnóstico presentan un patrón de crecimiento vertical, invadiendo en profundidad el tejido conjuntivo (9). Otra característica histopatológica importante es la presencia o ausencia de pigmento melánico (5). El MOP en su variante amelanico es menos frecuente que la variante pigmentada. Autores como Speece et al. consideran que la ausencia de melanina se debe a que las células neoplásicas tienen un menor grado de diferenciación, lo que explicaría la incapacidad en la producción de la enzima tirosinasa, que inhabilitaría la producción de melanina (9).

Cuando la pigmentación de melanina está presente, el diagnóstico histopatológico es obvio. Sin embargo, cuando la lesión es amelanica, el diagnóstico diferencial implica un amplio espectro

de neoplasias malignas, como ser: (a) Neoplasias malignas de células fusiformes (leiomiomas, carcinoma de células fusiformes, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, sarcoma pleomórfico indiferenciado, angiosarcoma, sarcoma sinovial), (b) variantes epitelioides de tumores malignos (por ejemplo, sarcoma epitelioide, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica de morfología epitelioide), (c) tumores de células azules y redondas (linfomas, tumores neuroendocrinos, rhabdomyosarcoma, plasmocitoma o mieloma múltiple), (d) tumores malignos con células claras (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células renales), y (e) variedad de lesiones metastásicas (2,5). Por lo tanto, para poder establecer el diagnóstico de melanoma amelanico es fundamental el uso de inmunohistoquímica (2), siendo el panel sugerido, el constituido por: proteína S-100, tirosinasa, Melan-A y HMB-45 (2,3,5). El MOP es negativo para citoqueratinas, EMA, desmina (2).

Debido a la rareza del MOP, para poder establecer su presencia, se debe cumplir con los criterios originalmente definidos por Greene et al. en 1953 a) actividad proliferativa neoplásica melanocítica en la unión epitelio-conectiva ( actividad de unión), b) evidencia clínica de melanoma maligno en la mucosa oral, y c) exclusión de otro posible sitio primario de origen. Cuando estos criterios no se cumplen, la lesión se considera metastásica (1,5,9). El pronóstico del MOP es malo (7), debido principalmente, al diagnóstico inicial tardío (2,3), la dificultad de alcanzar una resección amplia y a la tendencia de esta neoplasia de producir metástasis a distancia vía hematogena en forma muy temprana (9). Se estima que el 36% de los pacientes con MOP presentan compromiso ganglionar regional al momento del diagnóstico y el 85% de ellos desarrollan metástasis al hígado, pulmones, hueso o cerebro en un corto periodo de tiempo (6). La tasa de supervivencia a los 5 años para el MOP oscila en la literatura entre 15-25% hasta el 40% (2,4,7,13), con una media de supervivencia menor de 2 años (8,10). Entre los factores con valor

pronóstico, se reconocen: edad avanzada, tamaño inicial de la lesión, enucleación quirúrgica deficiente, MOP amelanítico y compromiso ganglionar regional en el momento del diagnóstico (2). También se asocian a un pobre diagnóstico el reconocimiento histológico de un índice mitótico elevado y la presencia de invasión vascular o neural (2,11). La estadificación del MOP surge en paralelo con la utilizada para el melanoma cutáneo. Actualmente, se emplea la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), quien no reconoce para el MOP los estadios T1 y T2 del sistema TNM, debido a su naturaleza agresiva e incidencia extremadamente baja; así los MOP se clasifican con un T3 (lesión delimitada al espesor de la mucosa oral), T4a (neoplasia moderadamente avanzada que compromete la profundidad de la mucosa oral, cartílago, hueso o piel) y T4b ( enfermedad muy avanzada, que involucra órganos distantes como cerebro, duramadre, base de cráneo, espacio masticador, arteria carótida, espacio prevertebral y mediastino) (7). Mientras que para el melanoma cutáneo, en base al conocimiento de las vías moleculares involucradas en la etiopatogenia, se encuentran perfectamente definidos los parámetros pronósticos, de estadificación y los blancos moleculares terapéuticos, no ocurre lo mismo para el MOP, cuya etiopatogenia es poco conocida, no pudiendo aún establecer blancos moleculares terapéuticos (14). En la patogénesis del melanoma cutáneo se ha demostrado la mutación de los oncogenes BRAF, NRAS y KIT, permitiendo el diseño de quimioterápicos que los tienen como blancos moleculares, así el uso terapéutico de Vemurafenib y el Dabrafenib (inhibidores selectivos de BRAF), se asocia con el aumento del período de supervivencia libre de enfermedad para el melanoma cutáneo, siendo su uso de rutina en la práctica clínica. Desafortunadamente los MOPs expresan en forma muy baja mutación de BRAF, NRAS y KIT (14).

Actualmente el tratamiento más efectivo para los MM es la resección quirúrgica con amplios márgenes de seguridad, complementada con la disección de cuello para metástasis de ganglios linfáticos positivos y en forma coadyuvante en pacientes de alto riesgo, sin estudios científicos que los avalen por completo se emplea quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia (1,2,7,9). Estas terapéuticas se consideran complementarias al tratamiento quirúrgico, debido a que ninguna de ellas ha aumentado de manera significativa el período de vida libre de cáncer post terapéutico, pero se continúan utilizando con el fin de poder brindar al paciente un eventual mejor pronóstico, ya que el MOP puede recurrir incluso aun cuando fue resecado completamente con grandes márgenes de seguridad (11).

## CONCLUSIONES

El MOP es un cáncer poco frecuente y agresivo, del que se desconoce en gran parte su etiopatogenia, y donde aún el tratamiento fundamental es el quirúrgico, el que resulta en la mayoría de los casos mutilante.

Es fundamental que los clínicos conozcan la existencia de esta entidad, de forma de propiciar, siempre que sea posible, un diagnóstico precoz que redunde en mejor y mayor supervivencia. Para poder detectar en forma temprana este tipo de cáncer resulta fundamental que el profesional conozca esta entidad, priorizando un examen detallado de la mucosa oral y la biopsia de toda lesión sospechosa nodular o macular de paladar o encía, independientemente del color y pigmentación.

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

## REFERENCIAS


- (1) Pingarrón Martín L, Martín-Moro JG, Ma CY, Yu ZW, Zhang CP. Melanoma de mucosa intraoral: ¿enfermedad local o sistémica? *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2014; 36(1):1520. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.07.001>
- (2) Deyhimi P, Razavi SM, Shahnasari S, Khalesi S, Homayoni S, Tavakoli P. Rare and Extensive Malignant Melanoma of the Oral Cavity: Report of Two Cases. *J Dent (Shiraz, Iran)* [Internet] 2017; 18(3):227-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034279> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5634364> [Consulta 20/02/2019].
- (3) Maldonado-Mendoza J, Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Irigoyen-Camacho ME, Ruíz-Godoy L, Ruíz-García E, et al. Clinicopathological characterization of primary oral and sinonasal melanoma in a referral centre in Mexico City: 2000-2012. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(4):427-32. doi: 10.1016/j.ijom.2014.10.022
- (4) Sortino-Rachou AM, Cancela M de C, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: Population-based incidence. *Oral Oncol* 2009; 45(3):254-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.04.015>
- (5) Smith MH, Bhattacharyya I, Cohen DM, Islam NM, Fitzpatrick SG, Montague LJ, et al. Melanoma of the Oral Cavity: an Analysis of 46 New Cases with Emphasis on Clinical and Histopathologic Characteristics. *Head Neck Pathol* 2016; 10(3):298-305. doi: 10.1007/s12105-016-0693-x
- (6) Tiholoe MM, Khammissa RAG, Bouckaert M, Altini M, Lemmer J, Feller L. Oral Mucosal Melanoma: Some Pathobiological Considerations and an Illustrative Report of a Case. *Head Neck Pathol* 2015; 9(1):127-34. doi:10.1007/s12105-014-0526-8
- (7) Wu Y, Wang L, Ma X, Guo W, Ren G. The existence of early stage oral mucosal melanoma: A 10-year retrospective analysis of 170 patients in a single institute. *Oral Oncol* 2018; 87(October):70-6. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.10.022>
- (8) Patel PB, Wright JM, Kang DR, Cheng YS. Longitudinal clinicopathologic data of the progression of oral mucosal melanoma - report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018;126(1):e21-30. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.015>
- (9) de Castro MS, Pereira AAC, Sperandio FF, Reis BS de A, Nogueira DA, de Carli ML, et al. Primary oral melanoma: A clinicopathologic review and case presentation. *Quintessence Int (Berl)* 2017; 48(10):815-27. doi: 10.3290/j.qi.a39077
- (10) Mahmood H, Chengot P. Primary Malignant Gingival Melanoma: Case Report and Educational Reminder. *Oral Surg* 2017; 10(4):e88-91. <doi.org/10.1111/ors.12283>
- (11) Zapata S, Núñez L, Zamorano G, Villanueva J. Melanoma oral: Importancia de un diagnóstico temprano. Un caso clínico. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral* 2017; 10(2):90-2. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072017000200090>
- (12) Kruse ALD, Riener MO, Graetz KW, Luebbers HT. Mucosal malignant melanomas in head and neck surgery: A retrospective study of six patients and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg* 2010; 14(3):143-7. doi: 10.1007/s10006-010-0207-z
- (13) Singh H, Kumar P, Augustine J, Urs AB, Gupta S. Primary malignant melanoma of oral cavity: A report of three rare cases. *Contemp Clin Dent* 2016; 7(1):87-9. doi: 10.4103/0976-237X.177094
- (14) Öztürk Sari Ş, Yılmaz İİ, Taşkin OÇ, Narlı Gİ, Şen F, Çomoğlu Ş, et al. BRAF, NRAS, KIT, TERT, GNAQ/GNA11 mutation profile analysis of head and neck mucosal melanomas: a study of 42 cases. *Pathology* 2017; 49(1):55-61. doi: 10.1016/j.pathol.2016.09.065



# Comprimidos de Quetiapina de liberación inmediata

## Quetiapine tablets for immediate release

## Comprimidos de Quetiapina para liberação imediata

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.5>

María Noel Martínez Franco  <https://orcid.org/0000-0002-1888-3645>

Laboratorio Farmacéutico, División Abastecimientos, D.N.S.FF.AA.

### RESUMEN

La quetiapina es una droga ampliamente usada en distintos tratamientos psiquiátricos; como esquizofrenia, trastorno bipolar y demencia. El presente trabajo expone distintas formulaciones para la fabricación de comprimidos de quetiapinafumarato de liberación inmediata, mediante los métodos de compresión directa como también por granulación por vía húmeda. Las características fisicoquímicas de la quetiapinafumarato (siendo esta la sal usualmente usada) como ser; su solubilidad dependiente del pH y las propiedades del polvo que lo hacen fácilmente segregable, hacen de esta droga un desafío a la hora de lograr buenas formulaciones. Se busca obtener formulaciones robustas que cumplan con buenas propiedades farmacotécnicas a la hora de la fabricación, así como también lograr obtener comprimidos con una buena liberación de la droga.

**PALABRAS CLAVE:** Comprimidos; Esquizofrenia; Fumarato de Quetiapina; Trastorno Bipolar; Trastorno Depresivo.

### ABSTRACT

Quetiapine is a drug widely used in various psychiatric treatments, such as schizophrenia, bipolar disorder, and dementia. The present work exhibits different formulations for the manufacture of tablets of quetiapina fumarate of immediate liberation, by means of the methods of direct compression as also by granulation by humid route; the physicochemical characteristics of the quetiapina fumarate (being this the salt usually used) as being; its solubility dependent on the pH and the properties of the powder that make it easily segregated, do of this drug a challenge at the time of achieving good formulations. The aim is to obtain robust formulations that comply with good pharmacological properties at the time of manufacture, as well as to obtain tablets with a good release of the drug.

**KEY WORDS:** Tablets; Schizophrenia; Quetiapine Fumarate; Bipolar Disorder; Depressive Disorder.

### RESUMO

Quetiapina é uma droga amplamente utilizada em vários tratamentos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar e demência. O presente trabalho expõe diferentes formulações para a fabricação de comprimidos de quetiapinafumarato de liberação imediata, por meio dos métodos de compressão direta como também por granulação por via úmida; as características físico-químicas do quetiapinafumarato (sendo este o sal normalmente utilizado) como sendo; sua solubilidade dependente do pH e das pro-

Recibido para evaluación: Abril 2019

Aceptado para publicación: Setiembre 2019

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

E-mail de contacto: mnoelmf@gmail.com



priedades do pó que o tornam facilmente segregável, fazem deste fármaco um desafio no momento de alcançar boas formulações. O objectivo é obter formulações robustas que cumpram as boas propriedades farmacológicas no momento do fabrico, bem como obter comprimidos com uma boa libertação do medicamento.

**PALAVRAS CHAVE:** Comprimidos; Esquizofrenia; Fumarato de Quetiapina; Transtorno Bipolar; Transtorno Depressivo.

## INTRODUCCIÓN

La quetiapina es un antipsicótico atípico de segunda generación ampliamente usado en el tratamiento de distintas condiciones psiquiátricas (1). Su uso está aprobado para el tratamiento de trastornos bipolares, depresión y esquizofrenia; siendo también usada para tratamientos de ansiedad, agitación, demencia, psicosis, delirios, insomnio y desórdenes obsesivos-compulsivos (2-4).

Presenta diversas ventajas frente a otros antipsicóticos comúnmente usados; no requiere monitoreo sanguíneo (al no inducir agranulocitosis) (2), disminuye la incidencia de los efectos extrapiramidales (1,5), presenta baja probabilidad de alterar el intervalo QT (6) y por otra parte la ingestión de alimentos, género, etnia, peso corporal y el ser fumador no tienen efecto en la biodisponibilidad de la droga (7).

La quetiapina luego de su administración por vía oral, es bien absorbida y extensamente metabolizada y posee una vida media de eliminación corta (de 5 a 7 horas) (6,8).

En el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) la quetiapina se clasifica como una droga clase II, ya que tiene una baja solubilidad y alta permeabilidad (figura 1).

La solubilidad es pH dependiente, siendo muy soluble en medios ácidos pero la misma comienza a disminuir al aumentar el pH. Debido a su baja solubilidad a lo largo del pH fisiológico intestinal es que se deben buscar distintas alternativas en la formulación de los comprimidos de manera de solventar dicha dificultad (5,9,10).

La quetiapina se encuentra disponible como una sal de fumarato de quetiapina siendo la misma un polvo blanco cristalino (10,11).

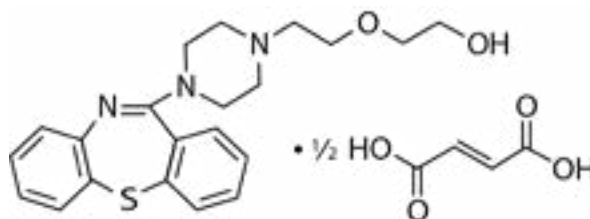


Figura 1. Fumarato de quetiapina.

La quetiapinafumarato es un polvo con una densidad relativamente baja, lo cual lo hace muy susceptible a la segregación. Esta característica, así como la baja compresibilidad del mismo, dificultan las distintas etapas involucradas en el proceso de fabricación y compromete la realización del mismo mediante el método de compresión directa (11). Se presentan distintas formulaciones para comprimidos de liberación inmediata de quetiapina de 100mg ya que dicha dosis es de las más prescritas por el personal médico y cubre una amplia gama de opciones de tratamiento.

## DESARROLLO

El objetivo del trabajo es proporcionar distintas opciones de formulaciones de fumarato de quetiapina para comprimidos de liberación inmediata de 100mg (expresado en droga base), tanto por obtención de compresión directa como por granulación por vía húmeda.

Al tratarse de un principio activo con baja solubilidad (la misma es pH dependiente y menor al pH del tracto intestinal) se usarán excipientes que potencien la liberación del activo desde el comprimido al medio. Se priorizará el uso de excipientes hidrosolubles en mayor proporción en la formulación de manera de contrarrestar la baja solubilidad del activo.

La compresión directa siempre es la primera elec-

ción a la hora de elegir un método de compresión, ya que presenta como ventajas el menor coste (al insumir menores tiempos y menos pasos durante la fabricación), menor uso y desgaste de equipos, menor cantidad de excipientes utilizados en la formulación, menor número de etapas en el proceso en general y menor tiempo desde principio a fin del proceso. La principal desventaja de la compresión directa, radica en el hecho que la mezcla de polvos debe contar con buenas propiedades de flujo y compresibilidad y esto no siempre es fácil de lograr.

Teniendo en cuenta que, en este caso, la quetiapina fumarato tiende a segregarse y presenta pobres propiedades de compresibilidad y flujo, las formulaciones por compresión directa presentan un desafío extra.

Como segundo proceso de fabricación se realizarán también formulaciones para realizar la compresión previa granulación por vía húmeda.

Si bien este método presenta la desventaja de mayor número de etapas en el proceso, que involucran etapas de humectación y secado; en este caso puede ofrecer una alternativa interesante para la obtención de gránulos que mejoren así las malas propiedades de flujo y compresibilidad de la quetiapina fumarato.

Adicionalmente, se ha observado que se libera una mayor proporción del activo y de manera más rápida en los comprimidos de quetiapina fumarato obtenidos mediante granulación húmeda versus los obtenidos por compresión directa (11).

### Formulaciones de comprimidos de quetiapina fumarato por compresión directa

Para las distintas formulaciones, se utilizarán diluyentes para compresión directa y también co-procesados de compresión directa.

#### • Formulación 1:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapina fumarato	28,8
ProsolvEasyTab®	71,2

#### Proceso de fabricación:

Mezclar quetiapina fumarato y ProsolvEasyTab® mediante el método de dilución geométrica en mezclador de carcasa móvil como, por ejemplo, doble cono o mezclador en V. Luego comprimir en máquina de comprimir rotativa con punzones de tamaño adecuados.

En la Formulación 1 se escogió el ProsolvEasyTab®, siendo el mismo un co-procesado de compresión directa de celulosa microcristalina (diluyente), dióxido de silicio coloidal (deslizante), almidón glicolato sódico (desintegrante) y estearil fumarato sódico (lubricante) en proporciones 96,5:2:1:0,5. Este co-procesado fue elegido como una opción interesante ya que su fabricante asegura que ofrece mejores propiedades de compactabilidad y flujo que le confiere mejoras en la uniformidad de peso y contenido del activo al comprimido. Por otra parte, también asevera reducir el pegado y el capping de los comprimidos a la hora de la compresión (12).

Otra ventaja del co-procesado radica en la simplicidad del proceso, ya que sólo implica el paso de mezcla de dos polvos previo la compresión. Se eliminan las etapas de mezclado de los distintos excipientes (diluyente, desintegrante, deslizante y lubricante), con el consecuente ahorro de tiempo y energía que un proceso corto conlleva. Cabe destacar también la elección del lubricante para el co-procesado, el estearil fumarato sódico es un lubricante de características más hidrosolubles que el lubricante típicamente usado (estearato de magnesio) y eso puede significar otro punto a favor en este caso, ya que la solubilidad de la quetiapina fumarato es un punto crítico a tener en cuenta (13).

#### • Formulación 2:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapina fumarato	28,8
ProsolvEasyTab®	69,7
Talco	1,0
Laurilsulfato de sodio	0,5



#### Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), la quetiapinafumarato con el laurilsulfato de sodio aplicando el método de dilución geométrica. Luego continuar el mezclado en el mismo equipo, agregando el resto de la quetiapinafumarato y el ProsolvEasyTab®, también mediante dilución geométrica.

En un último paso, agregar el talco a la mezcla generada y mezclar en el mismo equipo durante 1 a 2 minutos. Finalmente comprimir en máquina de comprimir rotativa.

La Formulación 2 presenta el añadido de dos excipientes, el laurilsulfato de sodio y el talco. La idea es subsanar posibles problemas que pudieran enfrentarse en la Formulación 1. El laurilsulfato de sodio es un excipiente que se suele utilizar en comprimidos que ven comprometida la disolución del activo. Actúa como surfactante y se adiciona a formulaciones de comprimidos con el fin de favorecer la disolución del activo (14). Teniendo en cuenta que la quetiapinafumarato tiene una baja solubilidad al pH intestinal, el agregado de laurilsulfato de sodio puede proporcionar una ayuda extra a la disolución de la misma.

