

# SALUD MILITAR



Volumen 34 - Nº2 - Diciembre 2015

## Revista de Investigación Clínica y Biomédica

### EDITORIAL

EDITORIAL .....pág.03

### HOMENAJE

EL HOSPITAL MILITAR LLEVA UN NOMBRE ILUSTRE  
CORONEL (ASIMILADO) DR. FERMÍN FERREIRA .....pág.05

### ARTÍCULOS ORIGINALES

PROTOCOLO DE REHABILITACIÓN EN LA RECONSTRUCCIÓN DEL  
LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR DE RODILLA .....pág.15  
*Tte. 1°(M) Fabián Borges*

MORBIMORTALIDAD DE PACIENTES OBSTÉTRICAS  
QUE INGRESAN A CUIDADOS INTENSIVOS .....pág.22  
*May. (M) Anabela Fernández; Cap. (M) Jorge Castelli; Natalia Hernández; María Ilundain*

### REVISIONES

BIFOSFONATOS POR VÍA ORAL: CONSIDERACIONES EN EL ÁREA ODONTOLÓGICA .....pág.28  
*Tte.1°(O) Soledad Cabrera; Tte.1°(O) María José Rodríguez;  
Tte.1°(O) María Fernanda Acevedo; Tte.1°(O) Gustavo Cabrera*

EFFECTO DEL EXTRACTO DE *PELARGONIUM SIDOIDES* EN ENFERMEDADES  
DEL TRACTO RESPIRATORIO ALTO Y EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA .....pág.38  
*Tte.1°(QF) Shirley Aquines; Tte.1°(QF) Tania Tassano*

VIRUS ZIKA: UN NUEVO FLAVIVIRUS EMERGE EN LA REGIÓN .....pág.47  
*May. (M) Lilián Porta*

### CASOS CLÍNICOS

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA: REPORTE DE UN CASO .....pág.60  
*Tte. 2° (M) Carla Pérez; Alf. (M) Mauricio Rodríguez; Alf. (M) María Eugenia Saráchaga*

TIROIDITIS DE DE QUERVAIN: DOLOR CERVICAL CON ODINOFAGIA  
Y FIEBRE COMO PRESENTACIÓN INICIAL .....pág.65  
*Tte.1° (M) María Vázquez; Tte.1°(M) Ana Pintos;  
Tte.1°(M) Rissel Suárez; Tte.1°(M) Marcelo Álvarez*

### HISTORIA DE LA MEDICINA

CENTENARIO DE LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL  
1914 - 2014 (Segunda Parte: médicos uruguayos en la Primera Guerra Mundial) .....pág.70  
*Dr. Augusto Soiza Larrosa*

### POSTER E INFORMACIÓN

Normas de publicación .....pág.81



### DIRECTOR NACIONAL DE SANIDAD DE LAS FF.AA.

**General José ALCAIN BIGLIANTE**

Sub Director Nacional de Sanidad de las FF.AA.

CORONEL (AV.) ROBERTO D. PEREIRA

Director Técnico de la D.N.S.FF.AA. y

Director de la Publicación "Salud Militar"

CORONEL (M) CARLOS HEUGUEROT

Sub Director Técnico de la D.N.S.FF.AA.

TENIENTE CORONEL (M) BRUNO LIGUGNANA

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

**REVISTA: "SALUD MILITAR"**

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

**Distribución y Suscripciones:**  
SERVICIO DE PUBLICACIONES  
CIENTÍFICAS de la D.N.S.FF.AA.  
Avda. 8 de octubre 3050  
Código Postal 11600  
Teléfono: (598) 2487 66 66  
Interno 1390  
Telefax: (598) 2487 5226

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

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

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

ISSN: 1510 - 8023  
Título abreviado: salud mil.  
Periodicidad: Semestral  
Tiraje: 500 ejemplares  
Distribución: Gratuita  
Online: [www.revistasaludmilitar.com.uy](http://www.revistasaludmilitar.com.uy)

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

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

Publicación sometida a arbitrajes nacionales y extranjeros.

Indexada en:



**e-revist@s**

[www.revistasaludmilitar.com.uy](http://www.revistasaludmilitar.com.uy)

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

### COMITÉ CIENTÍFICO

**Dra. CRISTINA LINDNER**

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

**Dr. JUAN PABLO GAMBINI, PhD, MSc**

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

**Prof. Dr. HUGO CERECETTO**

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

**Dr. JOSÉ GRÜNBERG**

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

**Dr. WILLIAM PORCAL**

Prof. Adjunto Química Orgánica, UDELAR.

**Prof. Dr. ROGER CHAMAS**

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

**Dr. MIGUEL ANGEL BARBERO**

Médico Cirujano. Especialista en Traumatología.  
Presidente del Consejo de Administración, del Comité Ejecutivo y Ortopedista del Instituto de Lucha 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. Bs.As. Argentina.

**Prof. Dr. AUGUSTO MÜLLER GRAS**

Médico Cirujano. Emergentólogo  
Integrante del Comité Hospitalario de Bioética Asistencial del H.C.FF.AA.

### COMITÉ EDITORIAL

**Dr. ALBERTO GALASSO**

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

**Dr. AUGUSTO SOIZA LARROSA**

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

**Dra. LILIAN PORTA BADARACCO**

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

**Dr. PABLO CABRAL**

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

**Dra. ELOISA RIVA**

Profesora Adjunta de la Cátedra de Hematología  
UDELAR.

**Dr. MARCELO SCARRONE**

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

**Lic. Elena Oliva**

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

**Dra. Adriana Alfonso**

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

# CONTENTS

## EDITORIAL

EDITORIAL.....pag.4

## HOMAGE

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

## ORIGINAL ARTICLES

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

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

## REVISIONS

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

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

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

## CLINICAL CASES

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

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

## HISTORY OF MEDICINE

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

## POSTER AND INFORMATION

Publication Rules.....pag.81

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

[www.revistasaludmilitar.com.uy](http://www.revistasaludmilitar.com.uy)

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

### Editorial

En el año que se cumplía el centenario de la muerte del General José Artigas, 1950, salía por vez primera una revista médica editada por la Dirección General del Servicio de Sanidad, cuya portada llevaba como título “Revista del Servicio de Sanidad Militar”, el emblema de la Sanidad Militar (una cruz roja dentro de una estrella de seis puntas), la identificación cronológica (Año 1, Nº 1, julio de 1950) y geográfica (Montevideo, Uruguay).

Fungía como director de la publicación el doctor Guillermo Rodríguez Herrero, a quien pertenece sin duda el primer editorial, titulado “Para empezar . . .”. Y allí dejó sentados los principios que regirían la vida de la revista: “Procuramos llenar una necesidad ambiental desde hace tiempo sentida al poner en circulación el primer número de la “Revista del Servicio de Sanidad Militar”. En ella se abordarán los temas que, relacionados con la medicina e higiene militar, la farmacia y la odontología aspiren a esclarecer algún punto o aborden alguna luz tendiente a demostrar aspectos nuevos u originales”.

Hoy, la revista ya no se llama así, sino desde 1998 escuetamente “Salud Militar”. Pero en su constante progreso, llega ahora en dos números anuales por vez primera. Y el Servicio de Publicaciones Científicas de la Dirección Nacional de Sanidad, que se ocupa de la elaboración material de la revista, ha pasado a formar parte del nuevo Departamento de Investigación y Docencia.

En este número hemos decidido rendir homenaje en la página recordatoria al doctor Fermín Ferreira, que fuera por muchos años cirujano mayor del Ejército y director de los hospitales militares durante la Guerra Grande (1843-1852). Corresponde pues reconocerle como el pionero del hospital actual, justo motivo para que éste lleve su nombre.

## Editorial

In 1950, year of the centenary of General José Artigas' death, the first medical Journal was published by the Health Service General Direction, whose cover had the following title: "Military Health Service Journal", it showed the emblem of Military Health (a red cross inside a six pointed star) and it was identified chronologically (Year 1, N°1, July 1950) and geographically (Montevideo, Uruguay).

Doctor Guillermo Rodríguez Herrero was the Director of this Edition, to whom undoubtedly belonged the first Editorial, titled: "In order to start...". There, he stated the guiding principles of the Journal: "We intend to fulfil a long standing environmental need to release the first edition of the "Military Health Service Journal". We shall address subjects related to military medicine and hygiene, pharmacy and dentistry, intending to shed light on some topics or demonstrate new or original aspects".

Since 1998, the journal has changed its name to a brief "Military Health". In addition, along its continuous advance, for the first time it is published in two annual editions. And the Service of Scientific Publications of the Armed Forces National Health Direction currently in charge of the actual layout of the Journal has become a part of the new Investigation and Teaching Department.

In this number, on the commemorative page, we have decided to pay our homage to Doctor Fermín Ferreira. For many years he was Surgeon in Chief of the Army and Director of military hospitals during the Guerra Grande (Great War) (1843-1852). Therefore, he must be acknowledged as the pioneer of the current hospital, a fair reason for it to be named after him.



# El Hospital Militar lleva un nombre ilustre

Coronel (Asimilado) Dr. Fermín Ferreira

Dr. Augusto Soiza Larrosa

Médico

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

Miembro y vicepresidente, Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay



### Nota introductoria

En fecha que escapa a mi memoria, y mientras desempeñaba la jefatura del Departamento de Medicina Legal del Hospital Militar, fui consultado por la Sub Dirección Administrativa sobre un nombre evocativo, histórico por supuesto, para adjudicarle al hospital. Es sabido que éste nunca tuvo otra denominación que Hospital Militar a secas. En forma inmediata me surgió el de Fermín Ferreira, y al instante redacté una breve biografía que entregué al solicitante. Desde entonces no tuve más noticias de la suerte corrida por esa gestión en su tramitación oficial. No muchas personas, incluyendo funcionarios, saben que este hospital lleva el nombre del ilustre médico, que no por su origen bahiano fue menos oriental. La página biográfica de esta revista es oportuna para recordar la señera figura de Fermín Ferreira y documentar la tramitación en el otorgamiento de su nombre al Hospital Militar.

Fermín Ferreira (Bahía, Imperio del Brasil, 1803 – Montevideo, 1867), residiendo en Montevideo con su familia adoptiva, inició estudios médicos en Buenos Aires en 1822, ingresando en el recién instalado Departamento de Medicina de la Universidad. Pero hubo de interrumpirlos para marchar como Practicante Cirujano 2º en el Ejército Republicano de 1826, donde estuvo destacado en la Provincia Oriental como capitán con fecha 10 de agosto de ese año. Tras el acuerdo de paz con el Imperio del Brasil, volvió al Departamento de Medicina, siéndole reconocidos los años de guerra como curriculares. Presentó la obligada tesis y rindió exámenes. Su tesis no se conoce, pero es seguro que fue redactada. Se graduó en Buenos Aires el 7 de mayo de 1829 y retornó a Montevideo, su lugar de residencia.

Registró su título años después, el 16 de enero de 1839.

Establecido el Gobierno Provisorio de la Provincia Oriental y reglamentada la primera composición de nuestro ejército en 1829 (24 de febrero), Fermín Ferreira fue designado Cirujano Mayor interino el 14 de diciembre, confirmándose su titularidad el 7 de diciembre de 1833.

Pese a su empleo de Cirujano Mayor del Ejército, no acompañó a la División Expedicionaria comandada por el brigadier general Fructuoso Rivera para el exterminio de los indígenas charrúas (Salsipuedes, 1831). Ferreira designó en su lugar al cirujano Luis Chousiño, asistido por el cirujano de 2º orden Pedro Valverde y el boticario Enrique Donell.

Recibido: Octubre 2015

Aceptado: Noviembre 2015

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

E-mail: asoiza@adinet.com.uy

Salud Militar 2015; 34(2):5-14

Fue amigo e incondicional colaborador del brigadier general Fructuoso Rivera, y por ello adhirió al alzamiento contra el presidente constitucional, el general Manuel Oribe, marchando a compañía en el año 1838, nuevamente en guerra. El entonces secretario de la Junta de Higiene, Dr. Ramón Casiano Ellauri y Fernández ocupó interinamente el cargo de Cirujano Mayor. Poco se sabe de este médico oriental, nacido en 1804 y graduado como médico y cirujano en Buenos Aires en 1832.

El alzamiento riverista tuvo éxito y obtuvo la renuncia del presidente Manuel Oribe el 24 de octubre de 1838. Instalado Fructuoso Rivera en la butaca presidencial (su segunda presidencia), reorganizó en 1839 el Cuerpo de Sanidad del Ejército, previendo el conflicto armado con la Confederación Argentina ante la declaración de guerra al Gobernador de Buenos Aires Juan Manuel de Rosas. Por Resolución de Gobierno del 29 de abril de 1839 el Cirujano Mayor Fermín Ferreira fue asimilado al grado de coronel. Por Decreto inmediato del 15 de julio se le confirió la efectividad "*ad honorem*" en atención a sus servicios, despacho que llevó las firmas del Presidente Fructuoso Rivera y su Ministro de Guerra José Rondeau. En su calidad de Cirujano Mayor, el Dr. Ferreira debió salir nuevamente en comisión con el ejército en operaciones en 1839, y asistió a la derrota del ejército de la Confederación Argentina en Cagancha el 29 de diciembre. Acompañando al ejército marchó a la invasión de Entre Ríos (1840), volvió a Montevideo para retornar en comisión como Cirujano Mayor en noviembre de 1842, llamado por su amigo, el presidente Rivera. Para esta ocasión, se le fijó un sueldo en forma extraordinaria como compensación de los perjuicios acarreados por la privación de su vasta clientela capitalina. Fermín Ferreira regresó definitivamente a Montevideo luego de la derrota de Arroyo Grande en diciembre de 1842, y volvió a ocuparse en sus tareas profesionales, ya sin las obligaciones de Cirujano Mayor.

La vida de los médicos involucrados en las tareas militares no tuvo descanso en todo el siglo XIX. Durante la Guerra Grande (sitio de Montevideo, 1843 – 1851), Fermín Ferreira ocupó cargos destacados como médico. Integró la Comisión de Inspección de Víveres (abril de 1843); la Comisión Directiva de Hospitales de Sangre

(octubre de 1843); fue el cirujano del Hospital de la Comisión Filantrópica Damas Orientales y del Hospital de Caridad, transformado en Hospital Militar. En éste último le cupo la primacía de operar con anestesia general por vez primera en nuestro medio mediante inhalación del cloroformo (17 de febrero de 1848), técnica que había sido precedida exitosamente el año anterior por otro anestésico, el éter.

Por muerte del entonces Cirujano Mayor del Ejército, Dr. Juan Gualberto Tigribú, Fermín Ferreira fue designado por segunda vez para ocupar ese cargo, el 12 de mayo de 1844.

Desterrado por razones políticas a Buenos Aires en agosto de 1863, acompañó al brigadier general Venancio Flores en su invasión al Uruguay, participó del sitio y hecatombe de Paysandú, y regresó a Montevideo con el triunfante general en 1865, siendo repuesto, por tercera vez en el cargo de Cirujano Mayor del Ejército por Decreto del Gobierno Provisorio el 22 de febrero de 1865.