El talco actúa como deslizante (15), disminuyendo la fricción partícula-partícula, al contar con la información de que se trata de un activo con malas propiedades de flujo y compresibilidad y como el mismo se encuentra presente en la formulación en una alta proporción, es que se estima que dicho excipiente puede ser de utilidad.

#### • Formulación 3:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapinafumarato	28,80
Lactosa Spray Dried	40,00
Celulosa microcristalina	PH200 11,00
Fosfato dibásico de sodio	10,45
Almidón glicolato sódico	3,25
Talco	3,00
Estearato de magnesio	2,00
Dióxido de silicio coloidal	1,00
Laurilsulfato de sodio	0,50

#### Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), primeramente, la quetiapinafumarato con el fosfato dibásico de sodio, mediante el método de dilución geométrica. Añadir a esta mezcla el laurilsulfato de sodio, el almidón glicolato sódico y la celulosa microcristalina PH200 y mezclar nuevamente utilizando el método de dilución geométrica. A continuación, mezclar la lactosa spray dried con la mezcla de polvos anteriormente obtenida. Luego agregar el talco, el dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio a la mezcla y mezclar durante 1 a 2 minutos. Finalmente comprimir en máquina de comprimir rotativa.

En la Formulación 3 se utiliza una mezcla de tres diluyentes autocompresibles que al aportar cada uno distintas propiedades a la mezcla de polvos, pueden contribuir en diferentes aspectos a la formulación en sí. La celulosa microcristalina PH200 es una celulosa modificada, de mayor tamaño de partícula (mejora el flujo de las mismas) y con una gran capacidad de deformación plástica (lo que le confiere buenas propiedades de aglutinación) (16). La lactosa spray dried, se diferencia de la monohidrato en que al ser sometida al proceso de secado por spray sus partículas son esferas huecas que mejoran la fluidez y compactabilidad del lecho de polvo. A su vez, al ser la lactosa un excipiente muy hidrosoluble; favorece la disolución del activo al formar canales en el comprimido a medida que este entra en contacto con el medio biológico. De esta forma la quetiapinafumarato es liberada más rápidamente del comprimido al medio (17). Esta última característica es la responsable de que la lactosa se encuentre en mayor proporción en la mezcla. Ya que tanto la celulosa microcristalina PH200 y el fosfato dibásico de sodio son ambos insolubles en medio acuoso y esto se compensa con el uso de un excipiente muy hidrosoluble en la formulación como es el caso de la lactosa.

El fosfato dibásico de sodio mejora notoriamente el flujo de mezclas de polvos (sobre todo en casos de principios activos con pobres propiedades de flujo), ya que posee una alta densidad aireada. La compactación del mismo se da principalmente por deformación, por fragmentación y presenta un bajo comportamiento elástico. Al usar el fosfato dibásico de sodio conjuntamente con la celulosa microcristalina PH200 se logran compresiones altamente robustas, ya que se sinergizan la alta fluidez aportada por el primero y la alta compactabilidad del segundo (18,19).

Como desintegrante se optó por el almidón glicolato sódico, el cual exhibe un potente poder de desintegración en los comprimidos (20), el lauril sulfato de sodio y el talco están presentes en la formulación por los mismos motivos expuestos en la Formulación 2.

Se incluyen dos excipientes más, el estearato de magnesio y el dióxido de silicio coloidal, cuyas funciones son de lubricante y deslizante respectivamente.

El estearato de magnesio es generalmente el lubricante de elección por excelencia en las formulaciones de comprimidos, ya que posee también características de antiadherente y deslizante. En este caso concreto, puede considerarse otra alternativa en la elección del lubricante si se constataran problemas con la disolución. Como es sabido el estearato de magnesio es hidrofóbico y esto puede representar un problema con los comprimidos de quetiapinafumarato (21). Una opción interesante es suplantarlos por el estearilfumarato sódico ya que el mismo es un lubricante de características hidrosolubles. Su poder lubricante per se no es tan eficiente como el del estearato de magnesio, pero es una opción a no desestimar para casos en los que su característica hidrosoluble pueda marcar la diferencia (13).

El dióxido de silicio coloidal, se utiliza como un deslizante para optimizar el flujo de polvos. Las pequeñas partículas del dióxido de silicio coloidal, reducen las fuerzas de atracción de Van der

Waals al introducirse entre las distintas partículas de la mezcla de polvos. También puede absorber la humedad que está presente en la superficie de polvos higroscópicos, minimizando así el apelmazamiento del polvo y la formación de grumos. Estos dos efectos ayudan a prevenir la formación de puentes de polvo y agujeros de rata en la tolva (22).

### **Formulaciones de comprimidos de quetiapinafumarato por granulación vía húmeda**

Para las formulaciones, se utilizarán diluyentes no modificados como ser celulosa microcristalina PH101 y lactosa monohidrato, ya que no son necesarias características autocompresibles al granular.

#### • Formulación 4:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapinafumarato	28,8
Lactosa monohidrato	42,0
Celulosa microcristalina	PH10116,2
Fosfato dibásico de sodio	7,0
Almidón glicolato sódico	4,0
Estearato de magnesio	2,0

#### Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), primeramente, la quetiapinafumarato con el almidón glicolato sódico y el fosfato dibásico de sodio mediante el método de dilución geométrica. A dicha mezcla agregar la celulosa microcristalina PH101 y la lactosa monohidrato también aplicando el mismo concepto. Preparar una solución aglutinante etanol: agua purificada (50:50), luego humectar la mezcla de polvos previamente preparada en un mezclador carcasa fija como puede ser un mezclador planetario. Granular utilizando por ejemplo un granulador oscilante, secar el granulado en estufa y finalmente regularizar el gránulo seco. Los tamices utilizados para la granulación y regularización deben diferir en su tamaño de abertura, a saber; la abertura del tamiz utilizado en la granulación debe ser mayor a la del



tamiz de la regularización. A continuación, se mezcla el gránulo obtenido con el estearato de magnesio durante no más de 1 a 2 minutos en un mezclador carcasa móvil, como un doble cono. Finalmente se comprime en máquina de comprimir rotativa. Para el caso de la Formulación 4 se desestima el uso de algunos excipientes, ya que al granular se aumenta el tamaño de partícula del lecho (al formar gránulos). Los gránulos son de forma esférica y la dispersión de tamaño de partícula se ve disminuida al regularizarse al final del proceso de granulación. Todo lo anteriormente expuesto hace que se obtengan lechos con muy buenos flujos y compresibilidades. Teniendo en consideración lo anteriormente expuesto es que el uso de deslizantes puede obviarse, no así el uso del lubricante que siempre debe estar presente al utilizar máquinas de comprimir.

Para este caso se usa una solución aglutinante etanol-agua purificada, al no emplear un aglutinante per se los gránulos formados no serán tan resistentes, pero esto puede significar una ventaja a la hora de la posterior disolución del comprimido ya que se desintegrarán más fácilmente.

• Formulación 5:

Materia prima	% (p/p)
Quetiapinafumarato	28,8
Lactosa monohidrato	42,0
Celulosa microcristalina	PH10116,2
Fosfato dibásico de sodio	4,0
Almidón glicolato sódico	4,0
Polivinilpirrolidona	3,0
Estearato de magnesio	2,0

Proceso de fabricación:

Mezclar en un mezclador de carcasa móvil (doble cono o mezclador en V), en primera instancia la quetiapinafumarato con la mitad del almidón glicolato sódico y el fosfato dibásico de sodio mediante el método de dilución geométrica. A dicha mezcla agregar la celulosa microcristalina PH101 y la lactosa monohidrato también utilizando el mismo

concepto. Preparar la solución aglutinante dispersando la polivinilpirrolidona en agua purificada (utilizando un agitador mecánico), en el mínimo volumen posible. Luego humectar (utilizando la totalidad de la solución aglutinante) la mezcla de polvos en un mezclador carcasa fija, como puede ser un mezclador planetario. Si al utilizar toda la solución aglutinante se constata que la mezcla no está aún lo suficientemente húmeda, continuar la humectación simplemente agregando más agua purificada hasta obtener la correcta humectación. Granular utilizando por ejemplo un granulador oscilante, secar el granulado y finalmente regularizarlo. Los tamices utilizados para la granulación y regularización deben diferir en su tamaño de abertura tal como se explica en el proceso de fabricación de la Formulación 4. A continuación se mezcla el gránulo obtenido con la mitad restante de almidón glicolato sódico y el estearato de magnesio durante no más de 1 a 2 minutos en un mezclador carcasa móvil, como un doble cono. Posteriormente se comprime en máquina de comprimir rotativa. Para la Formulación 5 se utiliza un aglutinante propiamente dicho, siendo el elegido la polivinilpirrolidona. La misma actúa aglutinando y uniendo las distintas partículas de polvo de manera de generar gránulos más resistentes que los obtenidos mediante granulación con solvente (23). La ventaja de obtener gránulos más robustos es que los mismos resisten más los distintos desgastes a los que son sometidos, como ser el mezclado final con el lubricante y la compresión propiamente dicha, evitándose así la generación de más finos que van en contra del propósito de la granulación. Como desventaja, de generarse gránulos demasiado duros, la desintegración posterior del comprimido será más lenta y en consecuencia su disolución también, lo que en el caso particular de la quetiapinafumarato puede llegar a ser crítico dada su ya baja solubilidad. Con el fin de disminuir este efecto potencialmente negativo, se adiciona durante la fabricación el desintegrante de forma mixta. En una primera instancia se adiciona la mitad del

desintegrante al mezclar antes de granular y posteriormente se agrega la mitad restante del mismo a los gránulos junto con el lubricante antes de la compresión. De esta manera se logra que la polivinilpirrolidona actúe desintegrando el comprimido en sus gránulos y luego también desintegre los gránulos en las partículas de polvo iniciales.

### CONCLUSIONES

Se plantearon cinco formulaciones para la obtención de comprimidos de quetiapinafumarato de liberación inmediata, tanto por compresión directa como por granulación por vía húmeda; cada una de ellas presenta sus desventajas y ventajas desde el punto de vista teórico, siendo todas de fácil instrumentación y fabricación. Es necesario realizar en primera instancia las pruebas piloto y luego la transposición industrial correspondiente, para constatar en la práctica con cual de todas las formulaciones se obtienen los mejores comprimidos; tanto desde el punto de vista de la liberación de la quetiapinafumarato, así como también desde el punto de vista farmacotécnico.

### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES:

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

### REFERENCIAS

- (1) Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: A prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 2010; 38(2):419-27. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302
- (2) Allemann SS, Bormand D, Hug B, Hersberger KE, Arnet I. Issues around the Prescription of Half Tablets in Northern Switzerland: The Irrational Case of Quetiapine. *BioMed Res Int* (en línea) 2015: 5-6, 8 páginas. <https://doi.org/10.1155/2015/602021>. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/280314617\\_Issues\\_around\\_the\\_Prescription\\_of\\_Half\\_Tablets\\_in\\_Northern\\_Switzerland\\_The\\_Irrational\\_Case\\_of\\_Quetiapine](https://www.researchgate.net/publication/280314617_Issues_around_the_Prescription_of_Half_Tablets_in_Northern_Switzerland_The_Irrational_Case_of_Quetiapine) [Consulta 20/08/2019].
- (3) Brett J. Concerns about quetiapine. *Aust Prescr* 2015; 38:95-97. doi: 10.18773/austprescr.2015.032
- (4) Coe HV, Hong IS. Safety of Low Doses of Quetiapine When Used for Insomnia. *Ann Pharmacother* 2012; 46(5):718-22. doi: 10.1345/aph.1Q697
- (5) Huang X, Zhang S, Ma Y, Yang H, He C, Tian R, et al. Bioequivalence of two quetiapine extended release tablets in Chinese healthy volunteers under fasting and fed conditions and effects of food on pharmacokinetic profiles. *Drug Des Devel Ther* 2019;13 255-264. doi: 10.2147/DDDT.S182965
- (6) Gjestad C, Haslemo T, Andreassen OA, Molden E. 4 $\beta$ -Hydroxycholesterol level significantly correlates with steady-state serum concentration of the CYP3A4 substrate quetiapine in psychiatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(11):2398-2405. doi: 10.1111/bcp.13341




- (7) Akhlaq M, Maryam F, Elaissari A, Ullah H, Adeel M, Hussain A, et al. Pharmacokinetic evaluation of quetiapine fumarate controlled release hybrid hydrogel: a healthier treatment of schizophrenia. *Drug Deliv* 2018; 25(1):916-927.  
doi: 10.1080/10717544.2018.1458922
- (8) Krishnaraj K, Chandrasekar MJN, Nanjan MJ, Muralidharan S, Manikandan D. Development of sustained release antipsychotic tablets using novel polysaccharide isolated from *Delonix regia* seeds and its pharmacokinetic studies. *Saudi Pharm J* 2012; 20(3):239-48.  
doi: 10.1016/j.jsps.2011.12.003
- (9) Khan ZA, Tripathi R, Mishra B. Design and evaluation of enteric coated microporous osmotic pump tablet (Ecmopt) of quetiapine fumarate for the treatment of psychosis. *Acta Pol Pharm* 2012; 69(6):1125-1136.
- (10) Garbacz G, Kandzi A, Koziolok M, Mazgalski J, Weitschies W. Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions. *AAPS Pharm Sci Tech* 2014; 15(1):230-6.  
doi: 10.1208/s12249-013-0050-2
- (11) Korinde Annemarie J, Beuningen NL, inventors. Synthron BV, assignee. Pharmaceutical composition of quetiapine fumarate. US patent 7.959,948 B2. 2011 Jun14.
- (12) Aljaberi1 A, Ardakani A, Khdaif1 A, Abdel-Rahim SA, Meqdadi E, Ayyash M, et al. Tableting functionality evaluation of Prosolv Easy tabin comparison to physical mixtures of its individual components. *J Drug Del Sci Tech* 2013; 23(5):499-504.
- (13) Sodium stearyl fumarate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 667-669.
- (14) Sodium lauryl sulfate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 651-653.
- (15) Talc. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 728-730.
- (16) Cellulose microcrystalline. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 129-133.
- (17) Lactose spray dried. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 376-378.
- (18) Arida AI, Al-Tabakha MM, Dababneh BF, Al-Jawad FH, Khanfar MS. Identification of the Consolidation Mechanisms of Emcompress ®. *J J P S* 2008; 1(2):111-125.
- (19) EMCOMPRESS ® Calcium Hydrogen Phosphate, Ph.Eur., E 341(ii) Dibasic Calcium Phosphate, USP/NF, FCC. JRS Pharma JRS Family. Available from: <https://www.jrspharma.com/pharmawAssets/docs/brochures/emcompress-gb-1911.pdf> [Consulta 14/05/2019].
- (20) Sodium starch glycolate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 663-666.
- (21) Magnesium stearate. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 404-406.
- (22) Colloidal silicon dioxide. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 185-188.
- (23) Povidone. En: Rome RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth ed. Somerset: Pharmaceutical Press, 2009. p. 581-585.



# Probióticos en la prevención de caries

## Probiotics in caries prevention

## Probióticos na prevenção da cárie

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.6>

Natali Buchtik Efimenco <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-9684-3138>

María Valeria Lamas <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7948-4009>

(a) Especialista en Odontología Restauradora Integral. JSS CAU del Grupo de Artillería 105mm. No.1.

(b) Odontóloga General, Dirección General de Atención Periférica, CAP N° 4.

### RESUMEN

La investigación de aplicación de probióticos en la esfera oral es bastante reciente, y referida a la prevención y tratamiento de caries, enfermedad periodontal, halitosis y candidiasis. Inicialmente fueron introducidos en la industria de los productos lácteos, y hoy en día las cepas más utilizadas pertenecen a lactobacilos y bifidobacterias. Los mecanismos de acción aún no se conocen con claridad, aunque parecen derivar de una mezcla de resistencia a la colonización de patógenos con modulación de la respuesta inmune. Existe evidencia de que los probióticos podrían ayudar a controlar la enfermedad de caries debido a su capacidad para inhibir estreptococos cariogénicos. El hecho de que algunas bacterias probióticas estén involucradas en el comienzo o en la progresión de las lesiones de caries, ha desatado la discusión acerca de la seguridad de su uso como parte de programas preventivos o terapéuticos para el control de la caries. Se necesitará desarrollar más investigación en este ámbito para seleccionar las cepas más apropiadas, para dilucidar sus mecanismos de acción y determinar las dosis óptimas y los vehículos más adecuados. Si bien actualmente no se pueden dar recomendaciones claras sobre su uso al profesional, la evidencia indica que esta terapia podrá ser una realidad en el futuro de la odontología.

**PALABRAS CLAVE:** Caries Dental /prevención & control; Probióticos.

### ABSTRACT

Research on the application of probiotics in the oral sphere is quite recent, and concerns the prevention and treatment of caries, periodontal disease, halitosis and candidiasis. Initially they were introduced in the dairy industry, and today the most used strains belong to lactobacilli and bifidobacteria. The mechanisms of action are not yet clearly known, although they seem to derive from a mixture of resistance to pathogen colonization with modulation of the immune response. There is evidence that probiotics may help control caries disease due to their ability to inhibit cariogenic streptococci. The fact that some probiotic bacteria are involved in the initiation or progression of caries lesions has sparked discussion about the safety of their use as part of preventive or therapeutic caries control programs. Further research will be needed in this area to select the most appropriate strains, to elucidate their mechanisms of action and to determine the optimal doses and the most appropriate vehicles. Although no clear recommendations on its use can be given to the practitioner at present, the evidence indicates that this therapy may become a reality in the future of dentistry.

**KEY WORDS:** Dental Caries /prevention & control; Probiotics.

Recibido para evaluación: Octubre 2018

Aceptado para publicación: Junio 2019

Correspondencia: Av. Artigas S/N y Manuel Benavente, Sede Batallón de Infantería N° 11. C.P. 3000. Minas, Lavalleja, Uruguay.

Tel.: (+598) 44422109.

E-mail de contacto: natybuch@montevideo.com.uy



## RESUMO

A pesquisa sobre a aplicação de probióticos na esfera oral é bastante recente e diz respeito à prevenção e tratamento de cáries, doença periodontal, halitose e candidíase. Inicialmente foram introduzidas na indústria leiteira, e hoje as cepas mais utilizadas pertencem aos lactobacilos e bifidobactérias. Os mecanismos de ação ainda não são claramente conhecidos, embora pareçam derivar de uma mistura de resistência à colonização patogénica com modulação da resposta imunitária. Há evidências de que os probióticos podem ajudar a controlar a doença das cáries devido à sua capacidade de inibir os estreptococos cariogénicos. O facto de algumas bactérias probióticas estarem envolvidas na iniciação ou progressão de lesões de cárie desencadeou uma discussão sobre a segurança do seu uso como parte de programas de control o preventivo ou terapêutico da cárie. Serão necessárias mais pesquisas nesta área para seleccionar as linhagens mais apropriadas, para elucidar seus mecanismos de ação e para determinar as doses ideais e os veículos mais apropriados. Embora nenhuma recomendação clara sobre o seu uso possa ser dada ao profissional no momento, as evidências indicam que esta terapia pode se tornar uma realidade no futuro da odontologia.

**PALAVRAS CHAVE:** Cárie Dentária /prevenção & controle; Probióticos.

## INTRODUCCIÓN

La caries dental es una de las infecciones más comunes y más costosas en los seres humanos. Con el empleo del flúor y otros métodos para su prevención aún ésta continúa afectando gran parte de la población mundial. Al incrementarse el conocimiento de dicha patología, muchos investigadores se han visto motivados a desarrollar métodos alternativos para su prevención y tratamiento (1). Fejerskov en 2004 presentó (2) un cambio en el paradigma del concepto de caries como una enfermedad “infecciosa y transmisible”. Según el autor, la relación entre *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) y caries no es absoluta, por lo que el sobre crecimiento de *S. mutans* debería explicarse por la pérdida de la homeostasis en la microflora oral, donde pueden propiciarse infecciones oportunistas.

Por lo tanto, la caries no es una enfermedad infecciosa clásica, sino que es “compleja” o “multifactorial”, en la cual es necesaria la interacción de muchos factores de riesgo como los genéticos, medioambientales y del comportamiento. Si bien es claramente inducida por microorganismos, lo importante es que las especies patógenas principalmente asociadas en su desarrollo forman parte

de la flora endógena, y no son exógenas, por lo que un cambio ecológico en el medio intraoral puede favorecer su incremento en número de forma significativa (2-4). Por ejemplo, *S. mutans* es parte de la flora oral normal y si bien expresa propiedades patogénicas, es el balance de sus interacciones sinérgicas y antagónicas lo que puede determinar si este patógeno comensal puede o no causar daño (5).

Es fundamental lograr un balance positivo en el ecosistema bacteriano oral, para conseguir un *biofilm* saludable y protector, y modular cuidadosamente la respuesta inmune del huésped hacia la microflora en un sitio específico (6,7).

El cuerpo humano alberga cientos de especies bacterianas conocidas, que comprenden aproximadamente cien trillones de microorganismos. De hecho, los humanos tienen diez veces más células bacterianas en sus cuerpos que células humanas. El conjunto de estos microorganismos en total posee cien veces más información genética que aquella que poseen las células somáticas (8). El proyecto del microbioma humano (HMP, sigla en inglés para *Human Microbiome Project*) ha brindado información del importante rol que cumplen los *biofilms* dentro y fuera de nuestro cuerpo.

La microbiota del cuerpo humano es fundamental en el desarrollo y el mantenimiento del estatus inflamatorio del macroorganismo.

Esto también se aplica a la cavidad oral, donde el equilibrio de la microflora tiene un papel activo en el mantenimiento de la salud bucal, ya que ciertos cambios ecológicos en el microbioma permiten a los patógenos manifestarse causando enfermedad (9-12).

En la cavidad bucal coexisten hasta 700 especies de microorganismos, transformándola en una de las más diversas y complejas poblaciones microbianas del cuerpo humano (13-15). La flora residente es diversa, consta de especies con diferencias nutricionales (sacarolíficos, proteolíficos), atmosféricas (aerobios, anaerobios, facultativos, microaerófilos y capnófilos), y diferentes requerimientos físico-químicos (pH, cofactores) (1).

Tal diversidad microbiana da la base para establecer el concepto de que la microbiota oral de cada individuo es como una firma personal (según la Organización Mundial de la Salud -OMS- *Oral Microbial Signature*). Bajo condiciones normales, tal diversidad de flora está en equilibrio y los microorganismos trabajan juntos desarrollando un sistema de defensa natural (16).

Las bacterias presentes en el *biofilm* difieren fisiológicamente de aquellas en estado planctónico (flotando libremente o suspendidas en el fluido salival) y tienden a ser más resistentes frente a factores ambientales y agentes antimicrobianos. Ambos grupos de bacterias presentan diferentes patrones de expresión de genes y de síntesis proteica. De hecho, ha sido establecido que diferentes genes se vuelven activos cuando una bacteria planctónica se adhiere a una superficie para crecer en un *biofilm*. Las especies microbianas que se encuentran en sitios enfermos difieren fenotípicamente de aquellas encontradas en sitios sanos (17). Los residentes de la flora oral pueden influenciar las propiedades de la comunidad en su conjunto (5). Esto hace que sea muy difícil aplicar al *biofilm* el abordaje reduccionista de los estudios micro-

biológicos que estudian especies bacterianas individualmente. Dicha situación cambia la forma de pensar, en el sentido de ir más allá de simplemente eliminar los microorganismos patogénicos. La idea es crear un ecosistema donde los microorganismos saludables predominen y de esa forma inhiban el crecimiento excesivo de los patógenos. La mejor forma de lograr este balance, quizás no sea a través de antimicrobianos sino mediante agentes probióticos, promoviendo la salud en general (16). La aplicación de bacterias que promueven la salud con propósitos terapéuticos hoy en día es un área emergente de investigación, tanto en medicina como en odontología.

## DESARROLLO

### Definiciones

El término “**bacterioterapia**” refiere a implantar en la microflora del huésped una cepa inofensiva, con el fin de mantener o restaurar el microbioma natural; por interferencia y/o inhibición de otros microorganismos, especialmente patógenos (12,18). La bacterioterapia podría ser una forma alternativa de luchar contra enfermedades infecciosas con menos efectos adversos, y los probióticos son candidatos para ella. El término “**probiótico**” deriva del griego “pro vida”. Fue introducido por Lilley y Stiwell en 1965 como antónimo del término “antibiótico” (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como “microorganismos vivos que, suministrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped” (19). Otra definición un tanto más ampliada dice que “...son microorganismos vivientes, principalmente bacterias, que son seguros para el consumo humano y que, cuando son ingeridos en cantidades suficientes, tienen efectos beneficiosos en la salud humana, más allá de la nutrición básica...” (20). También se les llama “bacterias buenas” o “bacterias amigables”. “Un agente probiótico puede ser definido como una formulación dieto-terápica que contiene un



número adecuado de microorganismos vivos, los cuales poseen la capacidad de modificar la flora bacteriana, ejerciendo un efecto positivo y beneficioso para la salud" (4).

En el año 2000, los probióticos fueron catalogados dentro del grupo de los alimentos funcionales, que son aquellos que además de poseer características nutricionales, cumplen una función específica como mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de contraer enfermedades (21,22). La dieta tiene un rol protagónico en la modulación de importantes funciones fisiológicas del cuerpo. Tal es así que los probióticos han venido a catalogarse como alimentos bioactivos (23).

### Probióticos en la salud general y oral

El interés en probióticos ha aumentado enormemente en los últimos años debido a los descubrimientos alentadores acerca de estos organismos, la preocupación acerca de los efectos secundarios de muchos agentes farmacéuticos y la creciente demanda de consumidores por productos naturales (21,24). Los antibióticos de administración parenteral de amplio espectro, matan indiscriminadamente una amplia variedad de especies asociadas con la microflora del huésped, resultando en la formación de un vacío ecológico que favorece la superinfección y el desarrollo de resistencia (21). Queda en evidencia la gran ventaja que poseen los probióticos frente a los antibióticos, los cuales destruyen tanto las bacterias patógenas como las benéficas; además del creciente problema de la resistencia microbiana a los antibióticos. A nivel bucodental, los probióticos se estudian para ser aplicados específicamente a la prevención y/o tratamiento de caries, periodontopatías, halitosis y candidiasis (20). La evaluación clínica de probióticos específicos bucales se ha llevado a cabo con cepas aisladas para la salud gastrointestinal, lo cual es evidentemente desfavorable, debido a la especificidad ecológica del *biofilm oral* (12). Inicialmente la investigación tendió a determinar si aquellos probióticos intestinales bien reconoci-

dos también podrían influenciar la microbiota oral. Se vio que estas bacterias no presentaban persistencia en la cavidad oral; y los efectos orales benéficos parecían transitorios y fundamentalmente debidos a estimulación inmune. Entonces la estrategia más lógica fue pensar en utilizar como probióticos, bacterias aisladas de la cavidad bucal como hábitat natural.

### Microorganismos probióticos

Las especies más comunes de probióticos pertenecen al género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (figura 1). Ambos microorganismos son considerados generalmente como seguros (GRAS, sigla en inglés para "generally regarded as safe"), porque pueden residir en el cuerpo humano sin causar daño y, al mismo tiempo, son microorganismos fundamentales en la fermentación de la leche y la preservación de la comida, usados desde el amanecer de la vida humana (17).

Dado que ambos géneros son considerados cariogénicos, la idea de que estos microorganismos pueden ser benéficos para la salud, parecería controversial desde el punto de vista dental. Sin embargo, los estudios clínicos llevados a cabo hasta ahora no reportan riesgos potenciales con respecto a ocurrencia de caries (25).

- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus johnsonii*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium infantis*
- *Bifidobacterium longum*
- *Weissella cibaria*
- *Streptococcus salivarius*
- *Streptococcus termophilus*

Figura 1. Microorganismos más estudiados y utilizados como probióticos para la prevención de caries.

## MODO DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE CARIES

Los mecanismos de acción que explican el efecto benéfico de los probióticos en la prevención de caries, aún no están claramente definidos ni totalmente caracterizados. De hecho, muchas veces se constatan efectos benéficos de los probióticos, pero no se puede asegurar por medio de cuál o cuáles mecanismos se logró tal efecto. Su mecanismo de acción es multifactorial (figura 2).



**Figura 2.** Diagrama de los posibles mecanismos mediante los cuales los probióticos pueden ejercer su efecto benéfico en la cavidad oral. Tomado de Stamatova I y Meurman JH "Probiotics: Health benefits in the mouth" (17).

A continuación se explican los mecanismos propuestos:

**a) Inhibición química de microorganismos patógenos:** (11) algunas bacterias probióticas secretan sustancias químicas antimicrobianas que inhiben patógenos orales, como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas (26,27). Algunas bacteriocinas incluyen reuterina y gasserina. Una ventaja de las bacteriocinas es que actúan en una zona reducida de su vecindad, a diferencia de los antibióticos de acción sistémica. Según Reid (11), la secreción de sustancias antibacterianas por bacterias probióticas, disminuye la población bacteriana patológica localmente y a distancia en sitios mucosos, y desorganiza el *biofilm*, facilitando así la acción de los antibióticos. De todas estas maneras, pueden alterar la

composición o la actividad metabólica de la microbiota del huésped en una localización específica.

**b) Acción sobre la formación del *biofilm* dental:** ciertos probióticos tienen la capacidad de competir con bacterias patógenas por sitios de adhesión a hidroxiapatita (28,29). Se favorece entonces la formación de un *biofilm* saludable al verse inhibida la invasión de bacterias patógenas (26). Otros probióticos pueden impedir la unión entre bacterias (fenómeno de coagregación bacteriana) (27), inhibiendo el crecimiento del *biofilm*. A su vez, los mismos pueden coagregarse (12) con *Fusobacterium nucleatum*, (*F. nucleatum*) una especie comúnmente encontrada en el *biofilm* humano (8), y con muchos otros *estreptococos* orales (30). Esto les permite permanecer en el sitio de acción para exhibir sus mecanismos de acción benéficos.

**c) Competencia por sustratos nutricionales:** disponibles que determina exclusión de microorganismos patógenos (12,27).

**d) Modificación del microambiente:** algunos probióticos pueden modular el pH y/o el potencial de óxido-reducción en el microambiente oral. Dicha situación puede comprometer la habilidad de los patógenos para establecerse (20, 26) y la viabilidad de microorganismos ya establecidos.

**e) Estimulan la inmunidad inespecífica y modulan la respuesta inmune celular y humoral:** (8,20) algunos probióticos pueden modular la respuesta inmune del huésped, fortaleciendo su resistencia frente al desafío patogénico (17,13). En 2009, Twetman et al. (31) realizaron un estudio in vitro que fue el primero en dar indicios de un efecto modulador significativo y dosis dependiente sobre la respuesta inmune oral debida al consumo en corto plazo de bacterias probióticas (*Lactobacillus reuteri*). Según Bizzini (11), los probióticos pueden estimular la respuesta inmune a través de la producción de IgA, defensina y citoquina, y disminuir la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMP).



**f) Terapia de reemplazo con cepas de *Streptococcus mutans* de atenuada virulencia que compitan con cepas patógenas:** (21,28) la biotecnología permite obtener bacterias modificadas genéticamente para terapia de reemplazo en el control de caries. Las técnicas podrían incluir la inactivación de vías metabólicas dañinas y la incorporación de bacteriocinas. También existe la posibilidad de utilizar bacteriófagos (27) (figura 3).

### CARACTERÍSTICAS IDEALES DE UN PROBIÓTICO CON EFECTO ANTICARIES

Para que una cepa bacteriana sea considerada probiótica, también debe seguir los lineamientos marcados por la OMS (19). Una cepa probiótica con efecto anticaries, deberá contar con alguna/s de las siguientes características: hábitat natural dentro de la microbiota oral (32), capacidad de adhesión y colonización a la superficie dentaria o tejidos bucales (13,17,33,34), capacidad de co-agregación bacteriana (35), producir sustancias antimicrobianas (17,32), competir con bacterias cariogénicas para disminuir su nivel de colonización y/o limitar su crecimiento (33,35), mejorar la respuesta inmune del huésped, específica y no específica (11,17), resistir y sobrevivir a los mecanismos de defensa humanos durante el tránsito oro-gastro-intestinal (17), ser seguro para el macroorganismo (17,32), que patógenos orales no desarrollen resistencia fácilmente al probiótico (32).

### FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

Se han descrito variadas formas de administrar bacterias probióticas con beneficios para la salud. Si bien algunos estudios han demostrado efectos terapéuticos de los probióticos experimentalmente, la conversión de eso en productos comerciales sigue siendo un desafío, debido a razones de seguridad y capacidad de longevidad durante el almacenamiento (5). Por ejemplo, los fabricantes de los cultivos recomiendan formular los productos con 10<sup>6</sup> bacterias probióticas por gramo o mililitro de producto lácteo, pero el recuento de bacterias viable puede ser menor, especialmente al acercarse la fecha de vencimiento (1). Algunos vehículos para probióticos incluyen:

**a) Inoculado en leche o productos lácteos como yogur, queso, helado y biobebidas:** constituyen la fuente más importante de probióticos en humanos (20). La forma que se considera más natural para consumir probióticos es mediante el yogurt. Los lácteos en general tienen la ventaja de contener los nutrientes básicos para el niño en crecimiento, además de ser seguros para la dentición ya que tienen efectos beneficiosos sobre la composición microbiana salival y favorecen la inhibición de caries por su contenido natural de caseína, calcio y fosfato, caseína y lípidos (7,13). Los productos lácteos tienen la capacidad de neutralizar condiciones ácidas (20).

Acción directa sobre bacterias patogénicas	Acciones en el ecosistema		Otras acciones referentes al <i>biofilm</i>
Inhibición por bacteriocinas	<b>Acción</b>	<b>Resultado</b>	Competencias por sitios de adhesión
Inhibición por peróxido de hidrógeno	Producción de ácidos orgánicos	Disminución del pH	Competencias por sustratos nutritivos
	Producción de antioxidantes	Inhibición de la formación de <i>biofilm</i> y tártaro	Crear un <i>biofilm</i> "protector"
	Modificación del potencial de óxido-reducción del medio	Inhibición bacteriana	Coagregación bacteriana
<b>Acción indirecta</b>	Estimular el sistema inmunológico y modular la respuesta inmune		

**Figura 3.** Mecanismos de acción de bacterias probióticas para la prevención de caries.

**b) Como células liofilizadas y deshidratadas empacadas en forma de suplementos dietarios en: comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos y gomas de mascar (36-38)** en esta forma, la deshidratación constituye un estrés considerable para la bacteria, asociado con daño celular y disminución de la viabilidad (39).

c) adicionado **a jugos de frutas o bebidas a base de soja (3)**.

d) en **pastas dentales (26)**.

**e) Inoculado en fibra prebióticas** que promueven el crecimiento de las bacterias probióticas (simbiótico).

Ya que es poco probable que los probióticos tengan un efecto residual significativo luego de discontinuar su consumo, el consumo diario parecería ser un requisito previo para lograr la acción potencial (18).

#### Algunas presentaciones comerciales de probióticos anticaries

- **GumPerioBalance®** es el primer producto probiótico patentado por Sunstar (Etoy, Switzerland), especialmente formulado contra la enfermedad periodontal. Contiene una combinación patentada de dos cepas de *L. reuteri* seleccionadas especialmente por sus propiedades sinérgicas, para luchar contra bacterias tanto cariogénicas como periodontopáticas. Cada tableta contiene al menos  $2 \times 10^8$  células vivas de *L. reuteri* (*prodentis*). Se le indica al paciente consumir un comprimido cada día, luego de las comidas, o luego del cepillado nocturno, permitiendo que los probióticos se esparzan en la cavidad oral y se unan a las superficies dentales (3,26).

- **PerioBiotic™** es una pasta dental natural sin fluoruro, desarrollada por Designs for Health, Inc. que contiene Dental-Lac™, el probiótico funcional *Lactobacillus paracasei* (26).

- **BioGaia®** de Prodentis (Estocolmo, Suecia) es una goma de mascar que contiene el probiótico

*L. reuteri*, se indica consumirlo dos veces por día para disminuir el recuento de *S. mutans* (13).

En nuestro país no existen productos comerciales con probióticos formulados específicamente para la prevención de caries. Si bien ciertos probióticos se comercializan, en forma de alimentos funcionales y como productos farmacéuticos, éstos básicamente apuntan al efecto de los mismos sobre el sistema digestivo e inmunitario. De todas maneras, no se descarta que también puedan desarrollar efectos benéficos a nivel bucodental.

En Uruguay los productos lácteos que contienen probióticos son: Yogur Actimel® de Danone (contiene *Lactobacillus casei*), yogur Yakult® (contiene *Lactobacillus casei shirota*), y yogures de la línea Vital + Pro Defens® de Conaprole (contiene *Lactobacillus rhamnosus* GG).

#### ROL DEL ODONTÓLOGO

El profesional odontólogo tiene un rol protagónico de motivar a sus pacientes para el autocuidado. En este momento de la historia de la profesión, se debería considerar la importancia de promover, entre las conductas preventivas de los pacientes, la incorporación de probióticos. La ingestión diaria de los mismos, a corto plazo, es capaz de producir cambios en forma directa en la microbiota oral, y a la larga disminuyen el crecimiento y desarrollo de patógenos bucales (40, 41).

Sin embargo, esto no será posible sin un compromiso del profesional de adquirir conocimientos en esta área de la prevención. Dicho conocimiento brinda al odontólogo las bases científicas para aceptar y adoptar estos nuevos agentes, y como consecuencia promover su uso entre los pacientes. El tratamiento se deberá establecer en términos de restaurar el balance bacteriano saludable, más que meramente reducir la carga bacteriana (6). Agregar probióticos al protocolo de tratamiento como parte de un modelo de bienestar, puede ayudar a reforzar al huésped desde la etapa de terapia básica. Se debe tener en cuenta que varios estudios indican que aquellos pacientes con alto



número de *S. mutans* pueden verse más beneficiados por esta terapia.

En el caso de indicar una terapia probiótica, deberá tenerse en cuenta el vehículo y también la posibilidad de que una medida preventiva pueda anular la otra. Por ejemplo, si el profesional indica al paciente que consuma probióticos en yogur, debería explicarle que no realice el cepillado dental hasta una hora luego de consumirlos (42).

## CONCLUSIONES

Basados en el paradigma actual de que la enfermedad de caries es compleja y multifactorial, se reconoce que no es un problema de solución simplista como “eliminar un microorganismo” o “mejorar la resistencia del huésped” mediante la flúor terapia. Las autoras adhieren al concepto de Fejerskov, de que la caries no puede ser verdaderamente “prevenida” sino “controlada” mediante variadas intervenciones (2). En este enfoque surge un lugar importante para la terapia probiótica. Un abordaje sensato del cuidado oral debería incluir los métodos mecánicos tradicionales (cepillado dental, uso de seda dental), en combinación con el control químico de la placa (enjuagatorios antisépticos), esto sumado en ocasiones a la terapia probiótica. La misma sería coadyuvante, pero no reemplazaría el tratamiento convencional de la enfermedad caries.

Se necesitan más estudios para sustentar la verdadera efectividad de los probióticos en la prevención de caries. La mayoría de las publicaciones respecto a probióticos y salud oral se han desarrollado en la presente década y existe la posibilidad de sesgo y de dar demasiada importancia a hallazgos positivos.

Será fundamental: seleccionar probióticos autóctonos de la cavidad oral; establecer las ventajas de utilizar multi o mono cepas en los preparados comerciales; estudiar la acción combinada de diferentes probióticos con sus posibles efectos potenciadores, acumulativos y/o competitivos; deter-

minar si los probióticos incluidos en preparaciones específicas para el cuidado oral realmente pueden colonizar la misma; dilucidar el o los vehículos más adecuados; y estandarizar las dosis óptimas. Numerosas iniciativas se están llevando a cabo en el campo de la investigación de probióticos. Las mismas buscan atribuirle a la terapia de reemplazo un papel prominente como alternativa ecológicamente inteligente para la prevención de la enfermedad caries en el futuro.