Murió en ejercicio de ese empleo el 10 de octubre de 1867.

Sin duda, Fermín Ferreira fue en el curso de su extenso historial de Cirujano Mayor (1829-1842, 1844-1863 y 1865-1867), el que asistió a más batallas, y sin duda el más prestigioso de todos los cirujanos castrenses. El Hospital Militar, institución cuyo fin asistencial es históricamente continuación de los hospitales militares de la época colonial y de las guerras de la consolidación del Estado uruguayo, rindió homenaje al prestigioso médico al darle su nombre.

El Poder Ejecutivo, acogiendo con beneplácito el homenaje que las autoridades de la época, próxima la fecha del centenario del Hospital Militar, intentaban dar con el nombre de Fermín Ferreira a la institución, envió un proyecto de ley a la Asamblea General, cuyo texto y trámite parlamentario adjuntamos por considerarlo de alto valor histórico (Diario de Sesiones de la Cámara de Representantes, N° 3513, 15 de Julio de 2008, 36° sesión).

*“CUESTIONES DE ORDEN*

*ORDEN DEL DÍA*

**17.- Coronel Médico Doctor Fermín Ferreira. (Designación al Hospital Central de las Fuerzas Armadas).**

Se pasa a considerar el asunto que figura en cuarto lugar del orden del día: "Coronel Médico Doctor Fermín Ferreira. (Designación al Hospital Central de las Fuerzas Armadas)".

(ANTECEDENTES:)

"PODER EJECUTIVO

Ministerio de Defensa Nacional

Montevideo, 15 de octubre de 2007.

Señor Presidente de la Asamblea General.

Don Rodolfo Nin Novoa.

El Poder Ejecutivo cumple en remitir a ese Cuerpo, conforme con lo preceptuado en el numeral 13 del artículo 85 de la Constitución de la República, el adjunto proyecto de ley por el cual se designa al Hospital Central de las Fuerzas Armadas, con el nombre de "Coronel Médico Dr. Fermín Ferreira" a partir del 14 de diciembre de 2007.

Estando abocada la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas a realizar una serie de eventos para conmemorar en el próximo 18 de julio de 2008, el primer centenario del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, ha creado una Comisión a fin de efectuar la correspondiente planificación.

En tal sentido, es necesario y tradicional, ante tan relevante acontecimiento, asignar un nombre para denominar a dicha Institución.

De su rica historia, se destaca el momento en el cual, luego de la Convención Preliminar de Paz de 1828, se organizó nuestro primer Ejército de Línea con un Estado Mayor General. En ese entonces, ejercía el Ministerio de Guerra y Marina, el señor General don Eugenio Garzón, quien dispuso por orden de Servicio que un Cirujano, que revistaba como Oficial, fuese designado al Comando y

otro a cada gran Unidad del Ejército.

El 14 de diciembre de 1829 fue designado el primer Cirujano Mayor del Ejército Uruguayo con Despacho de Gobierno. Este nombramiento recayó en el señor Capitán Dr. Fermín Ferreira, dando nacimiento al cargo de Médico Militar presupuestado, correspondiéndole a partir de ese momento el grado de Coronel Médico.

Cabe agregar que existió con el nombre del prestigioso médico cirujano un importante hospital en Montevideo para internación de enfermos del aparato respiratorio, tuberculosis, con un leprosario adjunto, ubicado en la Avenida Luis Alberto de Herrera entre la Avenida Fructuoso Rivera y la calle 26 de Marzo. A consecuencia de la clausura del mencionado hospital, el nombre de Fermín Ferreira desapareció del nomenclator hospitalario y de la memoria pública.

Por los fundamentos expuestos, se solicita a ese Cuerpo la consideración del adjunto proyecto de ley, cuya aprobación se encarece.

El Poder Ejecutivo saluda al señor Presidente de la Asamblea General atentamente.

TABARÉ VÁZQUEZ, AZUCENABERRUTTI.

**PROYECTO DE LEY**

Artículo Único.- Designase al Hospital Central de las Fuerzas Armadas, con el nombre de "Coronel Médico Dr. Fermín Ferreira", a partir del 14 de diciembre de 2007".

El proyecto fue aprobado rápidamente por la Cámara de Senadores:

**“CÁMARA DE SENADORES**

La Cámara de Senadores en sesión de hoy ha aprobado el siguiente

**PROYECTO DE LEY**

Artículo Único.- Designase al Hospital Central de las Fuerzas Armadas, con el nombre de "Coronel Médico Dr. Fermín Ferreira", a partir del 14 de diciembre de 2007.

Sala de Sesiones de la Cámara de Senadores, en Montevideo, a 14 de noviembre de 2007.

ELEUTERIO FERNÁNDEZ HUIDOBRO Presidente -  
HUGO RODRÍGUEZ FILIPPINI Secretario".

El proyecto pasó de la Cámara de Senadores a la de Representantes, y en ésta a estudio de la Comisión de Constitución, Códigos, Legislación y Administración, de donde resultó el siguiente informe:

## "CÁMARA DE REPRESENTANTES

Comisión de Constitución, Códigos, Legislación General y Administración

### INFORME

#### Señores Representantes:

La Comisión de Constitución, Códigos, Legislación General y Administración, ha considerado el proyecto de ley por el cual se designa al Hospital Central de las Fuerzas Armadas, con el nombre de "Coronel Médico Dr. Fermín Ferreira".

En virtud de la conmemoración, el próximo 18 de julio de 2008, del primer centenario del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, esta Comisión aconseja al Cuerpo la aprobación de este proyecto de ley, como justo homenaje a este prestigioso médico cirujano, quien fuera el primer Cirujano Mayor del Ejército Uruguayo.

Sala de la Comisión, 10 de julio de 2008.

JAVIER SALSAMENDI, Miembro Informante, ÁLVARO ALONSO, GUSTAVO BERNINI, DIEGO CÁNENA, AMÉRICO CARRASCO, ÁLVARO F. LORENZO, EDGARDO ORTUÑO, JORGE ZÁS FERNÁNDEZ".

El 15 de julio de 2008, a pocos días de celebrarse el primer centenario de fundación del actual Hospital Militar, la Cámara de Representantes en su 36ª Sesión Ordinaria, tenía como asunto entrado a considerar, la carpeta con número 2209/007, con el informe precedente de la Comisión, proponiendo designar por ley al Hospital Militar con el nombre "Coronel Médico Doctor Fermín Ferreira". Así fue la discusión en la Cámara (Diario de Sesiones citado)\_

"Tiene la palabra el miembro informante, señor Diputado Salsamendi".

**SEÑOR SALSAMENDI.-** Señor Presidente: el Poder Ejecutivo remitió a la Asamblea General un proyecto de ley por el cual se propone designar al Hospital Central de las Fuerzas Armadas con el nombre "Coronel Médico Doctor Fermín Ferreira" a partir del 14 de diciembre de 2007.

Hay que recordar que la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas está abocada a realizar una serie de eventos para conmemorar el 18 de julio de 2008 -el próximo viernes- el primer centenario del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Para tal fin, ha creado una Comisión a los efectos de realizar la correspondiente planificación. En tal sentido y ante tan relevante acontecimiento, es necesario y tradicional asignar un nombre a dicha institución.

Cabe agregar que ya existió con el nombre del prestigioso médico cirujano antes mencionado un importante hospital en Montevideo para internación de enfermos del aparato respiratorio, tuberculosis, con un leproario adjunto, ubicado en la Avenida Luis Alberto de Herrera entre la Avenida Fructuoso Rivera y la calle 26 de Marzo. Como consecuencia de la clausura del mencionado hospital, el nombre Fermín Ferreira desapareció del nomenclátor hospitalario y de la memoria pública.

La Comisión de Constitución, Códigos, Legislación General y Administración consideró este proyecto de ley ya aprobado por el Senado, por el cual se designa al Hospital Central de las Fuerzas Armadas con el nombre "Coronel Médico Doctor Fermín Ferreira".

Fermín Augusto Ferreira fue un eminente médico y filántropo, natural de la ciudad de Bahía, Brasil. Nació el 5 de setiembre de 1809 (\*). Era hijo de Fermín Salustio Ferreira y de Teodora Ferreira. Cuando era niño, Lucas Obes, relacionado con sus padres, lo toma a su cargo. Años más tarde, temeroso Obes de que la nacionalidad de Fermín pudiera acarrearle algún inconveniente con motivo de la invasión portuguesa, lo hizo embarcar hacia Buenos Aires, a efectos de que continuase en esa ciudad los estudios comenzados en Montevideo.

Sus aficiones lo llevaron a cursar medicina hasta que se recibió de profesor de cirugía en 1826. Inmediatamente, ofreció sus servicios y el Gobierno de las Provincias Unidas le confirió el empleo de Cirujano del Ejército, con grado de Capitán, el 2 de agosto del mismo año. Abierta la campaña contra el imperio, acompañó a las fuerzas republicanas que operaban en Río Grande, hallándose en el combate de Ombú, en el de Camacué y en la jornada Victoriosa de Ituzaingó, correspondiéndole el escudo de plata y los cordones de honor que se decretaron a los triunfadores.

Quiero hacer una aclaración. Esto que estoy relatando fue extraído del Diccionario Uruguayo de Biografías de 1810 a 1940, en la biblioteca del Poder Legislativo. Aclaro expresamente que esta biografía tiene un relativo e importante sesgo partidario en cuanto a la forma de analizar la historia, por lo cual en lo personal, y aspirando a que la designación del Hospital Central de las Fuerzas Armadas sea aprobada por unanimidad, he omitido señalar algunas referencias que aparecen en este texto. De todos modos, está claro que contiene algunas referencias que eventualmente podrán ser controvertidas desde el punto de vista histórico en cuanto a la adjetivación de algunos de los elementos acá detallados.

Concluida la guerra, Ferreira volvió a Buenos Aires, completando su carrera facultativa y recibíendose de médico cirujano el 7 de mayo de 1829, título con el cual se reintegró a Montevideo, y el 14 de diciembre el Gobierno provisorio lo nombró Cirujano Mayor Interino del Ejército. Creado por decreto el 16 de setiembre del año 1830 el Consejo de Higiene Pública, Ferreira entró a figurar en él, previo reconocimiento oficial de su título y dando inicio así a su vida profesional y a sus actividades en las salas del Hospital de Caridad. En los últimos meses del año 1839 salió a campaña, en funciones de Cirujano Mayor, y se encontró en la Jornada de Cagancha el 29 de diciembre.

*(\*) Le fecha exacta de su nacimiento no está documentada. Su hijo, Mariano Ferreira cautamente afirma que su padre nació "en la primera década del siglo dieciocho en la Ciudad de Bahía". Alguna publicación data su nacimiento en 1803, pero no en 1809.*

El 26 de noviembre de 1842, a requerimiento del Presidente Rivera en campaña, quien se quejaba del lamentable abandono en que se hallaba el Ejército, falto de servicios facultativos, y del Vicepresidente Suárez, previo consentimiento del doctor Ferreira, candidato que "reunía en su capacidad profesional las cualidades de afección y celo por la causa que defendía la República" - entre comillas-, acordó que este fuera al Ejército cerca de la persona del primer Magistrado a prestar asistencia y los cuidados que se demandaran durante la campaña en una comisión que desempeñaría honorariamente. En Durazno, en esa campaña, supo de la noticia de que las fuerzas que integraba habían sido desechadas en Arroyo

Grande, provincia de Entre Ríos, por lo cual resolvió entonces regresar a Montevideo, donde se organizaba la resistencia. Los primeros servicios de sanidad puestos en planta en febrero de 1843 le fueron confiados, y al establecerse el Hospital Militar, el 23 de octubre, Ferreira se contaba entre los miembros Directores.

Cirujano Mayor del Ejército por decreto del 12 de mayo de 1844, integró con ese título la Asamblea de Notables establecida el 14 de febrero de 1846.

Miembro fundador del Instituto Histórico y Geográfico desde 1843, figuró en el de Instrucción Pública, y el 15 de julio de 1849 fue designado vocal del Consejo Universitario.

Rector de la Universidad por el voto de la Sala de Doctores el 18 de junio de 1859, se le volvió a elegir en 1862 y en 1863.

Finalizada la guerra civil, en su momento, con la victoria del entonces General Venancio Flores y reinstalada la disuelta Junta de Higiene Pública el 6 de mayo, entró a presidirla. El 18 de julio de ese mismo año, la Sala de Doctores por cuarta vez lo hizo Rector de la Universidad. Halló al doctor Ferreira esta nueva distinción con la salud quebrantada por una afección pulmonar que iba trabajando su organismo, pero no negó su concurso al Instituto ni disminuyó sus diarias tareas en el hospital ni sus actividades profesionales. Falleció el 10 de octubre de 1877.

Por estas razones, señor Presidente, la Comisión de Constitución, Códigos, Legislación General y Administración, por unanimidad de presentes, aconseja a este Cuerpo aprobar el proyecto de ley que hemos traído a Sala.

Gracias, señor Presidente.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Tiene la palabra el señor Diputado García Pintos.

**SEÑOR GARCÍA PINTOS.**- Señor Presidente: imaginamos que el doctor Fermín Ferreira es bastante anterior a la fundación del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, comúnmente conocido como Hospital Militar.

Por supuesto, vamos a acompañar este proyecto. Es cierto lo que dice el señor Diputado Salsamendi, miembro informante de la Comisión de Constitución, Códigos, Legislación General y Administración respecto a que un nosocomio llevaba el nombre de Fermín Ferreira. Además, se lo asociaba, precisamente, a una enfermedad. Era muy popular y conocido el doctor Ferreira, entre otras cosas, por la existencia de ese hospital, que trataba a determinados pacientes afectados por una dolorosísima enfermedad que atacó a muchas personas; por suerte, ahora ya no tanto, aunque no ha desaparecido.

Entonces, vamos a apoyar esta iniciativa.

Por otro lado, el señor Diputado Salsamendi dijo que no iba a mencionar algún aspecto de la biografía del doctor Fermín Ferreira -supongo que de tipo político-, pero no explicó las razones. Quiero decir que no tenemos ningún inconveniente en que lo mencione; ningún inconveniente. Eso queda a criterio de él.

Gracias, señor Presidente.

**SEÑOR SALSAMENDI.-** Pido la palabra para una aclaración.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR SALSAMENDI.-** Señor Presidente: como estaba leyendo un texto que es de acceso absolutamente público y que cualquiera puede obtener, aclaré en forma expresa que omití algunos adjetivos que en él figuran, que tienen una perspectiva muy particularmente partidaria. Lo omití solo en función de esto. No creo haber omitido ningún dato central de la biografía y de la figura, extraordinaria sin duda, de la persona cuyo nombre hoy proponemos lleve el Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Me pareció pertinente la aclaración.

Reitero: cualquiera que acceda a este escrito, a esta biografía, podrá perfectamente decir que en mi informe omití algunos párrafos. Entonces, me pareció de una lealtad mínima aclarar por qué hacía esto.

Gracias, señor Presidente.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Tiene la

palabra el señor Diputado Machado.

**SEÑOR MACHADO.-** Señor Presidente: nosotros vamos a apoyar este proyecto de ley que, sin duda, pone las cosas en su lugar, porque realza la figura de un médico que sirvió a la patria. Se trata de una figura estrechamente vinculada al General Fructuoso Rivera y al General Venancio Flores y que participó de muchas gestas vinculadas con la creación de la patria y también con la confrontación que lamentablemente existió entre los uruguayos en aquellos años.

Activo protagonista de la Guerra Grande y de la Guerra del Paraguay, fue un hombre que, sin duda, ganó sus galones y sus méritos allí donde es muy difícil actuar para un médico: en medio del campo de batalla. Batallas sangrientas fueron las que tejieron la historia nacional, pero son la realidad de nuestro país y la historia misma de todos nosotros. Algunas fueron profundamente dolorosas, luchas fratricidas, entre hermanos, pero son la realidad del Uruguay.

Por ejemplo, Fermín Ferreira perdió a su hijo Teodoro en la Guerra del Paraguay. El contingente uruguayo que partió hacia la Guerra del Paraguay tenía mil quinientos soldados, pero volvieron solamente ciento cincuenta. A mí eso me llega muy profundamente, porque entre los ciento cincuenta estaba mi bisabuelo.

Estas son las cosas que nos producen mucho dolor a pesar de la distancia histórica, pero forman parte de la historia que escribimos los orientales a lo largo de los años. La visión que hoy podemos tener de todos aquellos hechos no nos da derecho, a veces, a juzgar, porque estamos mirando y juzgando las cosas con una óptica totalmente diferente. Aquellos hombres fueron hijos de su circunstancia y padecieron horas dramáticas en la lucha más cruenta que hemos vivido, que ha sido la lucha entre hermanos.

Por lo tanto, se trata de una figura que realmente tuvo una destacada actuación como médico cirujano, como conocedor de las enfermedades pulmonares, de lo que tan poco se sabía en aquellas épocas. También en el orden académico, como Decano, merece, sin duda, del Parlamento Nacional este tan merecido homenaje que vamos a votar con muchísimo gusto.

Muchas gracias, señor Presidente.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Tiene la palabra el señor Diputado Javier García.

**SEÑOR GARCÍA (don Javier).**- Señor Presidente: voy a ser breve.

No quiero abundar en la personalidad del doctor Fermín Ferreira. En todo caso, creo que se hace bien -como dijo hace un rato el miembro informante, señor Diputado Salsamendi- en tomar el nombre del doctor Fermín Ferreira para el nomenclátor de los centros de salud.

Como saben todos los señores Diputados, el nombre de Fermín Ferreira fue el que llevaba el hospital que estaba ubicado allí donde hoy está el Montevideo Shopping Center, en la Avenida Luis Alberto de Herrera entre 26 de Marzo y Rivera. Todo ese gran espacio ocupaba el hospital que supo llevar su nombre y actualmente ocupa un centro comercial.

Creo que hace bien el Poder Ejecutivo en remitir esta iniciativa para designar con su nombre a una institución de salud, en este caso, el Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Esta es una anotación acerca de la denominación que llevará.

Quiero hacer otra anotación, no ya con respecto al nombre, sino a la institución que va a ser designada, en este caso, el Hospital Militar. Creo que es bueno señalar que esta institución, que cumplirá cien años -pasado mañana se hará el acto central del centenario de la fundación del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, con la presencia del Presidente de la República- cumple una tarea social de primera magnitud en el ámbito de las Fuerzas Armadas.

El 18 de mayo pasado, el Día del Ejército, el Comandante en Jefe del Ejército señaló algunos datos que generaron repercusión por la fuerza que tenían, por lo que revelaban, en el sentido de que casi el 90% de los efectivos de las Fuerzas Armadas estaban en situación de pobreza, con salarios que no llegan a cubrir las necesidades de vida normales para cualquier familia. Las Fuerzas Armadas y el Estado en su conjunto hacen un esfuerzo importante para dar algunos servicios que puedan complementar los ingresos que reciben los efectivos.

Es bueno saber que el Hospital Militar atiende a una

población de ciento ochenta mil usuarios, que no solo integran los efectivos sino también sus familias, y cuenta con algunos avances médicos y tecnológicos que son orgullo del Uruguay; me refiero a los adelantos en materia genética, en un banco que se está desarrollando en sus instalaciones.

Al mismo tiempo, se prestan algunos servicios prácticamente únicos en el país, como la cámara hiperbárica, que sirve para atender al personal militar y a sus familias pero también a uruguayos que no tienen ninguna de estas dos condiciones.

Creo que el aniversario que se festejará pasado mañana significará, por su propia definición, por cumplir un siglo de vida, por la designación que en la tarde de hoy aprobaremos con el nombre de Doctor Fermín Ferreira, pero más que nada por la labor que desempeña en el ámbito de las Fuerzas Armadas, de sus familias y del sistema de salud uruguayo, que valga la pena la sesión de esta tarde para homenajear y reconocer esa tarea. De los algo más de tres millones de uruguayos, casi doscientos mil se asisten en esta institución, que no es de las más renombradas públicamente, pero es de las que tiene uno de los niveles de efectividad de asistencia más destacados en el sistema de salud uruguayo.

Con esto adelantamos nuestro voto afirmativo a la iniciativa.

Gracias, señor Presidente.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Si no se hace uso de la palabra, se va a votar si se pasa a la discusión particular.

(Se vota)

—Cuarenta y tres por la afirmativa: AFIRMATIVA. Unanimidad.

En discusión particular.

Léase el artículo único.

(Se lee)

—En discusión.

Si no se hace uso de la palabra, se va a votar.

(Se vota)

—Cuarenta y cuatro por la afirmativa: AFIRMATIVA.  
Unanimidad.

**SEÑOR SALSAMENDI.-** Pido la palabra para fundar el voto.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR SALSAMENDI.-** Señor Presidente: pedí la palabra para fundar el voto en virtud de que no tengo otro mecanismo. Simplemente, quiero aclarar que no solicitamos que se comunicara en el día, a pesar de que sería imprescindible dada la cercanía de la fecha. Los votos no alcanzan, pero, obviamente, reservamos esa posibilidad, en esta misma sesión, para el momento en que se pueda. Quería poner esto en conocimiento de la Mesa a los efectos de que podamos cumplir ese trámite cuando las condiciones de la integración de la Cámara lo permitan.

Gracias.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Señor Diputado miembro informante: más allá de la posibilidad de la reconsideración, a la hora de ver la redacción del artículo nos llamó la atención la fecha -nos lo hizo ver el señor Diputado Trobo- desde la que se nombra al hospital, lo cual implica retroactividad. Me gustaría que nos explicara e ilustrara al respecto.

**SEÑOR SALSAMENDI.-** Señor Presidente: de este modo lo resolvió el honorable Senado de la República, por lo cual si nosotros hubiéramos resuelto modificar ese punto, el proyecto debería retornar al Senado, con lo cual las posibilidades efectivas de que el viernes 18 de julio estuviera aprobado y comunicado se dificultarían. Dado que el artículo 7 del Código Civil establece como principio general la irretroactividad de las leyes, pero el Código Civil, a su vez, es una ley que puede ser derogada por una ley expresa en sentido contrario, los miembros de la Comisión, con la anuencia de nuestro querido Presidente -siempre muy celoso en todos los temas de interpretación jurídica- entendimos que la mejor solución posible desde el punto de vista práctico y a los efectos de que este homenaje pudiera cumplirse en su totalidad era mantener la resolución que adoptó el Senado de la República.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Señor Diputado: me acotan que esta iniciativa entró en octubre del año pasado al Senado y tal vez por eso existía la expectativa. Bajo esa interpretación, y a los efectos de no impedir que se concrete esta aspiración, seguimos adelante.

**SEÑOR TROBO.-** Pido la palabra.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR TROBO.-** Señor Presidente: me parece que la solución adoptada, con el mejor propósito de que esto ocurra, no tiene mayor fundamento. Lo digo con absoluta honestidad. Francamente, no creo que los mecanismos de solución política de los temas tengan que transgredir los mecanismos normales de aprobación de las leyes y de cumplimiento de los reglamentos.

Pido que se rectifique la votación porque, en particular, no voy a votar por lo que dice el texto del artículo.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Se va a rectificar la votación.

(Se vota)

—Treinta y siete en treinta y ocho: AFIRMATIVA.

Intermedio.

**SEÑOR GARCÍA (don Javier).-** Pido la palabra para una cuestión de orden.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR GARCÍA (don Javier).-** Señor Presidente: solicito un intermedio por cinco minutos a los efectos de conversar sobre este tema con las diferentes bancadas. Me parece que hablando podemos resolver esto.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).-** Con mucho gusto, señor Diputado, pero antes de poner a consideración su moción, la Presidencia desea expresar que para la aprobación de los puntos que figuran desde el quinto al décimo término del orden del día, exceptuando el que figura en noveno lugar, se requiere cincuenta votos, y para el que figura en sexto término, sesenta y seis votos. De proseguir la sesión, deberíamos abrir la discusión pero no llegar a la votación en ninguno de los casos.

En la Mesa hay mociones para realizar una sesión extraordinaria a los efectos de tratar el Presupuesto de Secretaría, que también requiere de ese número, y una sesión de homenaje que requiere de una mayoría simple en quórum máximo, que es de cincuenta votos.

Quiere decir que no podríamos resolver con respecto a ninguno de esos puntos del orden del día y, además, si quisiéramos alterarlo y pasar a considerar el punto que figura en noveno término, también se requerirían cincuenta votos conformes. Por eso aproveché la solicitud de intermedio del señor Diputado García para establecer la necesidad de contar con el quórum necesario para que la Cámara pueda seguir adelante con el tratamiento de estos temas.

Se va a votar si la Cámara pasa a intermedio por cinco minutos.

(Se vota)

—Treinta y nueve en cuarenta y dos: AFIRMATIVA.

La Cámara pasa a intermedio.

(Es la hora 18 y 20)

—Continúa la sesión.

(Es la hora 18 y 34)

Prosigue la consideración del asunto en debate.

**SEÑOR SALSAMENDI.**- Pido la palabra.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Tiene la palabra el señor miembro informante.

**SEÑOR SALSAMENDI.**- Señor Presidente: quiero hacer un planteo.

En función de la observación que se realizara al proyecto de ley, e independientemente de la discusión jurídica al respecto -en lo personal, creo que puede habilitarse una norma de este tipo- todos entendemos que sería más prolijo, de mejor técnica legislativa, que el nombre surgiera a partir de la fecha de culminación del trámite legislativo -que se daría en el día de hoy en esta Cámara- o a partir de la fecha de su promulgación por parte del Poder Ejecutivo. De todos modos, teniendo en cuenta la cercanía del día viernes 18 de julio, en que se cumplen

los cien años del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, entendemos del caso proponer que se mantenga la resolución que hemos adoptado y, asimismo, contraer el compromiso de presentar en forma inmediata un nuevo proyecto de ley que rectifique la fecha con la cual esta iniciativa va a ser aprobada. Por lo tanto, esta nueva iniciativa señalará que se designa al Hospital Central de las Fuerzas Armadas con el nombre del doctor Fermín Ferreira a partir de la fecha de culminación de este trámite legislativo o, eventualmente, de la fecha de su promulgación.

Entendemos que esta es la forma de compaginar y contemplar todos los aspectos planteados en esta sesión.

Muchas gracias, señor Presidente.

**SEÑOR BOTANA.**- Pido la palabra.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR BOTANA.**- Señor Presidente: voto realmente extrañado este artículo; extrañado por el hecho de que a una Comisión que trabaja con tanto celo como la de Constitución, Códigos, Legislación General y Administración se le haya pasado esta fecha en el texto aprobado.

De cualquier modo, es claro que podemos votarlo porque su validez es desde esta fecha. Esa parte del texto, indudablemente, no tiene consecuencias jurídicas de tipo alguno, y llevará el nombre del doctor Ferreira a partir de hoy. Aprobar en este caso la retroactividad no creo que tenga consecuencia de tipo alguno. Si así fuera, deberíamos medir el riesgo de lo que estamos aprobando. Y esa es una consulta que debo hacer al señor legislador Salsamendi, que tan claro tiene el tema de la validez de las normas.

Gracias, señor Presidente.

**SEÑOR LORENZO.**- Pido la palabra.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR LORENZO.**- Señor Presidente: si algo se nos pasó, no fue precisamente el tema de la fecha.

En realidad, este proyecto ya cuenta con media sanción. En consecuencia, modificarlo implicaría su vuelta al Senado para que fueran aprobadas las modificaciones de la Cámara. Entendimos conveniente mantener la redacción original -aunque el texto parezca algo raro-, a efectos de llegar a la fecha del 18 de julio sin que esta iniciativa tuviera que volver al Senado para que este aceptara las modificaciones. Además, consideramos que no era del todo relevante la fecha a partir de la cual se lo nominaba sino que lo importante era hacer la nominación.

**SEÑOR BERNINI.**- Pido la palabra.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Tiene la palabra el señor Diputado.

**SEÑOR BERNINI.**- Señor Presidente: ratifico en un todo la fundamentación de los señores Diputados Lorenzo y Salsamendi. Con mucha razonabilidad y, sobre todo, con una mirada común para lograr el objetivo de llegar al 18 de julio con este proyecto aprobado, optamos por este camino. Simplemente, entendemos que el logro en sí vale mucho más que lo que podría ser la modificación y la vuelta del tema al Senado. Obviamente, estamos

absolutamente convencidos de que esto no agrede nada ni significa ningún tipo de perjuicio. Por el contrario, entendemos que la voluntad es clara en el sentido de aprobar esta iniciativa para que el tema se defina antes del día 18 de julio, como debe ser.

Gracias, señor Presidente.

**SEÑOR PRESIDENTE (Perdomo Gamarra).**- Queda sancionado el proyecto y se comunicará al Poder Ejecutivo.

(No se publica el texto del proyecto sancionado por ser igual al informado, que corresponde al aprobado por el Senado)".

El proyecto sancionado por la Cámara de Senadores el 15 de julio de 2008 siguió el trámite de orden, pasando al Poder Ejecutivo para la promulgación de la ley.

El 25 de julio de 2008 se promulgó la ley N° 18325 cuyo artículo único dice: "Desígnase al Hospital Central de las Fuerzas Armadas con el nombre de "Coronel Médico Dr. Fermín Ferreira" a partir del 14 de diciembre de 2007"- Tabaré Vázquez- Jorge Menéndez.



# Protocolo de rehabilitación en la Reconstrucción del Ligamento Cruzado Anterior de Rodilla

Tte. 1º(M) Fabián Borges

Médico. Deportólogo. Servicio de Medicina del Deporte del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA).