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

## REFERENCIAS

- (1) Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis* 2005; 11(3):131-7. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01109.x
- (2) Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res* 2004; 38(3):182-91. doi: 10.1159/000077753
- (3) Elavarasu S, Jayapalan P, Murugan T. Bugs that debugs: Probiotics. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; 4(Suppl 2):S319-22. doi: 10.4103/0975-7406.100286
- (4) Pérez-Luyo A. Probióticos: Una nueva alternativa en la prevención de la caries dental? *Rev Estomatol Herediana* 2008; 18(1):65-68.
- (5) He X, Lux R, Kuramitsu HK, Anderson MH, Shi W. Achieving probiotic effects via modulating oral microbial ecology. *Adv Dent Res* 2009; 21(1):53-6. doi: 10.1177/0895937409335626
- (6) Kelsch N. Understanding Advances in Naturally Occurring Probiotics-Their Role in a New Daily Oral Health Care Regimen. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 2011; 32:18-20.

- (7) Van Loveren C, Broukal Z, Oganessian E. Functional foods/ingredients and dental caries. *Eur J Nutr* 2012; 51(Suppl 2):S15-25. doi: 10.1007/s00394-012-0323-7
- (8) Anilkumar K, Monisha AL. Role of friendly bacteria in oral health - a short review. *Oral Health Prev Dent* 2012; 10(1):3-8. doi: 10.3290/j.ohpd.a25692
- (9) NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19(12):2317-23. doi: 10.1101/gr.096651.109
- (10) Reid G. Probiotics to prevent the need for, and augment the use of, antibiotics. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006; 17(5):291-5. doi: 10.1155/2006/934626
- (11) Bizzini B, Pizzo G, Scapagnini G, Nuzzo D, Vasto S. Probiotics and oral health. *Curr Pharm Des* 2012; 18(34):5522-31. doi: 10.2174/138161212803307473
- (12) Twetman S. Are we ready for caries prevention though bacteriotherapy? *Braz Oral Res* 2012; 26(Spec Iss 1):64-70. doi: 10.1590/s1806-83242012000700010
- (13) Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis* 2007; 13(5):443-51. doi: 10.1111/j.1601-0825.2007.01386.x
- (14) Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43(11):5721-32. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
- (15) Samot J, Badet C. Antibacterial activity of probiotic candidates for oral health. *Anaerobe* 2013; 19:34-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.007
- (16) Thomas J. Prebiotics, probiotics, and oral microbial wellness. *COMPENDIUM* 2011; 32(3):13-20.
- (17) Stamatova I, Meurman JH. Probiotics: Health benefits in the mouth. *Am J Dent* 2009; 22(6):329-38.
- (18) Twetman S, Stecksén-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18(1):3-10. doi: 10.1111/j.1365-263X.2007.00885.x
- (19) World Health Organization. Food and Health Agricultural Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 11 p. Available from: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf) [Consulted: 31/08/2018].
- (20) Bonifait L, Chandad F, Grenier D. Probiotics for oral health: myth or reality? *J Can Dent Ass* 2009; 75(8):585-90.
- (21) Tagg JR, Dierksen KP. Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention. *Trends Biotechnol* 2003; 21(5):217-23. doi: 10.1016/S0167-7799(03)00085-4
- (22) Milner JA. Functional foods: the US perspective. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6 Suppl):1654S-9S. doi: 10.1093/ajcn/71.6.1654S
- (23) Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6 Suppl):1682S-7S. doi: 10.1093/ajcn/71.6.1682S
- (24) Reid G. Safe and efficacious probiotics: what are they? *Trends Microbiol* 2006; 14(8):348-52. doi: 10.1016/j.tim.2006.06.006
- (25) Marttinen AM, Haukioja AL, Keskin M, Söderling EM. Effects of *Lactobacillus reuteri* PTA 5289 and *L. paracasei* DSMZ16671 on the Adhesion and *Biofilm* Formation of *Streptococcus mutans*. *Curr Microbiol* 2013; 67(2):193-9. doi: 10.1007/s00284-013-0352-3
- (26) Mohanty R, Nazareth B, Shrivastava N. The potential role of probiotics in periodontal health. *RSBO* 2012; 9(1):85-8.
- (27) Saraf K, Shashikanth MC, Priy T, Sultana N, Chaitanya NC. Probiotics: do they have a role in medicine and dentistry? *J Assoc Physicians India* 2010; 58:488-90, 495-6.



- (28) Revathi K, Chethan M, Udayshanakar. Probiotics: A New Approach in Prevention of Dental Caries. In J Stom 2012; 3(3):173-5.
- (29) Haukioja A, Yli-Knuuttila H, Loimaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH, et al. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria *in vitro*. Oral Microbiol Immunol 2006; 21(5):326-32. doi: 10.1111/j.1399-302X.2006.00299.x
- (30) Twetman L, Larsen U, Fihén N-E, Stecksén-Blicks C, Twetman S. Coaggregation between probiotic bacteria and caries-associated strains: an *in vitro* study. Acta Odontol Scand 2009; 67(5):284-288. doi: 10.1080/00016350902984237
- (31) Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gum containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. Acta Odontol Scand 2009; 67(1):19-24. doi: 10.1080/00016350802516170
- (32) Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. Future Microbiol 2012; 7(12):1355-71. doi: 10.2217/fmb.12.113
- (33) Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Neeser J. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. Eur J Oral Sci 2002; 110(3):218-24. doi: 10.1034/j.1600-0447.2002.21216.x
- (34) Hedberg M, Hasslöf P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic bacteria-an *in vitro* study. Oral Microbiol Immunol 2008; 23(6):482-5. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00457.x
- (35) Keller MK, Hasslöf P, Dahlén G, Stecksén-Blicks C, Twetman S. Probiotic supplements (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289) do not affect regrowth of mutants *streptococci* after full-mouth disinfection with chlorhexidine: a randomized controlled multicenter trial. Caries Res 2012; 46(2):140-6. doi: 10.1159/000337098
- (36) Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary *mutans streptococci* and *lactobacilli*. Clin Oral Investig 2007; 11(4):425-9. doi: 10.1007/s00784-007-0129-9
- (37) Caglar E, Kuscu OO, Cildir SK, Kuvvetli SS, Sandalli N. A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary *mutans streptococci* and *lactobacilli*. Int J Paediatr Dent 2008; 8(1):35-9. doi: 10.1111/j.1365-263X.2007.00866.x
- (38) Jarvi K. Probiotics: An Emerging Concept in the Treatment of Oral Diseases. J California Dent Hygienists' Assoc 2009; 24(2):16-17.
- (39) de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv Biochem Eng Biotechnol 2008; 111:1-66. doi: 10.1007/10\_2008\_097
- (40) Fierro Monti C, Aguayo-Saldías C, Lillio Climent F, Riveros-Figueroa F. Rol de los Probióticos como bacterioterapia en Odontología. Revisión de la literatura. Odontoestomatología 2017; XIX(30):4-13. doi: 10.22592/o2017n30a2
- (41) Coqueiro AY, Bonvini A, Raizel R, Tirapegui J, Rogero MM. Probiotic supplementation in dental caries: is it possible to replace conventional treatment? Nutrire 2018; 43(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s41110-018-0064-3>
- (42) Caglar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. Effect of yogurt with *Bifidobacterium* DN-173 010 on salivary mutants *streptococci* and *lactobacilli* in young adults. Acta Odontol Scand 2005; 63(6):317-20. doi: 10.1080/00016350510020070






# Angiomiolipoma renal gigante: una presentación poco frecuente

## Giant renal angiomyolipoma: a rare presentation

## Angiomiolipoma gigante renal: uma apresentação rara

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.7>

Marcelo Alves <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0057-375X>

Ariel Fraga <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-1338-0842>

Fabiana Gobertti <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-6131-640X>

Andrea Rocca <sup>d</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-1316-6734>

(a) Servicio de Urología. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(c) Servicio Centro de Materiales. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(d) Servicio de Enfermedades Hepáticas. Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

### RESUMEN

El angiomiolipoma renal es un tumor benigno de hallazgo incidental ecográfico en el 60% de casos. El estudio con Tomografía Computada o Resonancia Magnética hace diagnóstico por la presencia de grasa intratumoral. El calibre vascular aumentado lo distingue en la tomografía del liposarcoma, diagnóstico diferencial cuando el angiomiolipoma es de gran tamaño. De acuerdo a su volumen, se define control con observación o tratamiento activo para evitar la principal complicación: la hemorragia espontánea que se presenta en un 50-60% de los casos, y puede ser grave. El objetivo es eliminar el tumor con la menor morbilidad preservando función renal. Existen varias opciones a seleccionar según el tamaño del tumor, y la función renal actual o con riesgo de alteración: nefrectomía total; nefrectomía preservadora de nefronas por cirugía robótica es otra alternativa conservadora en desarrollo; embolización selectiva de ramas de la arteria renal o técnicas de ablación tisular (crioablación, radiofrecuencia). La nefrectomía parcial laparoscópica tiene resultados comparables a la cirugía radical. Presentamos el caso clínico de una paciente con un angiomiolipoma renal gigante y su resolución quirúrgica.

**PALABRAS CLAVE:** Angiomiolipoma; Nefrectomía.

### ABSTRACT

Renal angiomyolipoma is a benign tumor of incidental ultrasound finding in 60% of cases. The study with Computed Tomography or Magnetic Resonance makes diagnosis by the presence of intratumoral fat. The increased vascular calibre distinguishes it in liposarcoma tomography, differential diagnosis when the angiomyolipoma is large. According to its volume, control is defined with observation or active treatment to avoid the main complication: spontaneous hemorrhage that occurs in 50-60% of cases, and can be serious. The objective is to eliminate the tumor with the least morbidity while preserving renal function. There are several options to select according to the size of the tumor, and the current renal function or with risk

Recibido para evaluación: Junio 2019

Aceptado para publicación: Setiembre 2019

Correspondencia: Av. 8 de octubre 3020. C.P. 11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int.8180.

E-mail de contacto: mantoniafraga@gmail.com

of alteration: total nephrectomy; nephron-preserving nephrectomy by robotic surgery is another conservative alternative in development; selective embolization of branches of the renal artery or techniques of tissue ablation (cryoablation, radiofrequency); laparoscopic partial nephrectomy has results comparable to radical surgery.

We present the clinical case of a patient with a giant renal angiomyolipoma and its surgical resolution.

**KEY WORDS:** Angiomyolipoma; Nephrectomy.

## RESUMO

O angiomiolipoma renal é um tumor benigno com achado ultrassonográfico incidental em 60% dos casos. O estudo com Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética faz o diagnóstico pela presença de gordura intratumoral. O aumento do calibre vascular distingue-o na tomografia de lipossarcoma, diagnóstico diferencial quando o angiomiolipoma é grande. De acordo com seu volume, o controle é definido com observação ou tratamento ativo para evitar a principal complicação: hemorragia espontânea que ocorre em 50-60% dos casos, podendo ser grave. O objetivo é eliminar o tumor com menor morbidade, preservando a função renal. Existem várias opções para selecionar de acordo com o tamanho do tumor e a função renal atual ou com risco de alteração: a nefrectomia total; a nefrectomia robótica conservadora de nefrectomia é outra alternativa conservadora no desenvolvimento; a embolização seletiva de ramos da artéria renal ou técnicas de ablação tecidual (crioablação, radiofrequência); a nefrectomia parcial laparoscópica tem resultados comparáveis à cirurgia radical.

Apresentamos o caso clínico de um paciente com angiomiolipoma renal gigante e sua resolução cirúrgica.

**PALAVRAS CHAVE:** Angiomiolipoma; Nefrectomia.

## INTRODUCCIÓN

Los angiomiolipomas (AML) son tumores mesenquimales generalmente benignos, formados por tejido graso maduro, músculo liso y vasos sanguíneos aberrantes.

Su incidencia es entre 1-3% de los tumores renales, pero es el más frecuente de los tumores benignos. La etiología y patogenia del AML son desconocidas.

Su detección incidental es creciente por el uso cada vez mayor de técnicas de imagen realizadas por otras causas. Tiene características clínicas y radiológicas específicas que permiten hacer el diagnóstico preoperatorio en la mayoría de los casos. Para pacientes con AMLs menores a 4 cm y asintomáticos es posible el control clínico y de imagen periódicos. En los casos de mayor volumen el riesgo de sangrado grave es mayor, por lo que se considera el tratamiento activo. El mismo ofrece

distintas modalidades terapéuticas: nefrectomía total o parcial, o terapias no resectivas (embolización arterial, radiofrecuencia). La selección se realiza de acuerdo a cada situación particular, con el objetivo de eliminar la masa tumoral con la premisa de preservar la función renal (1,2).

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente sexo femenino de 54 años de edad, que consulta por dolor intenso de aparición brusca en hipocondrio derecho irradiado a fosa lumbar derecha, con náuseas y sudoración profusa, sin repercusión hemodinámica y que requiere analgesia endovenosa. Como antecedente relevante presenta dolor lumbar derecho, gravativo, sin irradiaciones, de leve intensidad de dos años de evolución.

Al examen físico tiene un buen estado general y se destaca el hallazgo de una tumoración palpa-

ble que ocupa el hipocondrio y la fosa lumbar derechos, redondeada, de superficie lisa, indolora, de 10 x 7 cm, firme, que no sobrepasa la línea media con contacto lumbar interno e inmediato y peloteo. Semiológicamente esta tumoración corresponde a una renomegalia.

La ecografía abdominal y de aparato urinario evidencia una tumoración sólida renal derecha hiper-cogénica de 110 x 90 x 70 mm a nivel mesorenal que se extiende a polo inferior.

La tomografía computada (TC) tóraco-abdominal con contraste muestra el riñón derecho aumentado de tamaño en forma difusa, a expensas de una tumoración mesorenal, grande, de aproximadamente 15 x 9 cm, heterogénea que se extiende hacia el polo inferior y el retroperitoneo. Esta tumoración tiene densidad grasa (-30 UH) y se realza levemente con la administración de contraste i/v, con un umbral de atenuación entre 20 y 100 UH (figura 1). Otro elemento a destacar es la importante circulación colateral que presenta la lesión. Estas características radiológicas permiten plantear el diagnóstico clínico, tomográfico y etiológico de un angiomiolipoma (AML) gigante ya que es el único tumor renal que tiene grasa.



Figura 1. TC Angiomiolipoma Renal Derecho.

Se realiza cirugía de coordinación por abordaje abierto transperitoneal mediante incisión transversa de hipocondrio derecho extendida a flanco, con dominio primario del pedículo renal. Los hallazgos intraoperatorios confirman un tumor con gran circulación colateral, de contenido predominantemente graso, topografiado a nivel del riñón derecho, con un claro plano de separación con tejidos y órganos vecinos. Procediéndose a la nefrectomía radical en forma reglada y sin incidentes. Se envía pieza a estudio anatómo patológico. La evolución

postoperatoria es buena y sin complicaciones. La anatomía patológica informa: Macroscopía: Riñón derecho mide 180 x 14 x 90 mm. Se observa una tumoración que lo atraviesa a nivel del hilio y polo inferior de aspecto adiposo, infiltrante, de 16 x 11 x 8 mm, que deja un remanente de parénquima renal de 50 mm de eje mayor, obliterando el hilio renal (figura 2).



Figura 2. Tumoración renal. Macroscopía.

La microscopía observa una proliferación celular de estirpe mesenquimática constituida por adipocitos maduros y células musculares lisas. Los vasos son de aspecto dismórfico, de paredes engrosadas y con luces excéntricas (figura 3). La lesión presenta un crecimiento expansivo infiltrativo con compromiso del hilio renal. Todas estas características son concordantes con el diagnóstico de un angiomiolipoma renal gigante.

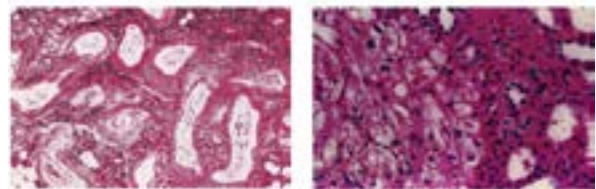


Figura 3. Microscopía AML.

## DISCUSIÓN

La presentación clínica más frecuente del AML renal es el hallazgo incidental en un estudio por imágenes de una lesión pequeña y asintomática (60% de los casos). La mayoría de las lesiones no superan los 5 cm de diámetro. Si las lesiones son grandes pueden ser sintomáticas presentándose con: dolor en flanco (40%), tumoración palpable (40%), hematuria (30%) y shock hipovolémico (10%). En algunos casos se presenta con la tríada de Lenk caracterizada por dolor agudo, masa palpa-

ble y signos de hemorragia interna (shock hipovolémico), que requiere nefrectomía de urgencia (1). La principal complicación de los AML, que puede ser de extrema gravedad, es el sangrado. La existencia de vasos anormales dentro de la lesión (aneurismas) explica la predisposición a las hemorragias dentro del tumor y en el retroperitoneo. Los AML mayores de 4 cm pueden presentar hemorragias espontáneas en un 50-60% de los casos (2). En el caso de esta paciente se destaca el tamaño del AML, su presentación con dolor y tumoración palpable a pesar de lo cual no se detectó hemorragia tumoral como complicación.

El diagnóstico de AML renal es imagenológico por TC o Resonancia Magnética (RM) y se basa en la presencia de grasa en el tumor. Con excepción del lipoma perirrenal y del liposarcoma, la presencia de grasa en un tumor renal no calcificado, es altamente específico de AML.

La ecografía abdominal ha incrementado la detección de los tumores renales asintomáticos, siendo el angiomiolipoma y el carcinoma renal los más frecuentemente detectados. El angiomiolipoma se ve como una masa hiperecogénica bien delimitada. Esta hiperecogenicidad se debe a la interface acústica entre el tejido graso y el músculo liso, lo cual hace del angiomiolipoma el más ecodenso de los tumores renales. Pueden presentar áreas hipocogénicas en caso de necrosis o hemorragia antigua. Tanto el carcinoma de células renales (CCR) como el AML pueden presentar características ecográficas similares. Las lesiones renales ecogénicas deben estudiarse en forma complementaria con TC o RM a fin de definir la presencia de grasa intratumoral. Es excepcional la presencia de grasa en el CCR (3).

En la TC el AML se presenta como un tumor heterogéneo, con contenido de densidad grasa y de partes blandas, que incrementa en forma variable con el contraste de acuerdo a su contenido de músculo liso y vasos. La detección de pequeñas cantidades de grasa requiere un criterio diagnóstico estricto, con un umbral de atenuación de menos 20 UH o menor.

Dado que el angiomiolipoma puede crecer exofíticamente, es frecuente su extensión al espacio perirrenal, quedando siempre un pequeño defecto en el parénquima renal en su lugar de origen. La demostración de una muesca en el parénquima renal, la presencia de vasos dilatados o aneurismáticos y la multiplicidad de las lesiones colaboran en el diagnóstico tomográfico de AML (3,4). Si la TC no es diagnóstica, se debe recurrir a la RM, utilizando secuencias dinámicas con contraste y técnica de supresión grasa (3). La resonancia magnética (RM) está indicada en aquellos casos en los cuales existe la duda de la presencia de grasa intratumoral ya que ésta puede ponerse en evidencia con la técnica de supresión grasa, o cuando la TC con contraste intravenoso estuviera contraindicada. Otras indicaciones de la RM son un tumor voluminoso y/o con trombo en la vena renal o cava en que los cortes sagitales permiten el diagnóstico de extensión y relaciones con órganos vecinos. El diagnóstico diferencial de un AML renal cuando posee gran tamaño es con el liposarcoma. Ambas son masas retroperitoneales con contenido graso. En ocasiones, sus apariencias son muy similares, e inclusive su diagnóstico histológico presenta dificultades. Sin embargo, su diferenciación es importante ya que el pronóstico y tratamiento son diferentes.

Comparativamente, el liposarcoma nace en la grasa retroperitoneal, incluyendo la grasa perirrenal, dentro de la fascia de Gerota, asociados frecuentemente a la cápsula renal y por ello llamados liposarcomas capsulares. Cuando crecen desplazan, comprimen y distorsionan el riñón, pero no invaden el parénquima renal adyacente. Por otra parte, el angiomiolipoma contiene vasos aumentados de tamaño, que sólo pueden ser vistos en las TC contrastadas, mientras que los liposarcomas bien diferenciados son relativamente avasculares y los vasos presentes no están agrandados, siendo éste un signo auxiliar para el diagnóstico. También debe considerarse como signo auxiliar el hecho de la multiplicidad de lesiones encontradas en el AML (4).



Otros diagnósticos diferenciales lo constituyen el CCR (que en muy raras ocasiones pueden contener grasa) y también se han reportado casos aislados de metástasis con contenido graso.