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo es protocolizar un programa de rehabilitación posterior al tratamiento quirúrgico en lesiones del ligamento cruzado anterior de la rodilla, implementado en las instalaciones del Servicio de Medicina del Deporte del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

El proceso de reeducación ha de sustentarse en la evidencia científica en cada uno de los diferentes elementos que lo componen. Los protocolos acelerados actuales se basan en un período de enfriamiento y rehabilitación preoperatoria con el objetivo de conseguir un balance articular y muscular adecuados. La reeducación postoperatoria se iniciará de forma precoz, con un buen control del dolor, buscando la rápida recuperación del balance articular, la carga completa y un refuerzo muscular intensivo inicialmente en cadena cerrada y a partir de la sexta semana en cadena cinética abierta, junto con un programa de reeducación neuromuscular propioceptiva. El cumplimiento de estas premisas minimizará las complicaciones (artrofibrosis, síndromes rotulianos y algodistrofia) teniendo como objetivo el retorno a la práctica deportiva al mismo nivel prelesional.

**PALABRAS CLAVE:** LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR. REHABILITACIÓN.  
RECONSTRUCCIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR.

## INTRODUCCIÓN

### Reseña anatómica:

El ligamento cruzado anterior (LCA) se opone a la traslación tibial anterior. Se inserta por detrás en la cara axial del cóndilo externo y se dirige hacia abajo y hacia delante hacia su inserción tibial a nivel de la superficie preespinal (Fig.1). También controla la rotación tibial interna. La tensión de las fibras del LCA depende del grado de flexión de la rodilla. Clásicamente, las fibras anteromediales están tensas en extensión, mientras que las fibras posterolaterales lo están en flexión. Existe un reclutamiento progresivo de las fibras cuando se pasa de la flexión a la extensión (1).

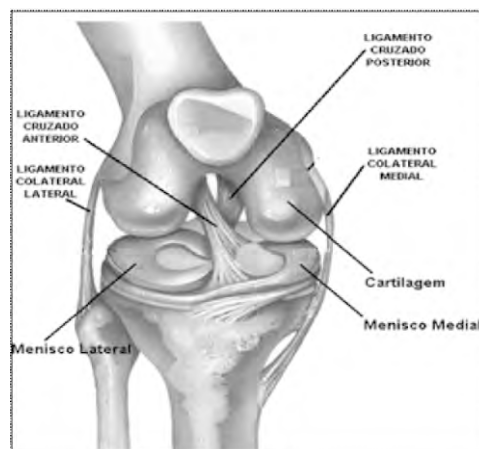


Fig. 1. Vista anterior de la rodilla. Inserciones y disposición del LCA

Recibido: Octubre 2015

Aceptado: Noviembre 2015

Correspondencia: 8 de Octubre 3020 C.P. 11600, Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int.8153

E-mail: [fabianborgesru@hotmail.com](mailto:fabianborgesru@hotmail.com)

Salud Militar 2015; 34(2):15-21

Los ligamentos normales son tejidos conjuntivos ricos en agua (70%) y en colágeno (25%). La elastina y la fibronectina representan el 5% de estos elementos conjuntivos, y desempeñan una función de sostén para los fibrocitos. Tras una lesión ligamentosa, el tejido conjuntivo se vuelve más rico en agua y en fibronectina mientras que la cantidad de colágeno disminuye, lo que modifica sus propiedades mecánicas iniciales. Según la zona en la que se produzcan, se distinguen las lesiones intersticiales del cuerpo y las lesiones de la unión en la inserción de los ligamentos. Las primeras son debidas a traumatismos a baja velocidad, mientras que las lesiones de la unión son más frecuentes en los traumatismos a gran velocidad (1).

El LCA es el ligamento que se daña con mayor frecuencia en la rodilla. La lesión causa dolor, derrame e inflamación que lleva a la incapacidad de activar completamente los músculos del muslo. La recuperación del control muscular es esencial si el individuo desea regresar al nivel de función anterior a la lesión (2).

Entre los criterios de mayor relevancia en los cuales basarse para el reintegro a la actividad deportiva luego de la reconstrucción del LCA, se encuentran el rango de movimiento de la rodilla, la fortaleza del músculo cuádriceps, y el desempeño en los test funcionales. La evidencia científica establece que dicho reintegro no ocurre antes de los nueve meses post-cirugía aun siguiendo los protocolos de rehabilitación (2); y aún a tasas más bajas de las deseadas, habiendo autores que han reportado reintegros a los 12 meses post-cirugía entre 33% a 92% (3).

La rehabilitación tras la reconstrucción del LCA ha experimentado cambios muy importantes en las últimas décadas a raíz de los nuevos conocimientos científicos y observaciones clínicas, que han permitido desarrollar protocolos más agresivos para acelerar el proceso de rehabilitación. No obstante, su objetivo básico sigue siendo el mismo: conseguir el mismo nivel de actividad funcional pre-lesional.

Para ello hemos de conseguir una recuperación óptima del balance articular, fuerza, propiocepción y estabilidad, que permitan un funcionalismo normal de la rodilla. Estos objetivos se han de conseguir cumpliendo dos preceptos

fundamentales:

- Protección de la plastia para permitir su correcta integración ("ligamentización").

- Minimizar las complicaciones.

Los protocolos acelerados han demostrado disminuir notablemente estas últimas, en comparación con los clásicos programas de rehabilitación caracterizados por largos períodos de inmovilización, y cinesiterapia de refuerzo muscular muy paulatina. Los primeros siguen ciertos principios básicos:

- Control del dolor, del derrame y del edema.

- Movilización y carga precoz de la extremidad.

- Cinesiterapia específica que no produzca excesivas tensiones en la plastia.

- Ejercicios en cadena cinética cerrada.

- Reeduación neuromuscular propioceptiva.

- Reincorporación rápida a la práctica deportiva / actividades de la vida diaria.

Es aceptado científicamente que el proceso de "ligamentización" pasa por cuatro fases: una inicial de necrosis avascular en la que disminuyen la densidad celular y la vascularización local; una segunda fase de revascularización que se inicia con la formación de una neomembrana sinovial y sigue con la vascularización intrínseca; una tercera fase de proliferación celular, en la que se produce un incremento entre el segundo al cuarto mes del número de fibroblastos y se mantiene hasta el final del primer año; y una fase final de remodelación del colágeno donde disminuye la celularidad y la vascularización y se produce una maduración del colágeno (4).

Según algunos autores, el injerto es viable a partir de la tercera semana, lo que permite la implementación de protocolos acelerados (5).

Los protocolos de rehabilitación deben respetar estos principios biológicos y biomecánicos a la hora de programar cada una de las fases del programa de reeducación.

Resultados de investigaciones recientes otorgan a las técnicas de neuroplasticidad y control motor un papel fundamental en los mencionados programas, posibilitando una mejor reeducación funcional y con ello minimizando el riesgo de volver a lesionarse tras la reconstrucción del LCA(5).

### MATERIAL Y MÉTODOS:

Para llevar a cabo cada una de las etapas en que consiste el protocolo de rehabilitación en la plastia del ligamento cruzado anterior, donde su mayor exponente como método de elección lo constituye la técnica hueso-tendón-hueso utilizando tendón rotuliano, dispondremos de los recursos materiales y humanos con que cuenta el Servicio de Medicina del Deporte del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Utilizaremos las instalaciones y equipamiento que actualmente presenta la sala de cinesiterapia del mencionado servicio (Fig. 2).



Fig.2. Sala de cinesiterapia del Servicio de Medicina del Deporte del HCFFAA.

A cada paciente se lo evaluará desde el punto de vista de su funcionalidad articular por parte del Médico Deportólogo, una vez avalado el comienzo de la cinesiterapia por su cirujano tratante. Decidido el inicio de la rehabilitación se implementará el protocolo basado en las premisas biológicas y biomecánicas anteriormente expuestas, el cual será llevado a cabo bajo supervisión de personal técnico Licenciado en Fisioterapia, perteneciente también al mencionado servicio.

### Desarrollo del protocolo de rehabilitación:

#### *Fase de rehabilitación preoperatoria (previo a la cirugía).*

La mayoría de los autores recomiendan un período de “enfriamiento” previo a la cirugía con el objeto de minimizar la incidencia de artrofibrosis como complicación postoperatoria. Los últimos protocolos de rehabilitación incluyen en sus programas una fase de reeducación preoperatoria en espera de la cirugía reparadora, y que coinciden en sus objetivos: disminución del derrame-edema-dolor, recuperación del balance articular completo, cinesiterapia, potenciación de cuádriceps e isquiotibiales, y preparación-educación para el proceso postoperatorio. Se recomendaría por tanto una fase inicial de rehabilitación preoperatoria para conseguir estos objetivos (5).

#### *Fase post-operatoria inmediata. Primera semana.*

Los objetivos en esta fase son:

- a. disminuir la inflamación, el derrame articular y el dolor
- b. restablecer la extensión de la rodilla
- c. mejorar gradualmente la flexión de la rodilla
- d. restablecer el control del cuádriceps

La persistencia de dolor y derrame ocurre aproximadamente en un 12% de los casos, provocando una disminución de la respuesta muscular y concretamente una inhibición refleja del cuádriceps de un 30-50%. Se recomienda, por tanto, un manejo temprano del derrame para disminuir estos efectos adversos. La mayoría de protocolos utilizan técnicas como la crioterapia, compresión, elevación de la extremidad y ejercicios de bombeo muscular activo (activos libres flexo-extensión tobillo)(5).

Estas premisas fueron enfatizadas en estudios recientes, y autores como Hodges y Tucker han propuesto que el dolor está en la base de los cambios neuromusculares en un intento de proteger la región injuriada y así minimizar la respuesta dolorosa. Tales adaptaciones incluyen redistribución de la actividad en el músculo o entre músculos y cambios en el comportamiento mecánico incluyendo debilitamiento o patrones de movimiento modificados, cambios que tendrían su origen en múltiples niveles del sistema nervioso (4,5).

Entre las medidas a implementar en esta etapa tenemos:

- reposo antálgico.
- crioterapia local durante 15' cada hora, disminuyendo ligeramente la frecuencia en días sucesivos.
- electro-estimulación muscular del cuádriceps.
- elevación de la pierna con extensión de la rodilla (Fig.3).
- ejercicios activos de extensión de la rodilla (contracción del cuádriceps isométrica).
- movimientos pasivos de la rodilla (0-90°).
- desplazamiento mínimo (siempre con muletas).



Fig. 3. Elevación de pierna con extensión de rodilla

*Fase de rehabilitación temprana. Segunda a cuarta semana.*

Los objetivos en esta fase son:

- movilización precoz, cinesiterapia pasiva continua.
- extensión pasiva de rodilla completa.
- buena movilidad de rótula.
- mejorar gradualmente la flexión de la rodilla (pasivo manual y activo asistida).
- deambulacion independiente.
- bicicleta estática (cuando la flexión de rodilla sea de 100°) Fig.4.



Fig.4. Bicicleta estática

La utilización de la movilización pasiva continua (CPM) se incluye actualmente en la mayoría de protocolos tras reconstrucción del LCA. Sus efectos beneficiosos se han demostrado a nivel del cartílago y estructuras articulares, incidiendo en las características biomecánicas e histológicas de los mismos: nutrición del cartílago articular, inhibición de formación de adherencias intra-articulares, aceleración del clearance en la hemartrosis, y mejoría de las propiedades mecánicas del tejido colágeno (4).

*Fase de control ambulatorio. Cuarta a octava semana. Cinesiterapia. Cadena cinética cerrada – cadena cinética abierta.*

Los objetivos en esta fase son:

- restablecer rango completo de movimiento (Fig.5).
- mejorar la fuerza de la extremidad inferior
- mejorar el control neuromuscular, equilibrio y propiocepción (Fig.6).
- Incorporar ejercicios en cadena cinética cerrada para cuádriceps e isquiotibiales (p.ej. sentadilla, prensa de piernas).
- entrenamiento isocinetico.
- mejorar la resistencia muscular.

La cinesiterapia en cadena cerrada (el segmento distal, en este caso el pie está fijo y el movimiento de una articulación provoca el movimiento en las demás articulaciones de la cadena cinética, por tanto el movimiento conjunto de pie/tobillo/rodilla/cadera); produce una cocontracción de cuádriceps-isquiotibiales, aumentando las fuerzas de compresión, minimizando las fuerzas de cizallamiento y por tanto la traslación tibial

anterior, lo que contribuye a aumentar la estabilidad de la articulación.

Los ejercicios en cadena cerrada reducen por tanto la tensión en la plastia H-T-H, pudiéndose incorporar de forma precoz en los programas de rehabilitación como ejercicios de potenciación de cuádriceps e isquiotibiales. Se pueden realizar de diferentes formas: mini-squats, bicicleta estática, step-ups, press-banca. El tiempo, resistencia y número de repeticiones estarán de acuerdo con cada individuo, especialidad deportiva y fase de rehabilitación.

En cuanto a los ejercicios de cadena cinética abierta (la extensión activa de la rodilla provoca una traslación anterior de la tibia debido al componente de cizallamiento anterior producido por el cuádriceps). La cinesiterapia en cadena abierta presenta ciertas restricciones derivadas de los estudios de biomecánica. La potenciación de isquiotibiales se puede realizar sin ningún problema en cualquier arco articular. Los ejercicios de cuádriceps, sin embargo, deben limitarse en los últimos 30°-40° de extensión para evitar una tensión excesiva sobre la plastia. Es aconsejable limitar la realización de estos durante los primeros 3 meses posteriores a la cirugía, permitiendo la realización de ejercicios de cuádriceps en cadena abierta sin limitación en el arco articular a partir de este periodo (5).

Diversos estudios en la literatura han remarcado la importancia de la metódica isocinética en la rehabilitación de la rodilla ya sea desde el punto de vista de la valoración funcional, en el tratamiento de ciertas patologías como es el caso de la articulación femoropatelar, así como en el entrenamiento y recuperación rápida de la fuerza muscular. El entrenamiento isocinético se ha demostrado como una valiosa herramienta y no debe dejarse de lado a la hora de diseñar un programa rehabilitador, especialmente si se trata de un deportista. Tras la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA), el ejercicio isocinético tiene como función el potenciar la musculatura extensora y flexora de la rodilla durante la fase de rehabilitación y el valorar posteriormente la fuerza muscular del miembro lesionado de cara al regreso a la actividad deportiva (6).

La mayoría de programas hacen énfasis en la necesidad de una reeducación neuromuscular propioceptiva, con el objeto de mejorar el uso de la información sensitiva profunda, mediada por la cápsula-ligamentos para

conseguir una correcta estabilización dinámica de la articulación (6).



Fig.5. Ejercicio con patineta a fin de lograr todo el rango del movimiento de la articulación.



Fig.6. Control de movimiento en superficie inestable a fin de mejorar propiocepción y equilibrio.

*Fase de actividad avanzada. Segundo a tercer mes.*

Los criterios para poder avanzar a esta fase son: ausencia de derrame articular, ausencia de dolor, movilidad completa, y buena fuerza muscular del cuádriceps (80 % con respecto al contralateral).

Se implementaran actividades como:

- banco de cuádriceps de 0° a 90°.
- squats unipodales.
- sentadilla sobre superficie inestable.
- trotar y correr sobre cualquier superficie
- correr con giros de 90°, 180° y 360°
- cambios de dirección de 45°
- carrera con aceleraciones y deceleraciones

*Fase de retorno a la actividad deportiva. Cuarto a sexto mes.*

Esta fase presenta como objetivo el retorno gradual a la actividad deportiva, normalizar el control neuromuscular, y conseguir fuerza y resistencia máxima.

Se implementarán actividades como:

- Trotar y correr sobre superficies variadas. Trotar y correr sobre cualquier superficie
- Correr con giros de 90°, 180° y 360°
- Quiebros con cambios de dirección de 45°
- Carrera con aceleraciones y deceleración
- Giros y cambios de dirección.
- Ejercicios pliométricos con el fin de conseguir fuerza explosiva (potencia).
- Gestos deportivos.

## DISCUSIÓN

El reintegro satisfactorio a la práctica deportiva luego de la reconstrucción del LCA está influenciado por una diversidad de factores. Solamente el entrenamiento de la

fuerza no asegura una correcta integración de toda la cadena cinemática del miembro inferior. Siendo necesaria y primordial una reeducación neuromuscular en conjunción a la fuerza, a fin de estimular patrones de movimiento específico y crear un entorno de estímulo específico requerido durante el desarrollo del deporte en particular, lo que asegure una calidad de movimiento y biomecánica óptimos.

Debe reconocerse también que tal reintegro está asociado a un incremento del riesgo de nueva lesión así como al desarrollo de osteoartritis (7).

## SUMMARY

The objective of this paper is to achieve a protocol for the rehabilitation program of the posterior ligament, after the surgical treatment in lesions of the anterior cruciate ligament of the knee, implemented in the Sports Medicine Service of the Armed Forces Central Hospital.

The process of re-education must be based on scientific evidence in each one of the different composing elements. Current accelerated protocols are based on a period of cooling and pre-operative rehabilitation with the purpose of achieving a proper joint and muscle balance. The postoperative re-education shall begin in an early fashion, with good pain control, seeking a quick recovery of the joint balance, full load and an intensive muscle strengthening, initially in a closed kinetic chain and, after the sixth week, in an open kinetic chain together with a proprioceptive neuromuscular re-education program. Fulfilling these premises shall reduce complications to a minimum (arthrofibrosis, rotulian syndromes and algodystrophy), where the objective is to return to sports practice with the same pre-lesion level.

**KEY WORDS:** ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT. REHABILITATION. ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Lustig S, Servien E, Parratte S, Demey G, Neyret P. Lesiones ligamentosas recientes de la rodilla del adulto. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Aparato locomotor* 2013; 46(2):1-19 [Article 14-750].
- (2) Trees A, Howe T, Dixon J, White L. Ejercicio para el tratamiento de las lesiones aisladas del ligamento cruzado anterior en adultos (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Disponible en: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php> [Consulta 06/09/2015]
- (3) Czuppon S, Racette B, Klein S, Harris-Hayes M. Variables Associated With Return to Sport Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. *Br J Sports Med* 2014; 48(5): 356-364
- (4) Bien D, Dubuque T. Considerations for late stage ACL rehabilitation and return to sport to limit re-injury risk and maximize athletic performance. *Int J Sports Phys Ther* 2015; 10(2):256-271.
- (5) Sánchez A, Fernández C, Llorensi G, Pérez E, Sotos V, Til L. Rehabilitación tras reconstrucción del ligamento cruzado anterior con plastia hueso-tendón-hueso. *Arch Med Dep* 2009; 26(133):365-381.
- (6) Pereira M, Della Villa S, Sergio Roi G. Rehabilitación isocinética tras la reconstrucción del ligamento cruzado anterior. *Arch Med Dep* 2005; 2(105):19-25.
- (7) Feller J, Webster K. Return to sport following anterior cruciate ligament reconstruction. *Int Orthop* 2013; 37(2):285-290.

# MORBIMORTALIDAD DE PACIENTES OBSTÉTRICAS QUE INGRESAN A CUIDADOS INTENSIVOS

May (M) Anabela Fernández<sup>a</sup>, Cap (M) Jorge Castelli<sup>b</sup>,  
Natalia Hernández<sup>c</sup>, María Ilundain<sup>c</sup>

a) Responsable de la Unidad Docente Asistencial de Obstetricia de Alto Riesgo del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA.)

Jefa de Cuidados Especiales Obstétricos (C.E.O.) del H.C.FF.AA.

b) Coordinador del Centro de Terapia Intensiva del H.C.FF.AA.

c) Postgrado Medicina Intensiva

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la incidencia, el perfil clínico y la evolución de las pacientes obstétricas que ingresan al Centro de Cuidados Intensivos, del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

**Material y métodos:** Se realiza un trabajo descriptivo retrospectivo de pacientes obstétricas que ingresan al centro desde diciembre de 2004 a marzo de 2014. Fuente de datos: historias clínicas. La población 70 pacientes.

Se evaluó la edad, control prenatal adecuado, diagnóstico al ingreso, tiempo del ingreso hasta traslado a la Unidad, estadía en el Centro.

**Resultados:** Las edades de las pacientes que ingresan a Cuidados Intensivos están comprendidas entre 15 y 41 años. Las causas de ingreso más frecuentes son pre-eclampsia severa, eclampsia y atonía uterina. El tiempo de demora desde el inicio de los síntomas al ingreso al Centro es 2,5 días, la estadía 2,2 días. La pre-eclampsia severa es el motivo de ingreso más frecuente, un 68%.

**Conclusiones:** La mayoría de las pacientes tienen entre 15 y 24 años. La pre-eclampsia severa es el motivo de ingreso más frecuente. Presentan complicaciones en cuidados intensivos 8 pacientes, la estadía es breve. La mortalidad materna es un 3 % y la fetal 19 %.

## PALABRAS CLAVE: ECLAMPSIA

ESTADÍSTICAS DE SALUD

MORTALIDAD INFANTIL

MORTALIDAD MATERNA

PREECLAMPSIA

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente la mortalidad materna es inadmisiblemente alta. Cada día mueren en todo el mundo entre 350.000 y 500.000 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto. En 2013 murieron 289 000 mujeres durante el embarazo, el parto o puerperio. Casi la totalidad de estas muertes se producen en países en vías de desarrollo, siendo la mayoría de ellas evitables (1).

La tasa mortalidad materna en Uruguay en 2013 fue 16.4

por 100.000 nacidos vivos. La meta del milenio es disminuir esta cifra a las tres cuartas partes para el año 2015.

La morbilidad materna extrema (MME), es un indicador de desarrollo y de calidad de asistencia de un país. Es un indicador de calidad de asistencia de los cuidados obstétricos y tiene una estrecha relación con la mortalidad materna, reconociéndose que por cada muerte materna cerca de 118 pacientes sufren de MME (2).

Para evaluar la atención obstétrica desde la perspectiva de la MME, se han planteado a su vez una serie de indicadores (3). La importancia de estos indicadores, radica en que son herramientas novedosas, que permiten la evaluación a través del tiempo de la calidad en la atención obstétrica en la institución y facilita las acciones de los comités de auditoría para mejorar el cuidado materno (4).

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE), complican el 12%-22% de las gestaciones, pudiendo ser una causa importante de morbilidad materna, fetal y neonatal; así como ser responsable de un mayor número de ingresos hospitalarios, partos inducidos e intervenciones quirúrgicas para finalizar la gestación (5).

La Pre-eclampsia es un desorden multi-sistémico que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de embarazo, que conlleva cambios patológicos principalmente isquémicos, que afectan diversos órganos como placenta, riñón, hígado, cerebro, entre otros. De las complicaciones graves del embarazo es la más común y temida, por lo que se debe diagnosticar y tratar rápidamente, ya que en casos severos pone en peligro la vida de la madre y el feto. La Pre-eclampsia leve se define como la elevación de la Presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y diastólica mayor de 90 mmHg, después de la semana 20, y/o proteinuria definida como: más de 300 mg de proteína en una muestra de orina de 24 horas (6).

La Pre-eclampsia severa se define como: la elevación de la presión arterial sistólica mayor o igual a 160 mmHg, y presión arterial diastólica mayor o igual a 110 diastólica en 2 o más ocasiones con un intervalo de 6 horas entre ellos y /o Presión arterial menor o normal acompañada de Proteinuria mayor o igual 5 g en 24 horas (6).

Compromiso de órgano blanco definido como:

- Oliguria (menos de 500cc en 24 horas),
- Trastornos cerebrales o visuales (cefalea, acufenos, fosfenos),
- Edema pulmonar,
- Epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho con

signos de disfunción hepática,

- Trombocitopenia,
- Restricción del crecimiento intrauterino
- Oligoamnios
- Aumento de la creatinina sérica > 1.2 mg/dL.
- Recuento de plaquetas de menos de 100,000 /mm<sup>3</sup> y/o evidencia de anemia hemolítica microangiopática (con LDH aumentada).
- Enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT)

El Síndrome de HELLP, es un síndrome grave, caracterizado por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia, con una incidencia estimada en 0,5 a 0,9% del total de las gestaciones. Para el diagnóstico en su forma completa, se necesita de la presencia de 3 componentes "mayores", mientras que la forma incompleta se puede presentar con 1 ó 2 componentes de la tríada diagnóstica (7). El Síndrome de HELLP, se asocia con riesgo elevado de vida, tanto a nivel materno como fetal. Su adecuado diagnóstico y tratamiento, puede representar un desafío terapéutico.

La Eclampsia definida como la presencia de convulsiones o coma .puede ocurrir antes, durante o después del parto (8,9).

Otra causa importante de MME, son las hemorragias puerperales, ya que ponen en riesgo la vida de las pacientes, siendo de rápida presentación y muchas veces poniendo en juego la premura de la asistencia que reciba dicha paciente; ya que en muchos casos determinará la instalación de un shock hipovolémico y sus complicaciones consecuentes . La Organización Mundial de la Salud estima aproximadamente 500.000 muertes maternas anuales, 50% debidas a hemorragias postparto. La causa más frecuente de hemorragia postparto es la atonía uterina (10).

Esta se presenta como una hemorragia post parto debida a la incapacidad del útero para contraerse adecuadamente después de la salida de la placenta. La atonía-hipotonía uterina es más frecuente en la cesárea que en los partos vía vaginal; determinando en casos extremos la necesidad de histerectomía de urgencia.

La morbilidad extrema y mortalidad materna puede disminuirse al recibir tratamiento óptimo y temprano. Es importante describir las pacientes que ingresan a Cuidados Intensivos a fin de evaluar el perfil de gravedad e inferir el momento justo de actuar y prevenir una mala evolución de las mismas.

## OBJETIVO

Describir incidencia, perfil clínico y evolución de pacientes obstétricas que requieren ingreso a Cuidados Intensivos.

Identificar la incidencia de morbilidad materna extrema y mortalidad materna en el CTI del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (H.C.FF.AA), según los criterios de la OMS.

Valorar la calidad de la atención de las pacientes de alto riesgo obstétrico asistidas en la Institución.

## MATERIALES Y MÉTODOS

*Diseño:* Trabajo descriptivo retrospectivo.

*Fuente de datos:* Historias clínicas.

*Población:* 70 pacientes obstétricas que ingresan a CTI.

*Período:* 4 de diciembre de 2004 al 27 de marzo de 2014.

*Lugar:* Centro de Cuidados Intensivos del H.C.FF.AA.

*Equipo:* Unidad de Gineco- obstetricia de Alto Riesgo y 2 posgrados de medicina intensiva.

*Variables y definiciones:* morbilidad materna extrema o near miss (como se la conoce en la literatura mundial), se define como la mujer que casi fallece, pero que sobrevive a una complicación ocurrida durante el embarazo, el parto o en los 42 días siguientes del puerperio. Los criterios para definir y caracterizar la MME, se basan en la presencia de al menos una de las tres directrices propuestas tradicionalmente de acuerdo a los estudios realizados por Mantel (11) y se agruparon de la siguiente forma:

- Diagnóstico clínico: la identificación de una enfermedad específica. Se define a la MME como una complicación obstétrica severa que pone en riesgo la vida de la gestante y que requiere de una

intervención médica urgente con el fin de prevenir la muerte de la madre y se utilizaron los siguientes parámetros: pre-eclampsia severa, eclampsia, hemorragias, sepsis y ruptura uterina.

- El desarrollo de disfunción orgánica se define identificando las siguientes disfunciones: cardíaca, vascular, inmunológica, respiratoria, renal, hepática, metabólica, hematológica y neurológica.
- Manejo: la necesidad de intervenciones adicionales requeridas para salvarle la vida a la paciente. Se toma en cuenta la necesidad de soporte en la CCI.

Además, se mide la edad, control prenatal adecuado (asistencia a 4 o más consultas), diagnóstico de ingreso, criterios de MME, motivo de ingreso de las pacientes obstétricas a la CCI, tiempo desde el ingreso hasta el traslado a la CCI, estancia en la CCI y se calculan los indicadores para monitorizar la calidad de la atención obstétrica basados en la MME y mortalidad materna. Para ello se utilizan indicadores para monitorizar la calidad de la atención obstétrica:

- Número de nacidos vivos.
- Mortalidad materna.
- Casos de MME.
- Mujeres con condiciones que comprometen la vida sumatoria de los casos de MME y Mortalidad Materna (MM).
- El tiempo óptimo transcurrido desde el ingreso a la institución y su admisión a la UCI, fue definido como menor de seis horas. Este tiempo se comparó con el último año, coincidiendo con el comienzo del funcionamiento de la UDA (11).

## RESULTADOS

- En el estudio descriptivo retrospectivo se incluye una muestra de 70 pacientes portadoras de patología obstétrica que ingresan al Centro de Cuidados Intensivos del H.C.FF.AA en el período comprendido entre el 4 de diciembre de 2004 al 27 de marzo de 2014. Las edades están comprendidas entre 15 y 41 años; la mayoría pacientes tienen entre 15 y 24 años (43%), entre 25 y 35 años un 37% y entre 35 y 45 años un 20 %, cumpliendo con los criterios de MME.

Las causas de MME y de ingreso a CCI más frecuentes son pre-eclampsia severa, eclampsia y atonía uterina (Fig.1). El tiempo de demora desde el inicio de los síntomas al ingreso al CCI es 2,5 días. La estadía en CCI es 2,2 días.

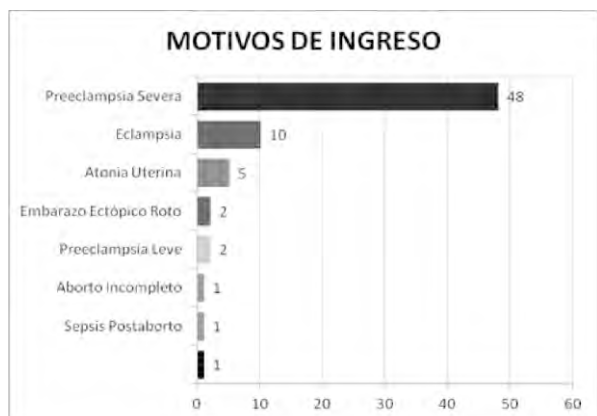


Fig. 1: Motivo de ingreso a CCI: Ordenadas: Motivos de ingreso, abcisas: número de pacientes.