El AML tiene en la mayoría de los casos un comportamiento benigno, sin embargo, en algunos casos se producen complicaciones potencialmente graves como la hemorragia retroperitoneal. Ésta es más frecuente en pacientes con tumores mayores a 4 cm o embarazadas. En casos poco frecuentes un AML puede presentar: trombo tumoral en la vena renal y/o vena cava; multifocalidad e incluso la afectación de ganglios linfáticos regionales. Esta forma de presentación corresponde a un patrón de crecimiento multifocal más que metástasis. Es excepcional que se desarrolle un sarcoma a partir de un AML esporádico. Con mayor frecuencia se han comunicado casos de transformación epitelioide de un AML clásico. Únicamente las metástasis o un franco crecimiento sarcomatoso de alto grado pueden ser considerados criterios estrictos de malignidad (2,3).

La anatomía patológica describe al AML macroscópicamente como un tumor bien delimitado, no encapsulado. Generalmente tiene un crecimiento expansivo más que infiltrativo, con claro plano de separación con el riñón. Este tipo de tumor en la mayoría de los casos se desarrolla dentro del parénquima renal y es exofítico en un 25% de los casos. En el 88% de los casos se extiende a través de la cápsula renal y con escasa frecuencia al sistema venoso. El AML clásico está compuesto por una proporción variable de tejido adiposo, células musculares fusiformes, epiteloides y vasos sanguíneos anómalos de paredes gruesas. En general los pacientes con AML menores de 4 cm y asintomáticos pueden ser controlados (sin un tratamiento activo) con observación y evaluaciones repetidas con ecografía y TC cada 6 a 12 meses para determinar la velocidad de crecimiento y la importancia clínica de la lesión. La mayoría de los investigadores sugieren 4 cm como el tamaño umbral de intervención, aunque otros sugieren 8 cm. En el caso de pacientes con tumores de mayor

tamaño y/o sintomáticos, debe considerarse un tratamiento activo teniendo presente la edad, patologías coexistentes y otros factores relacionados. El objetivo terapéutico es eliminar el tumor con la menor morbilidad preservando la función renal. Existen varias opciones terapéuticas: técnicas resectivas (abierta o video asistida) como la nefrectomía total o nefrectomía preservadora de nefronas (NPN) y no resectivas como la embolización selectiva de ramas de la arteria renal (SAE) o técnicas de ablación tisular (crioablación, radiofrecuencia). Actualmente el tratamiento en lo posible debe ser conservador. En especial los pacientes con enfermedad bilateral, insuficiencia renal previa u otros trastornos con riesgo de deterioro funcional renal en el largo plazo son candidatos a técnicas conservadoras (5,6).

La nefrectomía se realiza en casos de diagnóstico no definido, asociación con CCR o sustitución de la mayor parte del parénquima renal por tumor. La mayoría de los pacientes con una hemorragia aguda o potencialmente fatal requieren una nefrectomía total de urgencia. El abordaje para el tratamiento quirúrgico puede ser abierto, video asistido (laparoscopia, lumboscópica) o robótico. La evolución de la laparoscopia ha permitido que la nefrectomía parcial laparoscópica sea una alternativa en los tumores de entre 4 a 7 cm y en localizaciones complejas, con resultados comparables a la cirugía radical (7).

En la actualidad hay trabajos que establecen que la NPN robótica es una opción conservadora efectiva, segura, que brinda buena preservación de la función renal en seguimiento a largo plazo (7,8). La SAE puede estar indicada cuando los tumores son más pequeños y tienen menor cantidad de angiogénesis, dando mejores resultados con menos complicaciones (2,3).

La radiofrecuencia (RFA) parece ser una prometedora estrategia alternativa. Tiene la ventaja potencial de la repetitividad. En los estudios actuales, la RFA no dio lugar a complicaciones mayores a largo plazo y presentó una reducción de la masa tumoral del 20%. El atractivo es la selectividad

de la zona de acción, evitando parénquima renal normal y disminuyendo el riesgo de sangrado (6). Actualmente se están investigando nuevos fármacos como inhibidores de la angiogénesis (sirolimus) que podrían ser útiles y evitarían las terapias activas si se administran precozmente en el proceso de la enfermedad.

In-vitro los estudios que utilizan inmunoblot e inmunohistoquímica han confirmado la activación de la vía mTOR en el AML esporádico. Por lo tanto, los inhibidores de la mTOR, como el sirolimus podrían tener un papel en el tratamiento (2,5,9).

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

### REFERENCIAS

- (1) Pedemonte JG, Degiovanni D, Pusterla D, Reibel C, Di Nucci J, Boccio C, et al. Tríada de Lenk como presentación clínica del angiomiolipoma. *Actas Urol Esp* 2008; 32(8):850-854.
- (2) Bestard Vallejo JE, Trilla Herrera E, Celma Domenech A, Pérez Lafuente M, de Torres Ramírez I, Morote Robles J. Angiomiolipomas renales: presentación, tratamiento y resultado de 20 casos. *Actas Urol Esp* 2008; 32(3):307-315.
- (3) Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004; 66(3):924-934. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00838.x
- (4) Henske EP, Ao X, Short MP, Greenberg R, Neumann HP, Kwiatkowski DJ, et al. Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. *Mod Pathol* 1998; 11(7):665-668.
- (5) Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010; 105(1):101-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08649.x
- (6) Iriarte Soldevilla J, Senarriaga Ruiz de la Illa N, Lacasa Viscasillas I, Loizaga Iriarte A, Zubiaur Libano C, Unda Urzaiz M. Tratamiento actual de las masas renales pequeñas. *Actas Urol Esp* 2009; 33(5):505-51.
- (7) Castillo O, Fonerón A, Vidal I, Tapia C. Nefrectomía parcial laparoscópica en angiomiolipoma gigante. *Rev Chil Cir* 2008; 60(5):442-446. doi: 10.4067/S0718-40262008000500014
- (8) Lin CY, Yang CK, Ou YC, Chiu KY, Cheng CL, Ho HC. Long-term outcome of robotic partial nephrectomy for renal angiomyolipoma. *Asian J Surg* 2018; 41(2):187-191. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.11.003
- (9) El-Hashemite N, Walker V, Zhang H, Kwiatkowski DJ. Loss of Tsc1 or Tsc2 induces vascular endothelial growth factor production through mammalian target of rapamycin. *Cancer Res* 2003; 63(17):5173-7.



# Hipertensión pulmonar secundaria a síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño


## Pulmonary hypertension secondary to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

## Hipertensão pulmonar secundária á síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva a do sono



<http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.8>

Carolina Castrillón <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-3024-4631>

Flavia Leizagoyen <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-1324-4982>

María Piñeyrua <sup>c</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-4739-9218>

(a) Departamento de Medicina, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Ex asistente Clínica Médica 1, Hospital Maciel.

(c) Ex asistente Clínica Médica 1, Hospital Maciel.

### RESUMEN

La hipertensión pulmonar definida como una presión pulmonar media mayor a 20-25 mmHg puede ser secundaria a múltiples patologías, teniendo las enfermedades respiratorias un rol fundamental.

A continuación, se describe el caso clínico de un paciente portador de insuficiencia cardíaca derecha con hipertensión pulmonar severa, confirmada por ecocardiograma transtorácico. Destacamos la confirmación del diagnóstico a través del cateterismo cardíaco derecho que clasifica a este caso dentro del subgrupo 3 de hipertensión arterial pulmonar, es decir secundaria a enfermedades pulmonares. Al avanzar en la búsqueda de la etiología surge el planteo de Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del sueño severo. Esta causa oculta es relativamente frecuente en personas con sobrepeso obesidad, sin embargo, es rara como causa única de hipertensión severa. Es reconocido que las patologías más frecuentes en el subgrupo 3 son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las intersticiopatías y la combinación de fibrosis parenquimatosa y enfisema.

El objetivo del presente trabajo es reportar un caso infrecuente en la práctica clínica por su forma de presentación y sus causas determinantes y realizar una breve revisión del algoritmo diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Apnea Obstructiva del Sueño; Hipertensión Pulmonar; Insuficiencia Cardíaca; Síndromes de la Apnea del Sueño.

### ABSTRACT

Pulmonary Hypertension defined as a mean pulmonary pressure greater than 20-25 mmHg may be secondary to multiple pathologies, with respiratory diseases playing a fundamental role.

The clinical case of a patient with right-sided heart failure with severe pulmonary hypertension, confirmed by transthoracic echocardiogram, is described below. We highlight the confirmation of the diagnosis through the right cardiac catheterization that classifies this case within subgroup 3 of pulmonary arterial hypertension, that is secondary to pulmonary diseases. As the search for aetiology progresses, the syndrome of

Recibido para evaluación: Julio 2019

Aceptado para publicación: Setiembre 2019

Correspondencia: Av. 8 de octubre 3020. C.P. 11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int.1961.

E-mail de contacto: carocastri@yahoo.com.ar

Obstructive Apnea-Hypopnea of severe sleep arises. This hidden cause is relatively frequent in overweight obese people, however, it is rare as the only cause of severe hypertension. It is recognized that the most frequent pathologies in subgroup 3 are: chronic obstructive pulmonary disease, interstitiopathies and the combination of parenchymal fibrosis and emphysema.

The objective of this work is to report an infrequent case in clinical practice due to its form of presentation and its determining causes and to carry out a brief review of the diagnostic algorithm.

**KEY WORDS:** Sleep Apnea, Obstructive; Hypertension, Pulmonary; Heart Failure; Sleep Apnea Syndromes.

## RESUMO

A hipertensão pulmonar definida como pressão pulmonar média maior que 20-25 mmHg pode ser secundária a múltiplas patologias, sendo que as doenças respiratórias têm papel fundamental.

O caso clínico de um paciente com insuficiência cardíaca direita com hipertensão pulmonar grave, confirmado pelo ecocardiograma transtorácico, é descrito a seguir. Destaca-se a confirmação do diagnóstico através do cateterismo cardíaco direito que classifica este caso no subgrupo 3 da hipertensão arterial pulmonar, ou seja, secundário a doenças pulmonares. À medida que a busca pela etiologia progride, surge a síndrome da Apneia Obstrutiva-Hipopneia do sono grave. Esta causa oculta é relativamente frequente em pessoas obesas com excesso de peso, no entanto, é rara como a única causa de hipertensão arterial grave. Reconhece-se que as patologias mais frequentes no subgrupo 3 são: doença pulmonar obstrutiva crônica, interstiopatias e a combinação de fibrose parenquimatosa e enfisema.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso raro na prática clínica devido à sua forma de apresentação e suas causas determinantes e realizar uma breve revisão do algoritmo diagnóstico.

**PALAVRAS CHAVE:** Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertensão Pulmonar; Insuficiência Cardíaca; Síndromes da Apneia do Sono.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) se caracteriza por un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o de la resistencia vascular ya sea por una patología cardíaca o respiratoria, enfermedad idiopática o complicación de otra patología sistémica. Se define como una presión pulmonar media mayor a 20-25 mmHg en reposo (1).

Es una enfermedad crónica, que en sus etapas finales lleva a la insuficiencia cardíaca derecha, lo que sella su pronóstico. A pesar de los continuos avances en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad, la baja prevalencia y no tener síntomas específicos en etapas iniciales favorece su subdiagnóstico, lo que conlleva a una elevada mortalidad (1,2).

La clínica es inespecífica, la insuficiencia cardíaca derecha es la presentación clásica. La paraclínica

está orientada a descartar etiologías secundarias de HTP, siendo el cateterismo derecho (CCD) que confirmará e identificará el perfil hemodinámico de la misma (2).

El tratamiento depende de la etiología de la HTP. La evaluación inicial de los pacientes con HTP debe completarse con la evaluación pronóstica. Para ello se emplea un conjunto amplio de variables (clínica, laboratorio, tolerancia al esfuerzo y la función del ventrículo derecho), que de forma separada se relacionan con la supervivencia (2).

El Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) se caracteriza por la tríada básica de ronquido, apneas nocturnas observadas y somnolencia diurna. La presencia de episodios repetidos de obstrucción completa (apneas) o parcial (hipopneas) de la vía respiratoria superior secundaria a colapso de las partes blandas farín-



geas, reduce la cantidad de oxígeno disponible en la sangre, lo que conduce a episodios de hipoxemia, cambios de presión intratorácica y activación del sistema simpático (3,4).

Se han reconocido a la hipoxia y la hipercapnia, entre otros, como los principales mecanismos que repercuten en la circulación pulmonar provocando en algunos pacientes hipertensión pulmonar (3). Esto contribuye a la prevalencia alta de HTP en pacientes con SAOS (4).

### CASO CLÍNICO

- Sexo Masculino, 39 años. AP: patología congénita de la esfera ORL con varias intervenciones quirúrgicas con necesidad de traqueostomía. Aumento de más de 20 kg en el último año.
- Consulta por edemas de miembros inferiores simétricos hasta rodilla, fríos gravitacionales que dejan godet. Al examen: microretrognatia. CV: elementos de falla cardíaca derecha.
- Paraclínica: ECG (figura 1), Radiología Tórax (figura 2). Se plantea insuficiencia cardíaca derecha solicitándose otros estudios.
- Ecocardiograma transtorácico (ETT): hipertrofia, dilatación y disfunción sistólica de VD. TSVD dilatado de 31 mm. VTI VD 7cm IT moderada. Dilatación aurícula derecha por área. HTP severa: PSAP 83 mmHg.
- Centellograma pulmonar y angioTAC, sin evidencia de TEP. TACAR normal. DLCO: patrón funcional restrictivo grado leve. Moderado compromiso transferencia gaseosa medida a través de DLCO.
- Polisomnografía: síndrome apnea-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) de grado severo. Índice apnea-hipopnea/hora: 49,9. Test de marcha: saturación basal 98% post ejercicio 85%
- VIH negativo. Serologías hepatitis negativas. TSH normal. Panel autoinmune negativo.

- Cardioresonancia: FEVD levemente disminuida 48%. No shunts intracardiacos.
- Cateterismo derecho: hipertensión pulmonar severa (55mmHg) del grupo 3 vinculado a apnea severa. Se inicia en tratamiento farmacológico de su insuficiencia cardíaca y tratamiento del SAHOS con CPAP.
- Al año se realiza ETT de control, que evidencia FEVI normal, cavidades derechas dilatadas con función sistólica normal, insuficiencia tricúspide moderada que permite estimar PSAP de 85 mmHg. Una prueba de marcha que informa un EAV Borg final de 9 (muy severa), desaturación post ejercicio de 93%. Pendiente la resolución quirúrgica del SAHOS.



Figura 1. Electrocardiograma: Eje 0-90° Ritmo sinusal. Se observa el bloqueo de rama derecha.



**Figura 2.** Radiología de Tórax: se observa aurícula derecha aumentada de tamaño con rectificación del arco de la arteria pulmonar. Hilios congestivos con opacidad en bases inhomogéneas en vidrio deslustrado.

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

La HTP se define como un trastorno fisiopatológico y hemodinámico dado por un aumento de la presión de la arteria pulmonar media mayor o igual a 20-25 mmHg en reposo, calculada por CCD. En la actualidad se divide en 5 grupos:

- 1) HAP (hipertensión arterial pulmonar).
- 2) HAPCI secundaria a cardiopatía izquierda.
- 3) HTP secundaria a enfermedades pulmonares.
- 4) HTP tromboembólica crónica y otras obstrucciones arteriales.
- 5) HTP mecanismo desconocido y/o mecanismo multifactorial (1,2,5).

El grupo 2 constituye la causa más frecuente de HTP, seguida del grupo 3, siendo esta generalmente de grado moderado. Es muy escasa la información sobre las formas severas de HTP en los grupos 2 y 3, así como el impacto de la HTP en su conjunto sobre la morbimortalidad (2). Nuestro paciente corresponde al grupo 3, HTP secundaria a enfermedades pulmonares. La prevalencia de la HTP en el SAHOS se calcula entre 17 y 53% en varios estudios (4). Frecuentemente se ve al SAHOS como agravante de la misma, no como causa única.

Los pacientes con SAOS e HTP tienen una tasa de mortalidad más alta que los pacientes con SAOS sin HTP. El tratamiento de los trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) es de importancia en el paciente con HTP y SAOS (4).

La clínica se presentó de forma clásica como insuficiencia cardíaca derecha.

En cuanto al algoritmo diagnóstico el ETT es la primera prueba a realizar ante una sospecha clínica de HP. Se puede determinar la probabilidad de la HTP de acuerdo con la velocidad pico de regurgitación tricúspide y la presencia de otros signos ecocardiográficos de HTP, al tiempo que nos permite descartar cardiopatía izquierda, causa más frecuente de HTP (1,2).

Actualmente se recomienda el cribado de HTP con ETT en sujetos asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo de desarrollar HTP. Estos grupos de riesgo incluyen: pacientes con esclerosis sistémica (ES), los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HTP hereditaria y los pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático. En el resto de los casos, la ETT se realizará en base a la sospecha clínica (2,6).

El electrocardiograma y radiología de tórax son estudios complementarios con hallazgos frecuentes pero inespecíficos (1,5).

Con una ETT compatible, el siguiente paso es descartar la enfermedad cardíaca izquierda (HTP grupo 2) y la enfermedad respiratoria crónica (HTP grupo 3).

La gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (V-Q) se empleará para descartar enfermedad tromboembólica. Si existen defectos de perfusión en la gammagrafía V-Q, se completará el estudio de probable hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) mediante técnicas de imagen. Posteriormente se realizará el diagnóstico hemodinámico mediante CCD. Si no existen defectos de perfusión y se confirma la existencia de HTP, probable HAP, se completará el estudio para la identificación del subtipo de HAP (2,6).

La resonancia magnética cardíaca es útil en el se-



guimiento de los pacientes con HTP, mediante la evaluación más precisa posible de la morfología, masa y función del VD. Se han identificado varios parámetros de estructura y función biventricular con valor pronóstico y se ha demostrado su utilidad en el seguimiento a largo plazo al detectar disfunción ventricular derecha antes de la aparición de síntomas (1).

No existe ningún parámetro analítico que nos indique la presencia de HTP. La detección del péptido natriurético cerebral (BNP) y su precursor Pro-BNP son útiles para el seguimiento del paciente, predictor de riesgo independiente. Para descartar otras etiologías se debe realizar serología para virus de la hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), TSH y autoinmunidad para descartar la presencia de enfermedad del tejido conectivo (ETC) como posible condición asociada a la HTP, con especial atención en la esclerodermia (1,2).

Una ecografía abdominal se recomienda realizar en todos los pacientes para la exclusión de hipertensión portal como posible causa de HTP. En este paciente el diagnóstico definitivo se estableció mediante el cateterismo derecho luego de descartadas otras etiologías. El pronóstico sin tratamiento específico es de 2,8 años (1).

La frecuencia de la repetición de los exámenes debe establecerse en función del estado clínico. Se recomienda que los parámetros clínicos y los de realización más sencilla se evalúen cada 3-6 meses, y los de mayor complejidad, cada 6-12 meses o cuando exista deterioro clínico (2,6).

No existe acuerdo de cuando repetir el cateterismo derecho, se aconseja realizarlo cuando hay deterioro clínico o para verificar respuesta al tratamiento. El objetivo del tratamiento es reducir mortalidad y mejorar calidad de vida siendo el trasplante pulmonar el tratamiento definitivo en los casos que el tratamiento médico no consigue los resultados esperados. Con respecto al presente caso clínico, las enfermedades pulmonares que más comúnmente se asocian a HTP son la EPOC, las enfermedades pulmonares intersticia-

les y la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE). La presencia de HTP severa es poco habitual y se observa con mayor frecuencia en la CFPE (2).

En nuestro paciente se descartaron todas las etiologías, teniendo como único elemento el SAHOS severo por eso la importancia de su publicación no encontrando en la literatura casos similares. El tratamiento se basa en el uso de CPAP dado que se asocia con una disminución en la HTP en pacientes con SAOS. Sin embargo, hay estudios controvertidos sobre la mejoría de la HTP y el uso de CPAP (4).