La pre-eclampsia severa es el motivo de ingreso más frecuente presente en 48 pacientes, un 68,6 % de la muestra. De las pacientes portadores de pre-eclampsia severa un 23 % tiene síndrome HELLP. La principal disfunción orgánica encontrada dentro de las pacientes fue la plaquetopenia, junto a la disfunción hepática, y la insuficiencia respiratoria.

En relación al criterio de manejo, la ventilación mecánica fue la principal intervención, ya que fue requerida en el 9 % de las pacientes.

En cuanto a los indicadores de la calidad del cuidado obstétrico se encontró que el tiempo transcurrido desde el ingreso a la institución y su admisión a la CCI fue en un 53 % menor a 6 horas. Desde el inicio de la UDA de gineco- obstetricia crítica la totalidad de los pacientes con MME que tiene un tiempo de demora en el ingreso a CCI menor a 6 horas.

En cuanto al score de severidad APACHE II (Fig. 2), en mayoría de los pacientes es menor o igual a 6 puntos.

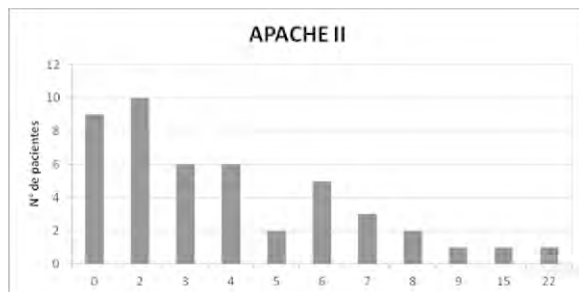


Fig.2: Score APACHE II

Presentan complicaciones en CCI ocho pacientes, dos pacientes presentan ataque cerebrovascular, dos pacientes presentan infección urinaria, una paciente episodios reiterados de hemoptisis, una paciente hemorragia por hematoma uterino que se evacúa, y una paciente edema agudo de pulmón.

El 50 % de las pacientes es primigesta (Fig. 3), en 75% es un embarazo bien controlado, la mortalidad materna es de 3 % y fetal de 19 %.



Fig. 3: Número de embarazo por paciente.

Indicadores de MME en 10 años, comparando con el último año en el que se inicia la Unidad Docente Asistencial de Gineco-obstetricia de Alto Riesgo (Tabla 1).

INDICADOR DE MME	2004 – 2012	2013 -2014
Ingresos por MME	59 pacientes	11 pacientes
Condiciones c/compromiso de vida		
Nacido vivos	55	11
Muerte Materna	2	0
MME	59	11
Indice de Mortalidad	3 %	0 %
Ingreso Hosp./ingreso CCI Menor a 6 horas	53%	100%

Tabla 1: indicadores de MME

## DISCUSIÓN

Se evalúan en este trabajo la incidencia de mortalidad y morbilidad materna extrema, tomando como criterios de la OMS, el ingreso a CCI, en su mayoría son embarazos bien controlados (75%). Las causas de ingreso a CCI mayoritariamente por pre-eclampsia severa y eclampsia, y en segundo lugar hemorragia por atonía uterina. Dentro de los trastornos hipertensivos la distribución fue de 77 % para pre-eclampsia grave y 13 % para síndrome HELLP, datos comparables con estudios europeos. Predomina el rango etario entre 15 a 24 años, similar a estudios realizados en Brasil, y diferente al perfil en países desarrollados (12).

La disfunción orgánica respiratoria que requirió asistencia respiratoria mecánica se presentó en el 9% de los casos, cobrando ésta especial importancia, dado los cambios fisiológicos en el embarazo en las capacidades y volúmenes pulmonares (13).

El tiempo de demora promedio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a CCI de 2.5 días es uno de los factores donde se debe intervenir y disminuirlo a fin de realizar el tratamiento óptimo precozmente. La mortalidad materna con más frecuencia estuvo vinculada a pre-eclampsia severa, eclampsia, complicadas con accidente cerebrovascular con una frecuencia de 3.5%. Siendo a nivel mundial la Preeclampsia / eclampsia una de las 3 causas más frecuentes de mortalidad en la gestante, junto a la enfermedad tromboembólica y a la hemorragia postparto (14).

En cuanto a los indicadores de la calidad del cuidado obstétrico se encontró que el tiempo transcurrido desde el ingreso a la institución y su admisión al CCI fue en el período 2004 -2012 en el 53% de las pacientes, menor a 6 horas, dicho tiempo es considerado como óptimo para mejorar la calidad asistencial de las pacientes. Desde que funciona la UDA de Gineco-obstetricia de Alto Riesgo el porcentaje de pacientes con MME que tiene un tiempo de demora en el ingreso a CCI, menor a 6 horas es del 100 %. Durante el período de estudio se presentaron 2 muertes maternas, representando un IM de 3 %. En el último año, la mortalidad materna es del 0%.

## CONCLUSIONES

La mayoría de las pacientes tiene entre 15 y 24 años. La pre-eclampsia severa es el motivo de ingreso más

frecuente. Presentan complicaciones en CTI 8 pacientes. Requieren ARM 9 %. La estadía en el CCI es breve. La mortalidad materna es un 3 % y la fetal 19 %. Se debe disminuir el tiempo que la embarazada capta su problema de salud y consulta, el tiempo en que recibe asistencia y el tiempo en que recibe tratamiento óptimo. El score APACHE II como sistema de clasificación de gravedad de enfermedades usado en Unidades de Cuidados Intensivos, no es un buen indicador de gravedad o morbilidad para las pacientes embarazadas, dado que cuando se realizó este score se excluyeron las mujeres gestantes. Por tanto se deberían usar los criterios de la OMS para MME para evaluar la potencial gravedad de estas pacientes.

## SUMMARY

Objective: To describe the incidence, clinical profile and evolution of obstetric patients who are admitted in the Intensive Care Unit of the Armed Forces Central Hospital.

Material and methods: It is carried out a retrospective descriptive paper about obstetric patients who are admitted in the centre from December 2004 to March 2014. Data base: clinical records. Population: 70 patients.

We studied: age, adequate ante-natal control, diagnosis in admission, time elapsed from admission to the transference to the Unit, stay at the Center.

Results: Ages of patients admitted in the Intensive Care Units range from 15 and 41 years. The most frequent causes for admission are severe pre-eclampsia severe, eclampsia and uterine atony. The period between the onset of symptoms until admission in the Center is 2,5 days, stay is 2,2 days. Severe pre-eclampsia is the most frequent cause for admission, 68%.

Conclusions: Most of the patients are between 15 and 24 years old. Severe pre-eclampsia is the most frequent cause for admission. Eight patients showed complications during their stay at the Intensive Care Unit, this stay was brief. Mother mortality is 3 % and fetal mortality is 19%.

**KEY WORDS:** ECLAMPSIA  
HEALTH STATISTICS  
INFANT MORTALITY  
MATERNAL MORTALITY  
PRE-ECLAMPSIA

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) OMS, UNFPA, UNICEF, Banco Mundial. Manejo de las complicaciones del embarazo y del parto. Guía para obstetras y médicos. 2003, 19p.
- (2) Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino A, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira J, Galeas G, Quesada-García G. Análisis de la morbilidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica. *Med Int* 2011; 35(8):478-83.
- (3) Say L, Souza P, Pattinson C; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near-miss towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3):287-96
- (4) Oladapo T, Adetoro O, Fakeye O, Ekele A, Fawole O, Abasiattai A, et al. National data system on near miss and maternal death: shifting from maternal risk to public health impact in Nigeria. *Reprod Health* 2009; 6:8.
- (5) Yucesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Caliskan E, Vural B, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven year. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 273(1):43-9.
- (6) Souza J, Cecatti J, Parpinelli A, Serruya J, Amaral E. Appropriate criteria for identification of near-miss maternal morbidity in tertiary care facilities: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7:20.
- (7) Rojas J, Cogollo M, Miranda J, Ramos E, Fernández J, Bello A. Morbilidad Materna Extrema en Cuidados Intensivos Obstétricos. Cartagena (Colombia) 2006-2008. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2011; 62(2):131-140.
- (8) van Roosmalen J, Zwart J. Severe acute maternal morbidity in high-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3):297-304.
- (9) American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Preeclampsia Diagnosis No Longer Requires Presence of Proteinuria [Sitio Web]. Washington D.C.: ACOG, 2013. Disponible en: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2013/Ob-Gyns-Issue-Task-Force-Report-on-Hypertension-in-Pregnancy> [Consulta 23/07/2015].
- (10) Turmen T. Safe motherhood: A global problem. Report from a symposium on the prevention and management of anaemia in pregnancy and postpartum hemorrhage. World Health Organization. Zurich, 1996: 1-13.
- (11) Mantel G, Buchmann E, Rees H, Pattinson R. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(9):985-90.
- (12) World Health Organization. Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/> [Consulta 23/07/2015].
- (13) Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest* 2001; 120(4):1271-7.
- (14) National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2008: With Special Feature on the Health of Young Adults. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2009. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19617/> [Consulta 23/07/2015].

# BIFOSFONATOS POR VÍA ORAL: CONSIDERACIONES EN EL ÁREA ODONTOLÓGICA

Tte.1°(O) Soledad Cabrera<sup>a</sup>, Tte.1°(O) María José Rodríguez<sup>b</sup>,  
Tte.1°(O) María Fernanda Acevedo<sup>c</sup>, Tte.1°(O) Gustavo Cabrera<sup>d</sup>

- a) Sub Jefa Técnica del CAP N°5
- b) Odontóloga general del Liceo Militar
- c) Odontóloga general de la Prefectura General
- d) Odontopediatra del CAP N°2

### RESUMEN

Los bifosfonatos, especialmente los administrados por vía intravenosa, han sido utilizados desde la década de los 90 para el tratamiento de enfermedades que involucran tejido óseo. Una de las complicaciones más frecuentes de su uso es la osteonecrosis de los maxilares. Los casos de osteonecrosis de mandíbula asociados a bifosfonatos son generalmente relacionados a traumas menores, por ejemplo la realización de extracciones dentarias y la consiguiente exposición de hueso al medio oral, aunque la etiopatogenia aún no está totalmente determinada. El tratamiento de estas lesiones es variado y se adecúa a la etapa en que se encuentran, aunque es primordial la prevención en cada una de ellas.

### PALABRAS CLAVE: BIFOSFONATOS

OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES ASOCIADA A BIFOSFONATOS  
REABSORCIÓN ÓSEA

### INTRODUCCIÓN

En 1995, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer bifosfonato (BP). Los bifosfonatos (BPs) comprenden una clase de fármacos que actúan sobre el metabolismo óseo, sobre todo debido a su fácil y rápida combinación con los iones minerales, especialmente el calcio.

Sin embargo, los bifosfonatos (BPs) fueron sintetizados por primera vez en Alemania en 1865 (1).

Con el fin de adoptar una postura y discutir acerca de los BPs, sus indicaciones, contraindicaciones y consecuencias, son necesarios algunos requisitos:

El conocimiento profundo de la biología ósea, fisiopatología de los osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y otras estructuras implicadas en la remodelación ósea.

Extenso y profundo conocimiento de los aspectos farmacológicos de los BPs a fin de evitar la creencia simplificada de "Estoy en contra o estoy a favor" (2).

Los BPs referidos como difosfonatos en el pasado, son fármacos sintéticos utilizados en el tratamiento de trastornos osteolíticos, incluyendo osteoporosis, metástasis de cáncer de mama, metástasis de cáncer de próstata, hipercalcemia maligna, enfermedad de Paget, metástasis ósea y mieloma múltiple (3, 4, 5, 6).

La remodelación ósea es un proceso fisiológicamente coordinado que implica la formación de hueso por los osteoblastos y la reabsorción ósea por los osteoclastos (7).

El desequilibrio entre estas dos entidades puede provocar anomalías esqueléticas caracterizadas por incrementos o disminuciones en la densidad ósea. A diferencia de otros huesos, los huesos de la mandíbula (proceso alveolar y periodonto) tienen relativamente alta vascularización, así como recambio y remodelación ósea debido al continuo estrés mecánico. Tales reparaciones y remodelaciones óseas son en gran medida aumentadas por la infección y/o el trauma (8, 9).

Los BPs controlan la remodelación ósea descontrolada, tienen por objetivo la restauración de la fisiología ósea para llevarla a la normalidad. No son anti-remodelación, sino que en su lugar modulan y controlan el proceso (2).

### 1. Composición química

Los BPs se dividen en dos categorías principales, nitrogenados y no nitrogenados. Ejemplos de BPs no nitrogenados son: el etidronato y el clodronato, mientras que el ácido zoledrónico, el pamidronato, el alendronato, el risedronato y el ibandronato son BPs nitrogenados (10, 11, 12). Estos últimos suelen ser hasta 10.000 veces más potentes que aquellos que no contienen nitrógeno (13).

Los BPs están completamente ionizados en la sangre a pH fisiológico (7,4). Por lo tanto, la unión a las proteínas plasmáticas es alta (14).

### 2. Mecanismo de acción

Los BPs, son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico (11,12,15). Éstos se unen ávidamente a la fase mineral inorgánica calcio/fosfato del hueso y no se hidrolizan por las pirofosfatasas tales como la fosfatasa alcalina y, por lo tanto, tienen un efecto sostenido en la reducción de la reabsorción ósea (8,11,16). A diferencia de los pirofosfatos, los BPs son resistentes a la degradación por hidrólisis enzimática, lo que explica su acumulación en la matriz ósea y su extremadamente larga vida media (14,16). Una vez unido a los cristales de hidroxiapatita, los BPs se liberan lentamente durante la resorción ósea y, posteriormente, son internalizados por los osteoclastos (16).

Los BPs, pertenecen a una clase de fármacos que aumentan la densidad ósea mediante la inhibición de la actividad osteoclástica, con ello alteran el equilibrio de la resorción ósea y la deposición, en favor de la deposición (17,18,19).

Además, se informó que los BPs ejercen un efecto antiproliferativo directo y efectos proapoptóticos en las células cancerosas, reduciendo así las metástasis óseas (10,14,20).

Los BPs orales son pobremente absorbidos por el tracto gastrointestinal (cerca de 10%) y se excreta sin cambios en gran parte por los riñones, pero si se administran

bifosfonatos que contengan nitrógeno (N-BPs) por vía intravenosa cerca del 50 % del medicamento llega al hueso (1,8).

Los BPs también, alteran la angiogénesis por la disminución de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) determinando de este modo efectos importantes en la calidad y cantidad de la vascularización del hueso, lo que altera la respuesta al trauma y a las infecciones (21).

Otros efectos producidos por los BPs incluyen: disminución de la producción de ácido láctico, inhibición de algunas enzimas lisosomales, disminución de la síntesis de prostaglandinas, así como la disminución de la multiplicación de los macrófagos (2).