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

## REFERENCIAS

- (1) Cadenas Menéndez S, Martín Moreiras J, Álvarez Vega P, González Calle D, Oterino Manzanos A, Escribano Subías P, et al. Hipertensión pulmonar (I). Hipertensión arterial pulmonar. Servicios de Neumología y Cardiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. España. Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario. *Medicine* 2017; 12(45):2655-73.  
doi: 10.1016/j.med.2017.11.003
- (2) Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Barcelona: SEPAR/Respira, 2017. 56 p. Disponible en:[http://issuu.com/separ/docs/normativa\\_70?=3049452/44188557](http://issuu.com/separ/docs/normativa_70?=3049452/44188557) [Consulta 20/07/2019].
- (3) Consenso Nacional sobre el síndrome de Apneas - Hipopneas del sueño. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Asociación Latinoamericana del Tórax. Asociación Sudamericana de Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 Supl 4:7-9.
- (4) Morales-Blanchir JE, Valencia-Flores M, Lozano-Cruz OA. El síndrome de apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y su asociación con hipertensión pulmonar. *Neumol Cir Tórax* 2017; 76(1):51-60.
- (5) Escribano Subías P. Comentarios a la guía ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69(2):102-8.  
doi: 10.1016/j.recesp.2015.11.032
- (6) Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2018; 54(4):205-15.  
doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.014



# Supervivencia de la medicina primitiva y empírica


## Parte 1

### Survival of primitive medicine and empirical

#### Part. 1

### Supervivência da medicina primitiva e empírica

#### Parte 1

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2019.38.2.9>

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

Médico. Miembro del Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay.

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

*Hay que empezar por darse cuenta de que nunca la imaginación popular prestará acatamiento completo al legislador de su salud que no ostente otro título que el universitario. Debe poseer también el de milagroso, y éste lo concede la misma fantasía del pueblo y nadie más.*

*Dr. Mateo Legnani, "Apuntes y reflexiones sobre el curanderismo".*

#### RESUMEN

Objeto de estudio por las ciencias sociales, las prácticas médicas primitivas no han sido tratadas en la literatura médica nacional sino por excepción. No obstante, nadie ignora que el arte de curar de la "etapa pre-científica" subsiste entre nosotros y es practicado o utilizado a diferentes niveles y con variado propósito: en la medicina popular, en las terapias alternativas, incluso persiste en el lenguaje médico. La extensión del tema obliga a separarlo en dos entregas.

**PALABRAS CLAVE:** Historia de la Medicina; Medicina Tradicional; Terapias Complementarias; Terapias Espirituales.

#### ABSTRACT

Subject of study by the social sciences, primitive medical practices have not been dealt with in the national medical literature but by exception. However, no one is unaware that the art of curing the "pre-scientific stage" subsists among us and is practiced or used at different levels and for different purposes: in popular medicine, in alternative therapies, it even persists in medical language. The extension of the subject obliges to separate it in two deliveries.

**KEY WORDS:** History of Medicine; Medicine, Traditional; Complementary Therapies; Spiritual Therapies.

#### RESUMO

Objecto de estudo das ciências sociais, as práticas médicas primitivas não foram tratadas na literatura médica nacional, mas por exceção. No entanto, ninguém ignora que a arte de curar o "estágio pré-científico" subsiste entre nós e é praticada ou utilizada em diferentes níveis e para diferentes fins: na medi-

Recibido para evaluación: Agosto 2019

Aceptado para publicación: Octubre 2019

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

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

na popular, nas terapias alternativas, ela persiste mesmo na linguagem médica. A extensão do assunto obriga a separá-lo em duas entregas.

**PALAVRAS CHAVE:** História da Medicina; Medicina Tradicional; Terapias Complementares; Terapias Espirituais.

## INTRODUCCIÓN

En 1985 y 1986, cuando la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina era presidida por el profesor Washington Buño (Montevideo, 1909-1990) me fue encargado para el *Primer Curso de Historia de la Medicina* organizado por esa Sociedad el capítulo "Medicina aborígen y folklore médico". Encaré el extenso e inabarcable tema reuniéndolo como "Medicina primitiva" y redacté para la ocasión una presentación que básicamente contenía cuatro subcapítulos, donde la medicina pre-científica y "primitiva", estaba presente:

- I) en la medicina aborígen
- II) en la medicina popular o folklore médico
- III) en las terapias alternativas y las sectas
- IV) en el lenguaje médico

Transcurridos treinta y más años de aquella presentación, la relectura del manuscrito merece obvias (no muchas) modificaciones, pero sobre todo agregados que el tiempo y las lecturas han ido sedimentando. Algunas prácticas subsisten; otras han desaparecido; incluso algunas han sido legalizadas. La magia es el fundamento de muchas de ellas.

**Magia y medicina:** medicina primitiva y magia tienen fuertes vínculos. La magia, es una actividad que pretende conseguir cosas extraordinarias con ayuda de objetos, seres o fuerzas sobrenaturales. La "magia curativa" es una rama de la magia general cuyo objeto es sanar. Es sorprendente cuanto de la práctica médica puede integrar el rubro "magia curativa".

¿Cuál es la diferencia entre la "medicina científica" que ejercemos hoy, cuyo fin es también sanar y la "magia curativa"? La "medicina científica" es una práctica plagada de empirismo, muy incierta en sus resultados, pero bastante tecnificada,

protocolizada, a diferencia de la "magia curativa". Pienso que la principal diferencia estriba en que la medicina que ejercemos debe pasar por la prueba de "la evidencia": los resultados de aplicar la técnica médica pueden (deben) ser evaluados, medidos, comparados, estadificados. No así en la magia. Ninguna práctica curativa ejercida con recursos mágicos ha podido nunca demostrar sus resultados aplicando un protocolo de evaluación.

¿Por qué subsisten entonces prácticas mágicas en la sociedad? Varias razones pueden esgrimirse:

- a) el acceso al médico puede ser difícil
- b) la marginalidad cultural facilita el "pensamiento primitivo"
- c) el mago se comunica mejor que el médico, es un apoyo espiritual, desarrolla un acto humanizado
- d) el descrédito de la medicina técnica (culpa de quienes la ejercen)

Pero calificar todo acto de magia curativa como engaño o superchería (que obviamente lo hay en su extenso catálogo) es equivocado. Hay sociedades o núcleos sociales en que la magia es un procedimiento legítimo y libremente aceptado, no como una estafa. El *brujo* o *chaman* africano tiene crédito en su tribu; también se le concede al *sacerdote* que alivia (cura) el dolor moral de su comunidad o exorciza, o al *psicoanalista* que ayuda -con su palabra- al convencido de su poder sanador. Predicadores han logrado reunir comunidades y conducir las a la muerte: el pastor evangélico estadounidense Jim Jones logró que 918 personas se suicidaran (y mataran a otros) en una única jornada, el 18 de noviembre de 1978 en Guyana, en un extremo de América del Sur.

Entrar a considerar las prácticas mágicas como medio de curación debe ser entonces emprendido con cautela y sin prejuicios.



## I. MEDICINA ABORIGEN

A diferencia de otros países americanos, no han sobrevivido en Uruguay grupos aborígenes. Por tanto, la práctica médica en ellos es asunto puramente histórico y terreno fértil para los antropólogos.

## II. MEDICINA POPULAR O FOLKLORE MÉDICO (*MEDICINA FOLK*)

Son prácticas de medicina primitiva más o menos deformadas, vestigios supervivientes de la etapa precientífica o pretécnica, presentes en la comunidad. Se ejerce en todos los estratos culturales bajo dos formas: *medicina auténticamente mágica* y *medicina empírica*.

**Medicina mágica:** es una práctica reservada y ejercida por una minoría de “conocedores” que, por gracia y obra de sus poderes irracionales, puede producir prodigios o milagros; entre ellos, curar. ¿Quiénes son esos practicantes? Se ignora dónde y cómo surgieron, o la forma en que adquirieron su poder. No hay saberes heredados, sólo se acepta que existe un sanador y que posee poder sobre las enfermedades. El enigma refuerza la creencia. El poder de curar lo ejerce de varias formas.

### 1) Mediante *talismanes*

El *talismán* es un objeto o cosa inanimada que tiene un poder irresistible y capaz de resultados maravillosos: entre ellos, proteger del mal o de la enfermedad. Es una forma de “medicina preventiva”.



Figura 1. Talismán (anverso y reverso respectivamente).

Algunos son *talismanes materiales*, amuletos (colgados del cuello o abrazando la muñeca: el coral que por su ramificación arborescente recuerda el árbol de la vida); ídolos (estatuillas en hornacinas o sobre muebles); reliquias (comunes en los templos, como la sangre de San Gennaro en el duomo de Nápoles); mascotas (amuletos vivientes: entre ellos recordamos la llama, un rumiante que desfilaba con la brigada de bomberos de Montevideo pues este animal está vinculado con el fuego, saluda su resplandor a la salida del sol); estampitas con la imagen de santos a quienes se atribuyen milagros (en un bolsillo con los documentos, o colgada del cuello en una bolsita de tela, o dentro del buche del avestruz en el medio rural; y aun las que se “tragan” como un medicamento).

En 1955 asoló al país el mayor brote epidémico de *poliomielitis* de nuestra historia. Las escuelas cerraron. Quien esto escribe -escolar entonces- recuerda haber sido enviado a casa de sus abuelos en el medio rural *con una bolsita colgada al cuello con una pastilla de alcanfor*. Es una sustancia cristalina, sintetizada a partir del aceite de trementina y que despide penetrante olor. El alcanfor tiene múltiples usos y diferentes vías de aplicación en medicina; se difundió en aquella epidemia por su pretendida acción preventiva contra la enfermedad vírica. *Fue un talismán preventivo*. En la figura 1 se observa un talismán inanimado, cuyo anverso muestra un corazón (como en la imaginería cristiana) atravesado por cuchillos y espada; en el reverso la leyenda protectora: “De-



Figura 2. Estampitas para tragar, originaria de Nuremberg.

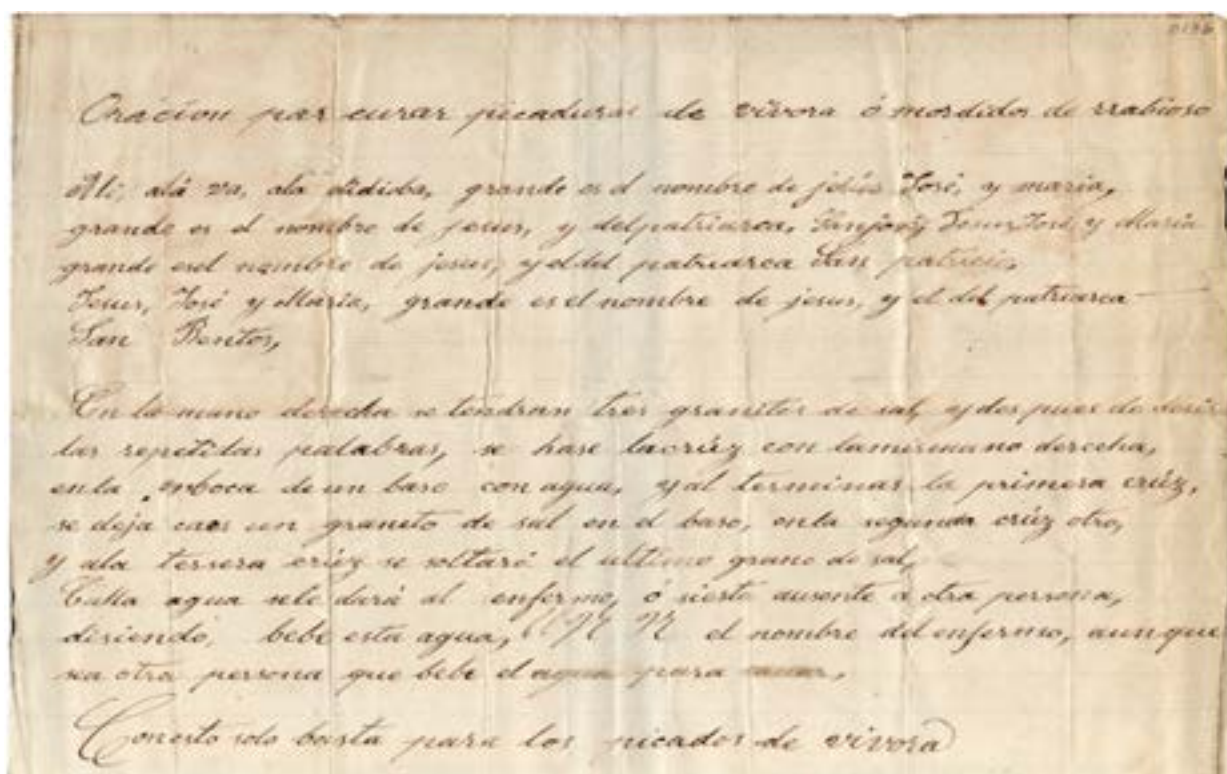


Figura 3. Oración terapéutica.

tente el corazón de Jesús está conmigo” (colección del autor). En la figura 2, una plancha con “estampitas para tragar”, que se recortan como si fuera un comprimido farmacéutico.

Existen los *talismanes inmateriales* como las oraciones, conjuros, rituales, cultos y exorcismos que ejercen su acción a través de los gestos y las palabras. En mi temprana adolescencia, pude observar cómo se intentaba curar la “bichera” de un vacuno con una oración, lamentablemente no recogida por mí entonces. Pero sí conservé otras heredadas de mi familia.

En la figura 3 una hoja manuscrita que rescaté de los baúles de mis abuelos con la “Oración par[a] curar picaduras de víbora o mordidas de rabioso” (sic) que va seguida del método de tratamiento (redacción original):

“Alí, alá va, ala didioba, grande es el nombre de jesus, José y maria, grande es el nombre de jesus y del patriarca San José, Jesus, José y Maria grande es el nombre de jesus y el del patriarca San patricio, Jesus, José y Maria, grande es el nombre de jesus, y el del patriarca San Bentos,

Con la mano derecha se tendran tres granitos de sal, y despues de decir las repetidas palabras, se hace la cruz con lamisma [ma]no derecha, en la enboca de un baso con agua, y al terminar la primera cruz, se deja caer un granito de sal en el baso, en la segunda cruz otro, y a la tercera cruz se soltara el ultimo grano de sal, Culla agua sele dara al enfermo, ó si está ausente a otra persona, diciendo, bebe esta agua, [ilegible] el nombre del enfermo, aunque sea otra persona que bebe el agua para sanar, (Con esto solo basta para los picados de víbora)”

Ambos santos evocados en la oración están vinculados a serpientes. San Patricio (Escocia, 372-462) es el patrono de Irlanda, obispo misionero a quien se atribuye el milagro de liberarla de serpientes, a las que condujo al mar para que se ahogaran. San Bento (Umbría, Italia 480-547) también está vinculado a las serpientes y a su veneno, ya que se salvó que lo asesinaran con una copa de tal sustancia al despreciarla, con lo que la copa se rompió. Su imagen lo representa con la copa de la que emerge una serpiente.



## 2) Diagnóstico por *adivinaciones*

Es una curiosa variante de la magia que se presta para el diagnóstico (a veces incluye el tratamiento). La “semiología” no requiere de la presencia en persona, sino que se hace a distancia, pero exige “algo” que represente al enfermo. Una prenda de ropa (cuanto más íntima mejor), un líquido orgánico (orina), un objeto de uso; algo que haya estado en su estrecho contacto o le pertenezca. El *mago adivinador* lee lo que le aporta un tercero (incluso sin conocimiento del dolido) y emite un diagnóstico. Puede o no recomendar un tratamiento.

## 3) Transferencia del mal o *simpatía*

*“Curas el pasmo al pecho  
alzas las paletillas y cortas las tormentas  
sanas los agallones y el mal de ojo  
matas la culebrilla  
y a más de uno le entregas un payé  
compuesto con las plumas milagrosas  
del caburé”*

Canto a la Curandera,  
por Fernán Silva Valdés (1968).

El tipo de “magia curativa” por antonomasia es la *medicina simpática*, propiamente terapéutica. Se denomina “simpatía” a un acto de transferencia: el mago transfiere el mal (la enfermedad) de la persona a un objeto o a un ser viviente; o a la inversa, le transmite un impulso curativo por contacto o a distancia. Transferir el mal ha sido la práctica terapéutica habitual del *curandero*. Se define al *curandero* como aquel que ejerce actos reservados a los médicos, pero sin título habilitante (ejercicio ilegal según nuestra Ley Orgánica de Salud Pública). El nombre tiene origen latino, del verbo *curare* = cuidar y del sufijo *-ero* = oficio. En algunas comunidades el *curanderismo* ha sido aceptado (legitimado) como una práctica no tradicional de la medicina científica para no entrar en conflicto con la sociedad que lo alberga (lo acepta y recurre a él). También para ejercer un mejor control de su accionar.

*Curanderos* los hubo en gran número y de fama crecida. Bartolo Silva en Cerro Largo, en cuyo rancho a orillas del arroyo Conventos buscó alivio el general Fructuoso Rivera; o el oficial del ejército Tránsito López, que curaba “a salivazos” a fines del siglo XIX, protegido del general Máximo Tajés; o un tal “Lugo”, ya contemporáneo, muy afamado, del cual no tengo más datos. Al lado del *curandero* está el *charlatán* que nació cuando “el primer pillo se encontró con el primer imbécil” (Voltaire). Les separa un límite borroso. Pero el *charlatán* suele colocar avisos en los periódicos y revistas (a veces hasta en los árboles de la vía pública, lo hay actualmente) o reparte folletos y hojas volantes con sus curas para variadas dolencias. Mientras el *curandero* es reservado.

El *curandero* emplea la simpatía (transferencia) de muchas formas: derrama la orina del icterico sobre plantas (marrubio, *Marrubium vulgare*) de reconocido y múltiples usos medicinales; frota un lienzo sobre las verrugas o el acné y lo tira sin mirarlo para transferirlo a una estrella fugaz; pasa el abdomen de un sapo “*de la cabeza a la cola de la culebrilla o cobrero*” [herpes zóster] y lo tira sin mirarlo para que se lleve la enfermedad. Estas antiquísimas formas de tratamiento mágico no difieren en nada del conocido gesto del *brujo tribal* o *chamán* que extrae el mal del cuerpo del enfermo, al cual exhibe como un cuerpo extraño en su mano o lo escupe.

Pero hay más formas de emplear la *simpatía*. Es muy conocido el *santiguado* o *bencedura*. El término *bencer* parece derivar del antiguo dialecto gallego (1):

- *bencedeira*, hechicera, bruja
- *bencedeiro*, el que ejerce las prácticas de las hechiceras
- *bencedura*, acción y efecto de *bencer*
- *bencer*, **bendecir**

En tanto *santiguar* es muy antiguo en la lengua castellana (2):

- *santiguarse*, hacer sobre sí la **señal de la cruz**
- *santiguador*, persona que supersticiosamente usa de ensalmos para curar
- *santiguar*, hacer la señal de la cruz sobre algún enfermo diciendo juntamente algunas oraciones o algún evangelio; de éstos abusan supersticiosamente los *ensalmadores* y *santiguadores*

*Santiguar* y *bencer* están íntimamente relacionados con el ritual de la iglesia cristiana; quien practica esos actos está acudiendo al poder de Dios y lo transfiere al enfermo con la intención de curar. El *curandero* practica el *santiguado* y la *bencedura* con gestos reiterados de la señal de la cruz mientras murmura una oración. Quien esto escribe, también presencié como una *comadre* con recursos de *curandera* santiguaba a su tío, que, con el torso desnudo al sol, recibía en su espalda el ensalmo a la vez que la señal de la cruz repetida con una ramita de ruda (*ruta hortensis*). La ruda (figura 4) es hierba aromática, de penetrante olor a la que se atribuyen innumerables propiedades medicinales, por eso acuden a ella los *curanderos*. Una forma de empleo de la ruda que ha visto el autor, es mezclada con alcohol (incluso azul, no medicinal) para frotamiento de partes doloridas del cuerpo.



Figura 4. Ruda.

#### 4) Imposición de manos

Es una forma de curanderismo que viene de la época de las antiguas monarquías. El *toque real* era una imposición de manos con fines curativos que realizaban los reyes de Francia y de Inglaterra del Antiguo Régimen. Era un poder conferido por su rango hacia sus súbditos, sin distinción de condiciones sociales y para algunas enfermedades específicas, principalmente la escrófula o “mal del rey” (*King’s Evil*, linfadenitis tuberculosa cervical). Se extendió luego a otras enfermedades. La curación (la resolución de la linfadenitis) era la prueba del poder conferido por Dios y reafirmaba su condición de soberano. Los fracasos tornaron más prudentes al monarca que durante el acto se limitó a pronunciar *Le Roy te touche et Dieu te guérisse* (“el Rey te toca, que Dios te cure”). El buen sentido del lector podrá asimilar la imposición de manos del curandero con aquel *toque real*.

**Medicina empírica:** es una medicina basada en la observación y en el azar, pero no en la causalidad de acuerdo a las leyes de la naturaleza. Carece de fundamentos estadísticos y no se expone a la prueba experimental. Es utilizada por curanderos, practicones y gentes avezadas en el arte de curar. La gama de métodos empíricos en medicina es muy extensa. El empirismo también campea en la “medicina científica” más de lo razonable, aunque cada vez se tiende más a la “medicina basada en la evidencia”, concepto que no existía en nuestra época de estudiante.

Varias formas de curar integran la medicina empírica:

#### 5) Hidroterapia

No se sorprenda el lector. No nos referimos a la técnica en uso por la medicina fisiátrica, sino a la terapéutica por las virtudes del *agua fría* cuyo empleo se pierde en la bruma de los tiempos antiguos. Tampoco confundirla con la *balneoterapia* que tuvo gran aceptación hasta entrado el siglo XX.



Quienes practicaron la *hidroterapia* fueron llamados *hidrópatas* y propagaban que el líquido tenía propiedades sanadoras en virtud de la tríada estímulo -reacción- acostumbamiento. El agua fría se administró de muchas formas: bebida de botellitas *bendecidas* o *magnetizadas*, frotada por el cuerpo, empapando vendajes, en inmersión. El agua fría fue un tratamiento clásico en la psiquiatría pre-farmacológica; se usó en nuestro Manicomio Nacional (devenido luego a Hospital Vilardebó) donde se construyó un edificio para las duchas e inmersiones de los asilados.

Uno de los más “calificados” hidrópatas fue el catalán Pedro Mártir Mombrú (1818-1868) que anduvo por tierras rioplatenses incluido Montevideo en el siglo XIX y dejó obra escrita, con varias ediciones (3). Nuestro colega de la Sociedad de Historia de la Medicina, Héctor Brazeiro Diez nos dejó una breve nota sobre Mombrú (4):

*“Los “hidrópatas” presididos por el gran Doctor del Agua Fría, multiplican las ventajas [de] los baños y las sábanas mojadas. Esto de la “hidropatía”, hidroterapia diría yo, porque es el término adecuado, sigue muy difundida en la medicina popular del interior. Y en parte se justifica, porque*

*tuvo su maestro entre nosotros hace más de cien años, fue el español Pedro Mártir Mombrú, bien intencionado y generoso, que era asmático. Después de someterse a Pancho Sierra [Francisco “Pancho” Sierra, curandero argentino, Salta 1831-1891] vino a residir a Durazno, confiando en los aires del paraje. Allí se sometió a otro curandero: Manuel Gutiérrez Acevedo, de quien se volvió discípulo agradecido.*

*Inquieto y culto buscó una guía científica y la halló en la traducción del Manual de Hidroterapia de Claridge, que circulaba en la campaña argentina (5). Este enfermo asmático llevó su espíritu sectario del “agua fría” a la exageración, “hidropatía para todo”. Compuso un libro, “El Director de la Salud” editado en 1890 publicado por Justa Pérez de Mombrú, y que circuló hasta hace poco (6).*

*Recorrió los departamentos del Este y pasó a Santa Victoria, siempre propagando su sistema. De allí fue llamado para atender al presidente [Atanasio] Aguirre y al coronel Luis de Herrera, asmático como él. La residencia montevideana le cayó mal. Coincidió con la epidemia de cólera de la que murió. Infección propagada por la misma agua que él tanto elogiaba”.*



**Figura 5.** Establecimiento Hidroterápico en la actualidad (2018).

Esta técnica curativa se practicó en *establecimientos hidroterápicos*. En la ciudad de Minas, departamento de Lavalleja existió uno de larga fama, el *Establecimiento Hidroterápico Minuano Fé, Esperanza y Caridad* de Luis Curbelo Báez (Palmas de Gran Canaria, 1844-Minas, 1937). Su edificio, enorme (figura 5), aún subsiste (loteado como viviendas particulares) en la avenida que lleva al barrio de Las Delicias, Av. José Pedro Varela (ex José Enrique Rodó) esquina Luis Curbelo Báez (homenaje al hidrópata), a poca distancia del hospital local. Se advierten muchas ventanas (alojamiento de los enfermos).

Tenía 36 habitaciones, jardín, manantial que proporcionaba el agua para los tratamientos, que se extraía por un molino de viento. Habitaciones de 1ª clase a 3,50 pesos por día; de 2ª clase a 3 pesos y de 3ª a 2,50 pesos (tarifas de 1899). En un folleto que se remitía gratuito a quien lo solicitara,



**Figura 6.** Luis Curbelo Báez, hidrópata (Wikipedia).

Curbelo Báez (figura 6) explicaba su tratamiento por el *procedimiento hidro-magnético sin medicamentos*. No solamente usaba el agua fría sino también la imposición de manos.

La foto de la figura 7 (archivo del autor) es de la reconocida "Fotografía Mindoniense" de José R. Salgueiro, ciudad de Minas y no tiene fecha (probable principios siglo XX. ¿1909?). Se observa en el patio interior del sanatorio hidromagnético, en la galería alta, apoyados en la balconada, extrema izquierda Antonio Agustini con su hija Delmira, la poetisa y su esposa; en la escalera, de pie con birrete, Luis Curbelo Báez; y el primero de pie, extrema izquierda, mi abuelo materno Pascasio Sebastián Larrosa a quien debo la foto. Destacan los pacientes, incluyendo niños, con vendajes.

El origen de este sanatorio es discutido. En las actas de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina (08/09/1981) el Dr. Héctor Brazeiro Diez leyó unos "Aportes a la Hidropatía". Allí señaló que en la calle Maldonado de la ciudad de Minas (luego José Enrique Rodó y actual José Pedro Varela), por 1881 (la fecha es imprecisa, pues Aníbal Barrios Pintos, historiador minuano menciona 1873) se fundó el *Establecimiento Hidroterápico Minuano* por los Dres. Víctor Rappaz (facultativo suizo, cónsul e importador de productos homeopáticos) y Juan Ángel Triani (médico italiano, en Montevideo desde 1864) propietarios y directores científicos. Al parecer Luis Curbelo Báez fue su administrador, traído desde Durazno por los dos médicos, donde se desempeñaba como dependiente de comercio. No obstante, tal vez por negociación, Curbelo Báez quedó como dueño, y así luce en la propaganda de la prensa periódica (figura 8) y revistas de época como *Rojó* y *Blanco* (1901).

En época del gobierno de Lorenzo Latorre (1875) Curbelo Báez fue encarcelado y alojado en el pueblo de Tala (Canelones) como vulgar curandero, pero luego de practicar curaciones inexplicables en enfermos de tifoidea aplicando su método



Figura 7. Sanatorio Hidroterápico, c. 1903.

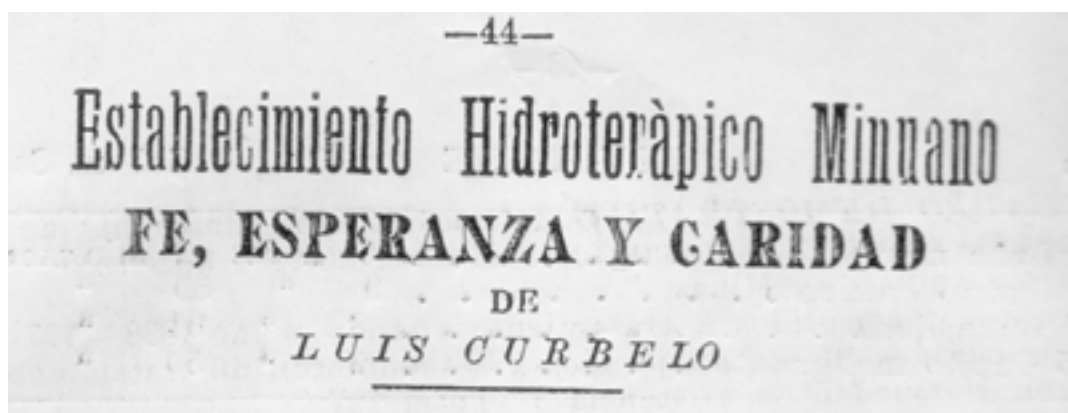


Figura 8. Guía Comercial de Minas, 1899.

hidroterápico, fue liberado por orden del coronel Latorre transmitida al jefe político de Minas, y regresó a la ciudad. No obstante, la persecución no cesó. Mucha resistencia levantó el establecimiento y hubo que pedirle autorización al general Máximo Santos que estaba en el último año de su presidencia de la República.

Tuvo también sus defensores. Se lee en la guía minuana de 1899 editada por Bernardo Machado (7):

*“Un no sé qué de antipatías difícilmente explicables tiene la generalidad de nuestra población por ese magnífico instituto del agua fría. Nosotros creemos ver esas causas que no tienen la más insignificante razón de ser: <guerra de boutique> por un lado, creencias religiosas por el otro.*

*Y todo esto es tan banal, tan sin explicación a la naturaleza de este instituto de salud, que nos mueve a decir dos palabras en obsequio a la*



**Figura 9.** Aurora Curbelo Larrosa en París, 1911 (Wikipedia).

*constancia de su fundador y a los éxitos curativos obtenidos por medio del sistema hidroterápico.*

*La ciencia médica oficial que nada entiende de otros principios que no sean el <contraria contrariiscurantur> ha desplegado en todo tiempo una guerra sin cuartel a la aplicación de ese sistema como medio terapéutico porque se ha creído invadida en su jurisdicción científica.*

*¿Qué no hizo Mombrú en Montevideo con el sistema hidroterápico durante las epidemias fatales desarrolladas? Hizo prodigios que no pudo hacer la medicina común.*

*Y en Minas ¿qué ha hecho el Sr. Curbelo? Curaciones por centenares teniéndose en cuenta que los que entran a su establecimiento son aquellos enfermos en quienes ha recaído un pronóstico facultativo exento de toda esperanza; es decir que se va allí como en último recurso. Sin embargo, los casos fatales son rarísimos”.*

A continuación, el editor agrega un “Cuadro demostrativo del movimiento habido en todo el año 1898” en el establecimiento:

*“Enfermos admitidos a tratamiento en todo el año 1898, 127; de éstos salieron curados 91, mejorados 17, cambiaron de tratamiento 8, fallecimientos 2, quedan en asistencia 9. Total 127.*

*Sobre los curados podemos suministrar los siguientes datos clínicos. De neurastenia 2, afecciones de los órganos respiratorios 6, fiebre tifoidea 18, influenza 21, ezema (sic) 3, manía 2, histerismo 8, catarro gástrico 8, dispepsia 4, anemia 3, neuralgia 2, cerebritis 3, eritema 2, otras afecciones 9.*

*Los dos fallecidos han sido, uno por tuberculosis bronco pulmonar, el otro por afección orgánica al corazón, y los dos fallecimientos han ocurrido fuera del Establecimiento porque visto la ineficacia del tratamiento hidroterápico fueron aconsejados a buscar otra clase de recursos”.*

El establecimiento hidroterápico fue autorizado por el Consejo de Higiene y -para poder asistir enfermos- colocado bajo la “dirección científica” del médico Juan Triani.

En 1901 se hizo un petitorio público al Ministro de Gobierno para que se autorizara el sanatorio hidromagnético (sic), perseguido por ejercicio ilegal de la medicina pesar de tener director científico médico (8).

Pasaron por allí figuras famosas, como el Dr. Prudencio Vázquez y Vega (murió tuberculoso, 1883), a quien acompañó su amigo José Batlle y Ordóñez. Y la familia Agustini con la poetisa Delmira en persona, pues una de las pacientes que se trató con Curbelo Báez fue su madre, María Murtfeld Triaca (Buenos Aires, 1859-1934) por su neuralgia del trigémino.

Aurora Curbelo Larrosa (Pan de Azúcar, 1884), fue hija de Luis Curbelo Báez (fallecido en 1937) y Eduarda Larrosa. Se graduó en medicina y cirugía en Montevideo en 1911 y viajó a Europa (figura 9). Es seguro que ejerció en el sanatorio Curbelo



Báez (“enfermedades de mujeres”) y tal vez la dirección científica, en tanto su padre lo “administraba” y de paso “curaba”. En sus últimos años lo fue por el médico, Enrique Loedel Palumbo (graduado en 1921), quien falleció en Montevideo en 1930. El sanatorio funcionó hasta 1932.

### 6) *Botica repugnante*

Es así rotulado el tratamiento a base de excrementos o secreciones (materias fecales, orina, sangre menstrual), elementos en putrefacción, insectos, roedores, batracios y sinnúmero de *agentes terapéuticos* a cuál más estrafalario.

Es paradigmático el recetario de José Mandouti, “*Colección completa de recetas del célebre Dr. Mandouti*” (figura 10). Luce como “Advertencia al lector”: <El célebre Dr. Mandouti, nativo de la ciudad de Braga [no Praga, que es un error tipográfico], hizo sus estudios en la Universidad de Coimbra, sus talentos muy pronto lo hicieron sobresalir entre todos sus contemporáneos, el deseo de viajar para extender más sus conocimientos facultativos le hizo llegar a estos países después de haber recorrido las principales capitales europeas, dejando en todas ellas proezas de sus vastos conocimientos.



Figura 10. Recetario de Mandouti, Montevideo, 1837.

*Llegó a esta capital el año 1783, recorrió todo el alto y bajo Perú, tanto fueron sus aciertos en su profesión que mereció el renombre del nuevo Esculapio”> (9).*

El recetario de Mandouti al decir de Velarde Pérez Fontana constituyó durante muchos años el “código del curanderismo” en las comarcas del Río de la Plata. Afirma con razón que “*el recetario de Mandouti es un trasplante de la medicina medieval cultivada principalmente por los árabes refugiados en Portugal. Esta medicina coprofágica tan común en la Edad Media perduró en tierras de América transplantada por magos y hechiceros. La legislación española la condenó, pero en América encontró un escenario amplio. Los jesuitas la persiguieron y fue después de su expulsión (1767) que aparece en América*”. En efecto, los médicos que accedían a las cámaras de sus soberanos recetaban raspaduras de “cuerno de unicornio”, un animal fabuloso inexistente, o de la “piedra bezóar”, una incrustación calcárea que se encuentra a veces en el estómago de mamíferos y que se forma como los cálculos de vías urinarias. Múltiples ediciones del *Recetario Medicinal del célebre Dr. Mandouti* indican su popularidad. En el periódico montevideano “El Defensor de las Leyes”, Nº 87, edición del 24 de diciembre de 1836 se publicó en la primera página el siguiente aviso: “*Aviso interesantísimo. El verdadero Recetario del célebre Dr. MANDOUTI. Tercera edición corregida notablemente por un amigo de la humanidad. Se halla en venta en la Librería de Hernández, calle de San Gabriel núm. 63*” (10). Nuestros historiadores médicos manejaron varias ediciones; Rafael Schiaffino, de 1837 (11); Velarde Pérez Fontana, de 1878, (reproduce el recetario completo editado en Montevideo por Librería del Madrileño, Calle 25 de Mayo Nº 194-198, 1878) (12); Héctor J. Rossello, de 1887 (12ª, por Peuser, Buenos Aires). Se editó al menos hasta 1904. ¿Quién era el tal Mandouti? José Salvador Revello De Souza e Mandoutti (aparece también como Mandoutti, Mandout, Manduti) habría nacido

en Braga, Reino de Portugal y estudiado en la Universidad de Coímbra. Se insinúa estudios en Francia, pero todo esto parece ser mera hipótesis, pues nadie le conoció personalmente, aunque “todos dicen que le conocían”, de tan popular que fue su recetario. Referente a ese pasaje parisino es interesante que en la sección de manuscritos de la Biblioteca Nacional de Chile (donde se hallan todas las recetas de Mandouti) también se encuentra de su autoría en un *Suplement au Journal de Paris* (1781) unos apuntes titulados *Memoire sur les tablettes de Bonillon* [error por Bouillon = caldo] *fabriquées par ordre de S. M. C. dans le province de Buenos Ayres, pour l'usage de la marine Espagnole* muy gustados por Napoleón. Son el antecedente remoto (siglo XVIII, origen francés) de los actuales “caldos Knorr”.

Brazeiro Diez en su libro citado señala el aspecto físico y vestimentario de Mandouti: “*persona de figura imponente, tocado con gran galerón, bastón de puño de plata, pero, aunque médico a la antigua era de modales muy refinados. Acostumbraba a visitar sus enfermos por la mañana para descansar por la tarde. De este galeno ambulante quedó como documento su recetario. Muy cotizado, el sabio [Dámaso Antonio] Larrañaga lo poseyó, copiado de su letra, pero incompleto*”.

Este personaje tan misterioso como Hipócrates viajó por varios países de América del Sur. A fines del siglo XVIII llegó a la Argentina. Es posible que haya estado en Buenos Aires, pues el Censo de 1771 registra a un Salvador Mandutti como “*doctor en medicina, natural de Río de Janeiro. Vino desertor siendo médico de aquella plaza*” (13) aunque nos queda la duda de si es el mismo del *Recetario*.

Recorrió las provincias argentinas hasta Chile, pasando por Paraguay y el territorio misionero. Ejerció en Córdoba (tal vez allí copió Larrañaga su *Recetario*) y estuvo en el norte. En Salta (R.A.) trató al general Güemes, y le compuso una “*Receta del gobernador contra el humor gállico*” (mal de bubas, mal francés, morbo gállico, sífilis). El

recetario sería la copia de un manuscrito original -memorias- en Córdoba del Tucumán, con el fin de vulgarizarlo y lograr ahorrar en médicos, como reza el prólogo del folleto impreso que tuvo a la vista Vicente Cutolo (14).

En su recetario -que el lector interesado podrá consultar en la obra citada de Velarde Pérez Fontana, pues raro- lucen indicaciones como “*escupir sangre: estiércol de ratón*”, “*sudorífico: hígado de zorrillo*”; “*tiña: estiércol de pato*”; “*hinchazones: estiércol de vaca*”. Pocas palabras bastan como ejemplo. Charlatanismo en estado puro.

## 7) Herboristería y yusería

Transcribiendo el fundamental y muy recomendable trabajo de la química farmacéutica Blanca Arrillaga de Maffei (15) “*La fitoterapia es la cura de las enfermedades por medio de las plantas y tiene un origen remoto; sus fundamentos, como es lógico, fueron totalmente empíricos, basados en la observación de la naturaleza: reacciones de los animales al ingerir plantas tóxicas, similitud de color o de forma con el órgano afectado o con sus dolencias (por ejemplo, drogas amarillas contra la ictericia). En las comunidades primitivas y aun en épocas algo más civilizadas, las drogas eran manejadas por magos y curanderos que las asociaban al misterio de sus ritos y agregaban, así, un elemento más al poder oculto que decían tener sobre sus pacientes o víctimas... Farmacognosia es el estudio de los fármacos o drogas usadas como medicamentos. Comprende su reconocimiento morfológico interno y externo, la caracterización y la dosificación de sus principios activos... Botánica Médica es la parte aplicada de la botánica que estudia las plantas o sus derivados desde el punto de vista de su utilidad como fármacos... a partir del siglo XVI, cuando florecen las inquietudes científicas, comienzan a confeccionarse en diversos países diccionarios botánicos, farmacopeas o códex oficiales de las drogas usadas en medicina, con indicaciones para su reconocimiento, sus propiedades*”.



Ejemplo de plantas medicinales perfectamente evaluadas científicamente han sido y son: la *digital* en sus especies *purpúrea* (digital, digitalina) y *lanata* (deslanósido C o *Cedilanid*); la *atropa belladonna* (atropina, belladonna); el *papaversomniferum* o "*dormidera*" (morfina, láudano, papaverina); el *hamamelis virginiana* (tintura de hamamelis).