Varios estudios afirman que los BPs ejercen acción específica sobre los osteoblastos, especialmente el clodronato que, en dosis relativamente bajas en comparación con la reducción de la resorción ósea, es capaz de afectar a la diferenciación de los osteoblastos, estimulando así la neoformación ósea. Los BPs promueven la secreción de los osteoblastos que inhiben la formación de osteoclastos y su actividad (2).

Los BPs no disminuyen la eficiencia del sistema inmune del paciente como lo hacen la inflamación y la respuesta inmunológica. Además, no sólo no disminuyen la proliferación celular, sino que no son citotóxicos para las células óseas (2). Sin embargo estudios realizados con ácido zoledrónico y pamidronato señalan que estos inhiben la quimiotaxis y el reclutamiento de los neutrófilos y la actividad de la NADPH oxidasa dosis dependiente. Los BPs tienen la capacidad de deprimir el sistema inmune innato por tiempo prolongado contribuyendo así, a la patogénesis de infecciones óseas (19).

La distribución de los BPs en el hueso está determinada por el flujo sanguíneo y favorece la deposición en los sitios del esqueleto sometidos a reabsorción activa.

Los BPs no se metabolizan en el ser humano independientemente de ser administrados por vía oral o intravenosa (9).

Luego de un procedimiento dental invasivo que provoca una disminución del pH, los BPs se acumulan en concentraciones que son directamente tóxicos para el epitelio oral (22,23).

### 3. Efectos adversos de los BPs

A pesar de ser muy eficaces para el tratamiento de múltiples patologías, han surgido una serie de problemas de seguridad. Los efectos secundarios comunes incluyen intolerancia gastrointestinal, pudiendo conducir al desarrollo de esofagitis, úlceras esofágicas y estenosis esofágica (lo que podría aumentar el riesgo de cáncer de esófago), osteonecrosis mandibular y maxilar relacionada a bifosfonatos (ONMRB), fracturas femorales atípicas, fractura subtrocantérea atípica y la fibrilación auricular (20,24,25).

## OSTEONECROSIS MANDIBULAR RELACIONADA A LOS BIFOSFONATOS (ONMRB)

### 1. Definición y conceptos

En 2007 la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AACOM) describió la ONMRB como una reacción adversa y se define como la presencia de hueso alveolar necrótico expuesto que no se resuelve en un periodo de 8 semanas en un paciente que toma BPs, y que no ha recibido radioterapia en cabeza y cuello (26, 27,28,29).

El fenómeno denominado ONMRB (30), fue observado por primera vez después de la utilización de BPs potentes que contienen nitrógeno (31). Sin embargo, la génesis, la epidemiología y los factores que afectan el curso de esta enfermedad no están bien caracterizados. Hay pocos informes sobre la tasa de incidencia de ONMRB, y la incidencia acumulada reportada ha variado considerablemente en los estudios que difieren en el tipo de enfermedad que se está tratando, la población evaluada, y las metodologías aplicadas (32).

En 2002, FDA recibió informes de varios pacientes con cáncer tratados con BPs IV (ácido zoledrónico), que desarrollaron ONMRB. Los primeros casos de ONMRB que figuran en la literatura médica fueron: 36 descriptos por Marx (1); 63 por Ruggiero en 2004 (33); y 10 por Bagán en el año 2005 (34), aumentando a 20 en 2006. Estos efectos secundarios no se habían detectado en anteriores ensayos clínicos y sólo después de septiembre 2004 Novartis, junto con la FDA, advierten acerca de los efectos secundarios derivado de este medicamento.

Los BPs intravenosos son generalmente considerados más fuertes que los administrados por vía oral. Por lo

tanto, el uso de BP intravenosos es uno de los principales factores de riesgo para inducir ONMRB. Los BPs orales administrados durante períodos más largos de tiempo pueden tener efectos similares (6,10,35). El AZ es el más potente BPs en desarrollo clínico (7,19).

La ONMRB, es una entidad clínica relativamente rara pero severa, mientras que la patogénesis no se conoce hasta hoy, numerosas hipótesis fueron descritas en la literatura reciente. Estas hipótesis indican la naturaleza multifactorial de su desarrollo y como factores responsables los siguientes; administración a largo plazo de BPs nitrogenados por vía intravenosa en pacientes con cáncer, el comportamiento biológico de la mandíbula (la alta rotación del hueso alveolar, así como la exposición de la mandíbula al entorno exterior a través de los dientes y el ligamento periodontal), la propiedad antiangiogénica de BPs y por la toxicidad de estos en los tejidos blandos, entre otros. Como factores predisponentes encontramos: la co-administración de corticoesteroides, patologías que causan hipocalcificación de los huesos, la respuesta inmune comprometido que altera la cicatrización normal, la presencia de infección en la cavidad oral, mala higiene oral y cualquier trauma dentoalveolar como extracciones dentales, colocación de implantes, cirugía periodontal o periapical, etc. (la terapia con BPs en asociación con cirugía dentoalveolar tiene 7 veces más posibilidades de desarrollar ONMRB (1,33,36).

### 2. Epidemiología

De acuerdo a la literatura ONMRB afecta principalmente a personas mayores de 60 años de edad y a las mujeres con más frecuencia que a los hombres. Las enfermedades que con mayor frecuencia subyacen ONMRB es mieloma múltiple en primer lugar, a continuación, en orden de frecuencia, cáncer de mama, cáncer de próstata y la osteoporosis (37,38,39) y la terapia prolongada BPs también se han asociado con un mayor riesgo de ONMRB (21). La epidemiología no es clara, y la incidencia reportada varía ampliamente. En general, se estima que la necrosis se puede desarrollar en la mandíbula en aproximadamente 8-10 % de los pacientes con tumores malignos a los que se les administra BPs de alta potencia (tales como el AZ) por vía intravenosa, y en 0,01-0,1 % de las personas con osteoporosis que toman BPs de baja potencia (como el alendronato) por vía oral. Sin embargo, las tasas reportadas varían entre 0,004 % y 51 % (40).

La osteonecrosis afecta sólo a los huesos maxilares, ya que estos se someten a una mayor remodelación con respecto a todos los otros huesos del cuerpo debido a sus necesidades de competencia mecánica, y presentan una mayor absorción de BPs, que aquí se concentran de forma rápida y en mayor cantidad. Las partes más afectada es la mandíbula y, en particular, el hueso alveolar. Una explicación para este hecho sería también la presencia de dientes, como ocurre en los maxilares, situación única en el cuerpo donde hay huesos con una conexión sin obstáculos con el exterior (16,41). Además, los dientes pueden sufrir de enfermedad periodontal, abscesos, lesiones endodónticas, y otras lesiones que requieren el metabolismo óseo apropiado y suministro de sangre para recuperar la homeostasis. Cuando en el hueso ha habido una acumulación de BPs suficiente para alcanzar el umbral de toxicidad para la actividad osteoclástica y la inhibición de la migración, si el daño quirúrgico o inflamatorio se establece, el hueso alveolar es incapaz de reaccionar (8, 9,21).

### 3. Etiología y patogenia

La etiología de la ONMRB sigue siendo incierta. Inicialmente, cuando la condición se definió como osteonecrosis relacionada con BPs de la mandíbula (ONMRB) sus similitudes con la osteonecrosis inducida por la radiación llevó a la hipótesis de que la condición comenzaba con necrosis estéril del hueso de la mandíbula. Por lo tanto, el término osteonecrosis fue utilizado de otra forma reservada para la muerte del hueso estéril, por lo general a causa de suministro de sangre alterada. En ese momento, se especuló que los BPs podrían causar osteonecrosis a través de efectos sobre los vasos sanguíneos en el hueso, posiblemente por la inhibición de crecimiento endotelial vascular. Más tarde, se sugirió que la condición no comienza como una forma de osteonecrosis clásico, sino como una osteomielitis desde el principio (14,40) Rasmusson et al. sugieren que el término osteonecrosis debe evitarse y sustituirse por el término osteomielitis de la mandíbula asociada a BPs, que refleja mejor la etiología (14).

La contaminación bacteriana con *Actinomyces* y *Staphylococcus* (cepas encontradas en la enfermedad periodontal y los abscesos periodontales) pueden jugar

un papel en el mantenimiento de lesiones osteomielíticas, y como el tejido óseo maxilofacial que contiene BPs se reabsorbe lentamente, es posible que el hueso contaminado no se pueda eliminar lo suficientemente rápido para prevenir el desarrollo de la osteomielitis crónica (9,14).

En conjunción con la infección, la disminución del flujo sanguíneo puede llevar al desarrollo de hueso expuesto en la boca que no cicatriza (20,41).

El papel antiangiogénico de los BPs es aún poco conocido, y la ONMRB ocurre a pesar del uso de antibióticos en algunos casos. Una explicación podría ser el hecho de que la contaminación bacteriana mantiene la osteomielitis crónica de los maxilares. Otra explicación es quizás la reducción de la microcirculación de la encía, causando que el tejido blando sea incapaz de curar (14).

De acuerdo con la literatura reciente, la supresión de la angiogénesis puede jugar un papel significativo en el desarrollo de ONMRB. Sobre la base de esta evidencia, Vincenzi et al. evaluaron el papel del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) como un marcador predictivo de ONMRB y se encontraron disminuidos los niveles circulantes de FCEV en el día 7 y 21 después de la primera administración de BPs nitrogenados; por lo tanto, los autores concluyeron que las propiedades anti-angiogénicas de los BPs nitrogenados están directamente vinculados a la patogénesis de ONMRB y los niveles de FCEV en suero podrían representar un marcador predictivo eficaz temprano (8,16).

En un estudio realizado por Beninate y col, sobre 51 pacientes con ONMRB el evento principal desencadenante que conduce a ésta, era un procedimiento dental invasivo en el 61% de los pacientes, mientras que ningún acontecimiento traumático podría ser identificado en el 16% de los pacientes. ONMRB es más a menudo localizado en la mandíbula que en el maxilar superior (2: 1), por lo general es causada por un procedimiento dental quirúrgico (60-70% de los casos) o un trauma prótesis y es más raramente espontánea (38). Es más común en áreas con mucosa delgada, recubriendo prominencias óseas como torus, exostosis óseas y reborde milohioideo (8,23,42).

La exposición ósea puede ocurrir espontáneamente o, con mayor frecuencia producirse a raíz de un procedimiento dental invasivo. En 25 a 40% de los casos, la osteonecrosis aparece de manera espontánea, sin relación con un trauma en particular o condición de activación. Los casos espontáneos pueden atribuirse a las características anatómicas y fisiológicas, ya que normalmente se producen en la región posterior de la mandíbula donde la mucosa oral es delgada. Esta es la región más afectada, seguido por el maxilar posterior, y sobre todo luego de realizada una extracción dental (30,39,43).

#### 4. Signos y síntomas

El signo más común de ONMRB es la exposición del hueso, y los pacientes suelen quejarse de dolor, hipoestesia, parestesia, fístulas, abscesos, inflamación y trismus (7,44). En las últimas etapas de ONMRB generalmente se observa una mandíbula infectada con zonas necróticas, mucosa oral inflamada y ulcerada, fístulas crónicas, movilidad dental, parálisis facial o impedimento del habla, la deglución y la alimentación (31,40,44). Según Lam et al., los hallazgos orofaciales comunes de ONMRB asociada a BPs son la mala cicatrización de heridas, y la ruptura de los tejidos blandos espontánea o post-quirúrgica, que lleva a la exposición ósea intraoral, necrosis del hueso y osteomielitis. Sin embargo, en algunos casos graves puede haber hallazgos orofaciales adicionales como dolor intenso, extenso secuestro de hueso y fístulas cutáneas (8).

En los casos espontáneos, el síntoma inicial más frecuente es una sensación desagradable en la boca (parestesia o sensación de ardor), con cambios graduales en la mucosa, progresando a úlceras de curación lenta. El dolor puede ser intenso y por lo general es causado por una infección del hueso necrótico por la flora bacteriana oral. Estos signos y síntomas pueden preceder a la evidencia clínica de la osteonecrosis y es esencial reconocerlos con el fin de tomar todas las medidas preventivas posibles, ya que la osteonecrosis es un trastorno progresivo que causa la exposición extensa de hueso de los maxilares y que puede resultar en secuestros de hueso.

Es importante saber que la osteonecrosis puede permanecer asintomática durante largos periodos de tiempo en ausencia de infección (43).

Los datos recientes sugieren que el daño en la mucosa

es el evento previo a la infección y la necrosis ósea posterior.

#### 5. Clasificación

Según Ruggiero:

Los pacientes en la etapa 1 presentan hueso expuesto, pero asintomático y no tiene inflamación de los tejidos blandos o infección.

La etapa 2 se caracteriza por hueso expuesto con dolor asociado, inflamación del tejido blando adyacente o regional, o infección.

Los pacientes en la etapa 3 presentan fracturas patológicas, fístulas extraorales o hallazgos radiológicos de osteólisis de la mandíbula, además de los síntomas asociados a la etapa 2 (45, 46, 47).

Según la clasificación clásica de Ruggiero, la etapa más frecuentemente observada en el momento del diagnóstico es la 2. Este punto, común en los diferentes estudios realizados, se justifica porque la "exposición ósea simple" podría pasar desapercibida en muchos pacientes y sólo la aparición del dolor y/o los signos inflamatorios motivan a los pacientes a asistir a la evaluación de un especialista (48).

En 2012 Patel y otros publicaron una revisión sobre el tema y llegaron a la conclusión de que la evidencia disponible debe aceptar la existencia de ONMRB sin exposición ósea. En el mismo sentido, Fedele et al en un estudio multicéntrico europeo de 332 pacientes agrupados de cinco hospitales diferentes, observó que 96 pacientes (29,8 %) presentaron ONMRB sin exposición ósea. En estos pacientes la presentación clínica más frecuente fue el dolor (91,6 %) y las fístulas orales (51 %).

Varios informes independientes han destacado recientemente que la ONMRB no se presenta siempre con fenestración de mucosa oral y exposición de hueso necrótico.

La llamada "variante no expuesta de la osteonecrosis de mandíbula", informada inicialmente en 2008, se caracteriza por una serie de otras características clínicas de la mandíbula que se desarrollan en ausencia de exposición ósea franca. Estas incluyen dolor de maxilares sin otra causa aparente, fístula, dientes con movilidad, inflamación y, en casos avanzados, fractura patológica de la mandíbula.

Es de destacar que el diagnóstico de osteonecrosis no expuesta se basa en la exclusión de enfermedades mandibulares comunes, como las infecciones odontogénicas y otros trastornos óseos que se sabe causan manifestaciones similares. Se estima que la variante no expuesta puede representar hasta un tercio de todos los casos ONMRB, y que sólo la mitad de los casos con el tiempo pueden desarrollar la exposición ósea franca (49).

El estadio de ONMRB en el que no se detectan zonas de hueso expuesto aparente, hallazgos clínicos específicos o síntomas ha sido clasificado como estadio 0 (16,41,50).