Es claro que excusamos referirnos al uso de las plantas en medicina con base científica, que existe y está en desarrollo por la comunidad académica en Uruguay. Sólo a su empleo como recurso terapéutico (y otros) en la medicina popular empírica. No existiendo una herencia indígena en nuestro territorio por el carácter recolector-cazador muy primario del aborigen (a diferencia con las grandes culturas americanas), el atribuido efecto curativo de las plantas fue introducido por la colonización española, y particularmente por el clero regular jesuita-franciscano, que ejerció la medicina para curar el cuerpo en forma paralela a la curación de las almas. Sin duda que su dominio del latín fue fundamental para conocer las propiedades de las plantas a partir de la obra botánica médica fundamental en el mundo occidental antiguo, el llamado *Dioscórides* (16). Su autor fue Pedanio (o Pedacio) Dioscórides Anazarbeo (Anazarbus, Cilicia, Asia Menor, c. 40 - c. 90), médico, farmacólogo y botánico de la antigua Grecia. El autor ha reconocido recientemente un *Dioscórides* impreso que se exhibe en el museo anexo a la iglesia de los Capuchinos, en Roma, utilizado por los sacerdotes en sus tareas auxiliares médicas.

Se trata de una obra monumental, manuscrita e ilustrada en cinco volúmenes, precursora de la moderna farmacopea donde se describen unas 600 plantas medicinales, unos 90 minerales y alrededor de 30 sustancias de origen animal. A diferencia de otras obras clásicas, ésta tuvo una enorme difusión en la Edad Media tanto en su manuscrito y copiado original griego como en otras lenguas como el latín y el árabe. Fue el principal manual farmacoterápico durante toda la Edad Me-

dia y el Renacimiento. Fue conocido en la península ibérica a través de la traducción castellana por el médico Andrés Laguna (Segovia, c. 1510 - Guadalajara, 1559) especialista en farmacología y botánica médica.

En Uruguay la Ordenanza del Ministerio de Salud Pública N° 445 del 11 de junio de 1957 reglamentó la venta de plantas medicinales en el país. La Inspección General de Farmacias, donde deben ser registradas, tiene además el control de la venta. Las plantas se citan por su nombre común y sólo pueden ser vendidas libremente como hierbas puras en los comercios habilitados (herboristerías y farmacias) con dirección técnica de químico farmacéutico. Pero como era previsible la venta ambulante -que está prohibida- existe. Cuando las plantas, molidas como la *yerba mate*, se combinan deben ser registradas en el Ministerio de Salud Pública. La Ordenanza contiene menos de 300 plantas, de las cuales la químico farmacéutica Arrillaga de Maffei seleccionó unas 100 por orden alfabético, adjuntando el nombre científico, familia, uso popular más común y breve descripción botánica de campo para su reconocimiento. A modo de ejemplo: "*ANACAHUITA, aguaribay. Schinus molle (Anacardiaceae). Droga y usos: a) Las hojas se usan en infusión al 5 % como emenagogo. b) La decocción de frutos se usa como antiséptico local en la blenorragia y leucorrea. c) El aceite esencial se administra en cápsulas en la blenorragia. d) La goma-resina se emplea en jarabes como antiséptico de los bronquios en catarros. Principios activos: resinas, gomo-resinas, aceites esenciales. Árbol resinoso de 6 a 7 m. de alto, de follaje persistente, ramas gráciles, dioico. Las flores son pequeñas, amarillo-verdosas, dispuestas en panoja. El fruto es una pequeña drupa de color liláceo, conepicarpo papiráceo y mesocarpo oleoso*".

El decreto 521/984 del 22 de noviembre de 1984, reglamentario del decreto-ley 15.433 sobre regulación de los medicamentos, estipuló como "productos afines" a los medicamentos, a las "*hierbas*

*medicinales autóctonas o extranjeras de uso popular, que lleven en sus envases su denominación habitual y/o científica y sus usos o indicaciones*". Deben ser registradas ante el Ministerio de Salud Pública y analizadas en su laboratorio.

No obstante, la reglamentación citada, todo el mundo sabe que "yuyos medicinales" se comercializan en la vía pública y ferias vecinales fuera de todo control, en bolsitas y con etiqueta, a la que se agregan sus virtudes terapéuticas, forma de preparación y dosis.

Una encuesta llevada en el *Servicio de Recién Nacidos del Hospital Pereira Rossell* (publicada en 1990) seleccionando aquellas que tuvieran por lo menos un hijo vivo anterior al que motivaba su internación (83 de Montevideo, 17 del interior, edades entre 18 y 42 años), entre enero y julio de 1981 mostró que el 75% de las madres utilizaba regularmente "yuyos" bajo forma de infusiones mezcladas o no con el biberón en su lactante para varias dolencias. Las afecciones más comunes fueron "dolor de barriga", "nervios", "empacho", diarrea y algunos cuadros respiratorios. Otras finalidades fueron "entretener" al niño y como hidratante en los meses de calor. Las cuatro plantas más utilizadas fueron *anis estrellado*, *manzanilla*, *yerba del pollo*, *culé* (17).

En 1992 se comercializaban en nuestro medio, 153 plantas medicinales con uso arraigado en la comunidad y con respaldo en publicaciones. Su empleo terapéutico, por transmisión mayoritariamente oral y raramente escrita, estaba documentado desde el siglo XIX (18).

Un trabajo de campo en el cual se hicieron entrevistas en Tacuarembó entre 2014-2015 a 40 personas (vendedores, recolectores, campesinos, abuelas/os que utilizaban plantas medicinales en su familia, herbolarios, curanderos, profesionales de la salud y otros profesionales), reveló 121 plantas de uso habitual y actual en 76 enfermedades diferentes cuyas virtudes se transmiten principalmente dentro de la familia. Las principales plantas fueron: menta/hierba buena, marcela, salvia, car-

queja, cedrón, guazatumba, palma imperial, romero, cola de caballo, arrayán, malva, marrubio, mercurio, suelda consuela confrey, llantén, naranjo, rompe o quiebra piedra, ruda, yerba carniceira, guaco, zarzaparrilla, aloe, árnica, mburucuyá, bardana, cambará, congrosa, coronilla y uña de gato. Son utilizadas principalmente para aliviar afecciones digestivas (27%), sensoriales (14%), respiratorias (13%) y genitourinarias (13%). Se consumen en infusión como vehículo predominante (45%) y masticadas (14%) (19).

En un segundo artículo, amplió su estudio. Las tres plantas nombradas en más de tres oportunidades, fueron: *hierba del pollo*, *paico*, *culen*, todas en problemas digestivos ("empacho") (20).

La *fitoterapia* es de empleo clásico en el embarazo. La menta (*mentha*) se ha usado contra las náuseas; el arándano rojo común (*vacciniumoxycoccus*) en las infecciones urinarias; las infusiones y tisanas con diversas indicaciones. En una encuesta en Virginia occidental (EE.UU., 2006) en 2086 gestantes 96% se habían automedicado y 45% con fitoterapia sin indicación médica. En los Países Bajos (año 2004) un tercio de las embarazadas consumían tisanas regularmente pero un 39% de éstas usaba una planta que podía ser nociva para el feto o de la que no se conocían datos respecto a su seguridad según la Enciclopedia Médico-Quirúrgica (París, 2011, *Obstétrique*).

Las "yuyerías" fueron (son) empresas especializadas y autorizadas en la venta de especímenes botánicos, vernáculos o importados. Su popularidad es notoria, pero no dejan de pertenecer al rubro de "medicina empírica" pues, como ya la definimos *se basa en la observación y en el azar, pero no en la causalidad de acuerdo a las leyes de la naturaleza, y carece de fundamentos estadísticos sin exponerse a la prueba experimental*. La más antigua y conocida es *La Selva*, fundada por un botánico español de apellido Fraga y que funcionó inicialmente en un local de la calle Colonia entre Río Branco y Julio Herrera y Obes. Hoy es una empresa con sucursales que gira como *Instituto*



*Botánico* y dispone de más de 120 especies medicinales, para la venta nacional y exportación (21). Otra muy popular fue la *Herboristería Caruncho* fundada por don Apolo Caruncho Valli, en el barrio del Cordón, calle Uruguay esquina Arenal Grande. A diferencia de la anterior, una yuyería clásica, olorosa, con sabor a antiguo, donde se solicitaban: *tilo* (sedante y antiespasmódico); *malva* (tos, bronquitis, mucosas inflamadas); *apio cimarrón* (“depurador” de la sangre); *sarandí blanco* (diabetes, bronquitis, asma); *yantén* (heridas en animales); *yerba de la piedra de la sierra de Minas* (infección bucal); *semillas de hinojo* (flatulencia, ventosidades, digestivo) (22).

Las técnicas y recursos médicos han sido utilizados desde siempre con fines *non sanctos*. Recordamos de nuestro pasaje por la Cátedra de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de Montevideo, el listado de *yerbas y minerales* utilizados en el aborto criminal. Este se clasificaba en *instrumental y tóxico*. Porque todas las sustancias llamadas “abortivas” ejercían su efecto fetocida en el contexto de una intoxicación materna, cuyo resultado era naturalmente la muerte fetal y a veces la de la madre. De la época del profesorado de Elías Regules (1885 a 1928) y luego de su sucesor Martín Martínez Pueta (1930 a 1942) (“*el más Martín de los Martínez y el menos Pueta de los poetas*” le tildaba Regules) había quedado un pequeño armario de puertas vidriadas, donde se alineaban los frascos con productos abortivos, seguramente para demostraciones prácticas al estudiantado. Incluían:

- *Perejil* (*Petroselinum crispum*), planta herbácea de uso culinario, cuya oleorresina, el apiol o “esencia o aceite de perejil” provoca hepatonefritis.
- *Ruda* (planta aromática de la familia *Rutaceae*, con muchas especies), su aceite esencial tiene efecto oxiótico; era conocido su efecto abortivo por griegos y romanos (“*partus in utero extinguit*”).
- *Sabina* (hojas del arbusto *Juniperus sabina* L.); la esencia de sabina produce convulsiones, gas-

troenteritis e irritaciones intestinales, provoca el aborto y hasta la muerte.

- *Carqueja* (hojas del arbusto *Baccharis articulata* y *Baccharis trimedia*), con efecto oxiótico. En los *Archivos de Medicina Legal* revista editada en Buenos Aires se puede leer el artículo *Aplicación delictuosa de la carqueja* (vol. 4, págs. 155-159, 1934).

Un listado bastante completo de plantas y yuyos supuestamente “abortivos” (en realidad tóxicos sistémicos) se puede consultar en el sitio web *elhorticultor.org*.

Por sus efectos psicotrópicos y psicodislépticos, algunos recursos de la medicina primitiva y las “plantas y yuyos de cultos aborígenes” han sido adoptados como agentes de adicción.

El *cucumelo* (*Psilocibecubensis*) es un hongo así llamado en Argentina, Paraguay y Uruguay (*cogumelo* en Brasil) cuyas esporas germinan en época de lluvias y bajo el sol en el estiércol de los rumiantes (vacunos y no vacunos). Tiene amplia distribución en América del Sur con uso conocido en poblaciones indígenas y tribus urbanas. Su propiedad psicotrópica depende de la sustancia *psilocibina* que una vez incorporada al organismo, modifica la afectividad, la relación con el entorno y el comportamiento. Dependiendo de la dosis, se producen fenómenos psico-sensoriales intermitentes. Proporciona un estado onírico con una percepción incrementada. Los efectos primarios de un gramo de estos hongos en su ingesta duran de 4 a 6 horas si son introducidos por vía oral. Algunos de los efectos pueden ir desde cierta hilaridad, desinhibición o locuacidad, pasando por alucinaciones visuales y auditivas, nuevas perspectivas de la realidad, el tiempo y el espacio. Los efectos a nivel físico pasan por un aumento de la temperatura corporal, alteraciones gastrointestinales (especialmente náuseas o vómitos), trastornos perceptivos y pérdida del equilibrio. Su fácil cultivo o hallazgo lo han utilizado los adictos.

Las numerosas especies del género *datura* (familias *solanáceas*) con su mayor distribución en

América Central y del Sur también han sido empleadas como adictivas. En pueblos primitivos fueron usadas con fines narcótico-estupefacientes. Toda la planta es venenosa y, según la variación en la potencia de los alcaloides contenidos dentro de una misma especie, el grado de intoxicación es impredecible y puede ser fatal. La intoxicación es alucinógena con severos síntomas neurovegetativos anticolinérgicos por su contenido en hiosciamina, escopolamina y atropina, aunque se han descrito decenas de alcaloides en raíz, frutos y hojas. Popularmente en Uruguay se han conocido como *chamico* (*Datura ferox*, *Datura stramonium*) y *floripondio* (*Datura arbórea*) de llamativas flores campanuliformes de olor desagradable y fruto espinoso. Junto con la belladona, el beleño y la mandrágora, las daturas integran la clásica farmacopea de las *hierbas de las brujas* y tiene una larga historia de uso para causar muerte y estados delirantes. Casos aislados de intoxicación en Uruguay -si bien excepcionales- se describieron en niños por Luis Morquio (1901) y en adultos por Piaggio Blanco y Malosetti (1943). Un excelente artículo con un caso de intoxicación en adulto por *Datura stramonium* (con revisión de la literatura) puede leerse en *Psicosis anticolinérgica*, de Cristina Zeballos, Alberto Galasso y María de los Ángeles Iseglio (23).

En 2016 Uruguay aprobó por decreto un *Marco regulatorio para hierbas medicinales, especialidades vegetales y medicamentos fitoterápicos* (decreto 403/016 del 19 de diciembre de 2016).

### 8) “Ciencias naturistas”

Se trata de la curación por los agentes naturales, inmodificados, en estado puro: agua (vinculado a la hidropatía, ducha a presión), sol (helioterapia), transpiración natural (actividad gimnástica) y artificial (baños de vapor, saunas); masoterapia; arena; yerbas y aguas vegetales (vinculado a la fitoterapia); zumo de frutas; régimen alimentario vegetariano exclusivo. Una sub-forma del “naturismo” es el rechazo a todo producto curativo o

preventivo (vacunas); y la alimentación puramente vegetal, sin proteína animal (veganos).

Uno de los más importantes establecimientos naturistas en Montevideo fue el “Centro Naturista Higiene y Salud”, de Antonio Valeta (Montevideo, 1882-1945), establecido en 1911. Tuvo su propia editorial, *Editorial Higiene y Salud* que publicó una *Revista* (1914) y variados folletos bajo el rótulo *Biblioteca del Centro Naturista “Higiene y Salud”* desde 1912. Los títulos son muy sugestivos: “Para vivir sanos, masticación y ensalivación. Dieta alimenticia y ayuno absoluto” (Montevideo, 1912, 15 pp); “Estragos del alcoholismo” (1913, 22 pp); “Los baños de mar, sol, aire, agua, luz y arena. Guía de Higiene y Salud” (1916, 30 pp); “Higiene racional. Medios prácticos para conservarse en estado normal” (1918); “Tratado de Higiene. Helioterapia. Hidroterapia y baños de mar” (2ª ed. aumentada y corregida, 1922, 124 pp); “Botánica práctica: plantas medicinales” (1946, 136 pp). Su bibliografía cuenta con más de 60 obras, fuera de la *Revista* (24).

Valeta, enamorado del deporte al aire libre y la cultura física, creó varios juegos, el más conocido, *el balón* (actualmente balón-mano o “handball”, 1936) y un *Parque “Higiene y Salud”* de casi 4 hectáreas (1919) en la avenida General Flores de Montevideo casi esquina con la calle Consulado, que funcionó por más de veinte años. Su crónica muy interesante, por cierto, más a propósito para la historia del deporte en el Uruguay escapa a los fines de este artículo, pero puede ser consultado en Internet (25).

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



## REFERENCIAS

- (1) Franco Grande L. Diccionario galego-castelán e vocabulario castelán-galego. Santiago de Compostela : Galaxia, 1968. p. 164-65.
- (2) Núñez de Taboada M. Diccionario de la lengua castellana. París : Librería de Seguin, 1825. p. 580-585.
- (3) Fernández Saldaña JM. Mombrú, el médico del agua fría. El Día, suplemento dominical, Montevideo. Edición del 31 de mayo de 1936.
- (4) Brazeiro Diez H. Supersticiones y Curanderismo. Ensayo Crítico y Valorativo. Montevideo : Barreiro y Ramos, 1975. p. 201-202.
- (5) Claridge LT. Manual de hidropatía o cura por medio del agua fría según la práctica de Vicente Priessnitz. Montevideo : Nueva edición, 1861. 144 p.
- (6) Mombrú PM. El Regenerador de la Naturaleza, la panacea universal o sea el agua fría, modo fácil y seguro de conservar la salud y curar las enfermedades con sólo agua, ejercicio y régimen basado en los sólidos cimientos de la higiene o sea la Ley Natural. 2ª edición. Buenos Aires, [¿ 1890?], 2 vols.
- (7) Machado B (ed.). Guía General de la Ciudad y Departamento de Minas para el año 1899. Minas : Imprenta de La Unión, 1899. p. 44-45.
- (8) Barrios Pintos A. Minas. Hitos de su historia. Contribución documental. Montevideo : Editorial Minas, 1955. p. 53.
- (9) Colección completa de recetas del célebre Dr. Mandouti. Oruro : Imprenta del Pueblo, 1854. 34 p.
- (10) El Defensor de las Leyes. Montevideo, diciembre 24 de 1836. 3 p. Disponible en: <http://bibliotecadigital.bibna.gub.uy:8080/jspui/handle/123456789/25623> [Consulta: 20/01/2019].
- (11) Recetario Medicinal del célebre Dr. Mandouti". Montevideo. En: Rafael Schiaffino. Historia de la Medicina en el Uruguay. Tomo 2. Montevideo : Imprenta del Universal, 1837. p. 223-25.
- (12) Pérez Fontana V. Historia de la medicina en el Uruguay. Tomo 2. Montevideo : Imprenta Nacional, 1967. p. 105-144.
- (13) Furlong G. Médicos argentinos durante la dominación hispánica. Buenos Aires : Editorial Huarpes, 1947. Colección Cultura Colonial Argentina, Tomo VI. p. 149.
- (14) Cutolo VO. Nuevo diccionario biográfico argentino (1750-1930). Buenos Aires : Editorial Elche, 1968.
- (15) Arrillaga de Maffei B. Plantas medicinales. Montevideo : Nuestra Tierra, 1969. 60 p. (Colección Nuestra Tierra Nº 31).
- (16) Dioscórides Anazarbeo, Pedanio (o Pedacio). De Materia Médica. 1ª impresión en latín, Colle (Toscana), Pedro Paduano (Impresor), 1478. En varios volúmenes.
- (17) Algazi-Bailey I. Creencias populares en pediatría. Investigación a nivel hospitalario. Rev Med Uruguay 1990; 6(1):23-33.
- (18) Litovsky M. Farmacopea y farmacias populares del monte. Un reencuentro con la memoria cultural y la espiritualidad. Red de Plantas medicinales de Uruguay. Centro Internacional de Investigaciones para el desarrollo. Montevideo, 2005. 15 p. Disponible en: <http://www.guayubira.org.uy/monte/seminario/ponencias/Litovsky.pdf> [Consulta: 14/01/2019].
- (19) Tabakián G. Etnobotánica de plantas medicinales en el departamento de Tacuarembó, Uruguay (Tesis de Maestría). Rev Urug Antropol Etnogr 2017; II(1):133-138.
- (20) Tabakián G. Etnomedicina y etnobotánica en el departamento de Tacuarembó, Uruguay. Rev Urug Antropol Etnogr 2017; II(2):61-72.
- (21) La Selva. Es cosa buena. Disponible en: <http://www.laselva.com.uy/empresa.php> [Consulta: 16/01/2019].

(22) Gaby Martín (seud.). Las plantas al servicio del hombre. Supl. La Semana de El Día, Montevideo, 9 de setiembre de 1982.

(23) Zeballos C, Galasso A, Iseglio M. Psicosis anticolinérgica. Rev Serv San FFAA 1986; 11:31-35.

(24) Suburú Cambre A. Recuerdos del Parque Higiene y Salud: La infancia de Irma Martirena. Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos98/recuerdos-del-parque-higiene-y-salud-infancia-irma-martirena/recuerdos-del-parque-higiene-y-salud-infancia-irma-martirena.shtml> [Consulta: 16/01/2019].

(25) Suburú Cambre. Historia del balón. Deporte Nacional Uruguayo. Montevideo, 2007. Reseña con biografía de Antonio Valeta. Disponible en: <https://www.balonuruguayo.com.uy//PDF/Filosofia/1.pdf> [Consulta: 15/01/2019].