#### 6. Diagnóstico radiográfico

Los hallazgos radiológicos de ONMRB no son específicos y se encuentran en otras condiciones tales como osteomielitis, osteorradionecrosis y lesiones óseas metastásicas. De acuerdo con la literatura la constatación de imagen más común de la ONMRB es la esclerosis ósea. Otros hallazgos como osteólisis, inflamación de los tejidos blandos, la formación de hueso perióstico nuevo, radiolucidez periapical, fístula oroantral y secuestros, se corresponden con la presencia de la infección (8,51).

Las radiografías panorámicas como la ortopantomografía (OPT) no pueden distinguir adecuadamente entre la osteonecrosis y lesiones osteoblásticas metastásicas, pero es útil cuando una combinación de osteólisis y osteosclerosis está presente. La calidad de imagen en dos dimensiones dificulta la diferenciación de los márgenes entre el hueso necrótico y saludable, con el resultado de que las lesiones tempranas pueden pasar desapercibidas. Sin embargo, el consenso sugiere que las radiografías convencionales deben ser utilizadas de primera línea como parte de la investigación radiológica de rutina. En pacientes con ONMRB, la TC puede diagnosticar regiones osteolíticas y osteoescleróticas, dependiendo de la etapa de la enfermedad (51,52).

#### 7. Consideraciones odontológicas

La prevención es una piedra angular para reducir la incidencia de ONMRB y antes de iniciar la terapia de BPs, el paciente debe ser referido para evaluación dental completa, con el fin de identificar y tratar cualquier posible fuente de infección. El inicio de la terapia con BPs

se debe retrasar por 4-6 semanas para permitir la cicatrización ósea adecuada.

El tratamiento de la ONMRB es generalmente difícil, por esta razón, la prevención juega un papel preponderante en el manejo de esta condición (53,54,55,56).

En el caso de que el paciente ya esté en tratamiento con BPs orales:

a. Los primeros 3 meses no son de riesgo para cualquier intervención dental. Los tratamientos no invasivos (rellenos, endodoncia, tallados, raspado radicular) pueden llevarse a cabo sin medidas específicas.

b. Si el paciente ha estado en tratamiento menos de 3 años, el riesgo cuando el paciente es sometido a cirugía suele ser mínimo, aunque debe ser advertido en el consentimiento informado de una posibilidad remota de ONMRB. El uso de otros medicamentos inmunosupresores tales como esteroides, agentes antiangiogénicos, o la presencia de enfermedades sistémicas concomitantes tales como la diabetes mellitus, aumenta el riesgo de ONMRB antes de la acción quirúrgica.

c. El paciente tratado durante más de 3 años tiene un mayor riesgo de ONMRB en caso de intervención quirúrgica. Sin embargo, la mayoría de los casos de ONMRB orales de acuerdo con la literatura se encuentran en los pacientes tratados durante 10 años. Antes de cualquier procedimiento invasivo, como la colocación de implantes, la mayoría de los autores consultados recomiendan hacer la intervención bajo profilaxis antibiótica con penicilina o metronidazol en combinación con una quinolona (en el caso de alergia a la penicilina). La clindamicina sola no se recomienda porque es ineficaz contra *Eikenella corrodens*, *Actinomices* y otras especies similares que con frecuencia colonizan la cavidad oral. También se recomienda realizar enjuagues de clorhexidina al 0,12% dos veces al día durante 15 días. La posibilidad de interrumpir el tratamiento con BPs orales 2 a 3 meses antes de la intervención y hasta la finalización de la osteointegración depende de la opinión del profesional que prescribe, teniendo en cuenta el costo/beneficio de discontinuar el uso de la droga.

Desde nuestro punto de vista, la interrupción del suministro de la droga no es muy útil, porque el efecto de BPs en el hueso se mantiene durante años. Por esta razón es conveniente llegar a un acuerdo entre los dentistas, los cirujanos bucomaxilofaciales y los médicos especialistas (reumatólogos, endocrinólogos, internistas, los médicos de familia, etc.) (57).

## CONCLUSIONES

Los BPs son de los fármacos más prescritos en todo el mundo. Aunque es una enfermedad poco frecuente, el riesgo potencial de ONMRB debido a los BPs no debe ser descuidado (26,38). La educación del paciente en cuanto a los síntomas y signos iniciales de ONMRB es esencial. Si se diagnostica a tiempo, los resultados de los tratamientos OMNRB son favorables. Por lo tanto, los exámenes intraorales minuciosos y regulares son cruciales para la detección de las primeras etapas de las lesiones ONMRB. Procedimientos quirúrgicos conservadores, ambiente estéril, el uso adecuado de los desinfectantes orales, y los principios de antibióticos eficaces son las recomendaciones sugeridas a seguir en el tratamiento de pacientes en / con antecedentes de consumo de BPs (41).

## SUMMARY

Biphosphonates (BPs), especially those administered intravenously, have been used since the 90s for the treatment of diseases involving bone tissue. One of the most frequent complications of its administration is maxillary osteonecrosis. Cases of mandible osteonecrosis associated to biphosphonates are generally related to minor trauma; for example, dental extractions and the subsequent exposure of bone to the oral environment, although the etiopathogenesis is not yet fully determined. Treatment for these lesions is varied and adapted to the stage of the said lesion, although prevention is of utmost importance in each one of them.

## KEY WORDS: DIPHOSPHONATES

DSPHOSPHONATE-ASSOCIATED  
OSTEONECROSIS OF THE JAW  
BONE RESORPTION

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Consolaro A. The use of bisphosphonates does not contraindicate orthodontic and other types of treatment! *Dental Press J Orthod* 2014; 19(4):18-26.
- (2) Kumar V, Sinha R. Evolution and etiopathogenesis of bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw. *N Am J Med Sci* 2013; 5(4):260-5.
- (3) Kalyan S, Wang J, Quabius E, Huck J, Wiltfang J, Baines J, et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Transl Med* 2015; 13: 212.
- (4) Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4):401-3, 407.
- (5) Borgioli A, Viviani C, Duvina M, Brancato L, Spinelli G, Brandi ML, et al. Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and physiopathological considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(1):217-27.
- (6) Khan A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Can Fam Physician* 2008; 54(7):1019-21.
- (7) Gómez-Moreno G, Arribas-Fernandez M, Fernandez-Guerrero M, Boquete-Castro A, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (9):1391-7.
- (8) Kumar V; Kumar A. Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014; 11(2):147-153.
- (9) Manzon L, Ettore E, Viscogliosi G, Ippoliti S, Filiaci F, Ungari C, et al. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis: a case report. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1409-1413.
- (10) Günaldi M, Usul Afsar C, Bozkurt Duman B, Oguz Kara I, Tatli U, and Sahin B. Effect of the cumulative dose of zoledronic acid on the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws. *Oncol Lett* 2015; 10(1): 439-442.
- (11) Zee Man Wat W. Current perspectives on bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 977-983.

- (12) Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9):1032-45.
- (13) Oteri G, Bramanti E, Nigrone V, Cicciu M. Decayed, Missing, and Filled Teeth Index and Periodontal Health in Osteoporotic Patients Affected by BRONJ: An Observational Study. *J Osteoporos* 2013; 2013: 231289.
- (14) Rasmusson L; Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent* 2014; 2014: 471035.
- (15) Miniello TG, Araújo JP, Lopes RN, Alves FA. Osteonecrosis related to once-yearly zoledronic acid treatment in an osteoporotic patient after dental implant. *Braz Dent J* 2015; 26(1):86-8.
- (16) Sigua-Rodriguez E, da Costa Ribeiro R, Ramos de Brito A, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa J. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *Int J Dent* 2014; 2014: 192320.
- (17) Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009; 144(5):667-76.
- (18) Adler RA, Gill RS. Clinical utility of denosumab for treatment of bone loss in men and women. *Clin Interv Aging* 2011; 6:119-24.
- (19) Kuiper JW, Forster C, Sun C, Peel S, Glogauer M. Zoledronate and pamidronate depress neutrophil functions and survival in mice. *Br J Pharmacol* 2012; 165(2):532-9.
- (20) Roldan C; Paniagua L. Complications of New Medications. *West J Emerg Med* 2015; 16(1):154-156.
- (21) Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(4):e680-5.
- (22) Paulo S, Abrantes A, Laranjo M, Carvalho L, Serra A, Botelho M, et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Specificities. *Oncol Rev* 2014; 8(2):254.
- (23) Lorenzo S, Trapassi A, Corradino B, Cordova A. Histology of the Oral Mucosa in Patients with BRONJ at III Stage: A Microscopic Study Proves the Unsuitability of Local Mucosal Flaps. *J Clin Med Res* 2013; 5(1):22-5.
- (24) Ro C, Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(1):45-51.
- (25) McGreevy C, Williams D. Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Drug Saf* 2011; 2(4):159-72.
- (26) Otto S, Sotlar K, Ehrenfeld M, Pautke. Osteonecrosis of the jaw as a possible rare side effect of annual bisphosphonate administration for osteoporosis: A case report. *J Med Case Rep* 2011; 5:477.
- (27) Mawardi H. A role of oral bacteria in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2011; 90(11):1339-45.
- (28) Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M, Miki T, Fujita T. A pilot case-control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2010; 21(5):815-25.
- (29) Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med* 2008; 75(12):871-9.
- (30) Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, et al. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res* 2013; 28(7):1631-40.
- (31) Albu S. Bisphosphonates and osteonecrosis of the maxilla. *QJM* 2014; 107(4):311.
- (32) Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Arch Med Sci* 2015; 11(2): 319-324.

- (33) Flichy-Fernández A. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(7):E355-60.
- (34) Baillargeon J, Kuo YF, Lin YL, Wilkinson GS, Goodwin JS.. Osteonecrosis of the jaw in older osteoporosis patients treated with intravenous bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10):1199-1206.
- (35) Hechmati G, Brett Hauber A, Arellano J, Mohamed, Qian Y, Gatta F, et al. Patient's preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. *Support Care Cancer* 2015; 23: 21-28.
- (36) Mercer E, Norton T, Woo S, Treister N, Dodson TB, Solomon DH.. Ninety-one osteoporosis patients affected with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case series. *Calcif Tissue Int* 2013; 93(3):241-8.
- (37) Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121(6):475-483.
- (38) Beninati , Pruneti R, Ficarra G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18(5):e752-8.
- (39) Gallay L, Bodard AG, Chidiac C, Ferry T. Bilateral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with left chronic infection in an 82-year-old woman. *BMJ Case Rep* 2013; pii: bcr2013008558.
- (40) Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, et al.. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53(1):13-7.
- (41) Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S.. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl J Maxillofac Surg* 2013; 4(2):151-8.
- (42) Vidal-Real C, Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda J, Gándara-Rey J, García-García A. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015; 20(3): e267-e272.
- (43) Jowett A, Abdullakutty A, Bailey M. Pathological fracture of the coronoid process secondary to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Int J Surg Case Rep* 2015; 10:162–165.
- (44) Huang Y, Ta Chang C, Hsin Muo C, Hao Tsai C, Yu Fu Shen, Zong Wu C. Impact of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw on Osteoporotic Patients after Dental Extraction: A Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 10(4): e0120756.
- (45) Matteos N, Caldwell P, Petcu EB, Ivanovski S, Reher P. Dental implant placement with bone augmentation in a patient who received intravenous bisphosphonate treatment for osteoporosis. *J Can Dent Assoc* 2013; 79:d2.
- (46) Coskun Benlidayi I, Guzel R. Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a challenging adverse effect. *ISRN Rheumatol* 2013; 2013:215034.
- (47) Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006; 108(12):3951-2.
- (48) Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, García-Martínez L, Cutilli T, et al. Epidemiology, pharmacology and clinical characterization of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A retrospective study of 70 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2015; 66(3):139-47.
- (49) Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A.. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014; 10(2):257-75.
- (50) Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T, Kohno N.. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. *Bone* 2015; 73:217-22.
- (51) Pazianas M, Russell RG, Fogelman I. Osteonecrosis of the jaw: more heat than light. *J Nucl Med*. 2009; 50(1):6-7.
- (52) Kyrgidis A, Andreadis C. Epidemiologic studies are needed to clarify whether dental modalities could be predictors of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. *Oncologist* 2009; 14(1):101-2.

(53) Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20(1):137-45.

(54) Kyrgidis A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(28):4634-8.

(55) Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo

Muzio L, Fulfaro F, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): current dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 6:168-72.

(56) Estefania R, Ponte Fernández R, Aguirre Urizar J. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(6):e456-61.

(57) Mellado-Valero A. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(1):e52-7.



# Efecto del extracto de *Pelargonium sidoides* en enfermedades del tracto respiratorio alto y en la respuesta inmunológica

Tte.1°(QF) Shirley Aquines<sup>a</sup>, Tte.1°(QF) Tania Tassano<sup>b</sup>

a) Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas (D.N.S.FF.AA.)

b) Servicio de Bromatología de la D.N.S.FF.AA.

## RESUMEN

*Pelargonium sidoides* es una planta popular usada originariamente en África, dentro de la medicina tradicional, en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales y respiratorias. Actualmente es ampliamente utilizado en la medicina moderna en las infecciones del tracto respiratorio alto, que constituyen uno de los síndromes más frecuentes a nivel comunitario, por lo que la mayoría de los estudios del efecto del extracto de esta planta medicinal se enfocan en este aspecto. El objetivo de este trabajo es proporcionar una síntesis de los efectos comprobados del extracto de *Pelargonium sidoides* (PS), principalmente en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio alto, en niños y adultos, así como en la prevención de posibles episodios de asma luego de infecciones virales del tracto respiratorio alto y otras aplicaciones en inmunología; evaluando las dosis recomendadas y los posibles efectos secundarios. Además se busca ampliar el espectro de investigación hacia otros aspectos del sistema inmune, así como hacia otra gama de microorganismos, buscando nuevas aplicaciones en el uso de este extracto. Los datos actuales proporcionan una evidencia en cuanto a la efectividad y seguridad en el uso del extracto de PS en bronquitis agudas y otras afecciones respiratorias en niños y adultos. Por otro lado también se confirma la mejora de la respuesta inmune a varios niveles, con el uso de este extracto, así como diferentes mecanismos en la inhibición de bacterias y virus. Con lo cual se infiere el posible uso de esta planta medicinal en la prevención, además del tratamiento, en caso de enfermedades respiratorias así como en otras patologías de índole viral o bacteriana. Quedando abierto un amplio campo de estudio en el uso del extracto.

## PALABRAS CLAVE: BRONQUITIS

INFECCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

INMUNOMODULACIÓN

PELARGONIUM

## INTRODUCCIÓN

El geranio surafricano o pelargonio, conocido en la medicina tradicional de África de Sur, corresponde a la especie botánica *Pelargonium sidoides* (PS) perteneciente a la familia *Geraniaceae*. Fue un inglés llamado Charles Henry Stevens quien viajó a África del Sur para tratar su tuberculosis con un remedio usado por un curandero. Después de tomar la decocción de una planta desconocida (PS), consiguió curarse de la enfermedad y regresó a su país llevando consigo el "medicamento", dándole el nombre de *Umckaloabo* que

procede de términos zulúes. Su remedio fue conocido como "Stevenson' Cure". Stevens inició la comercialización de la droga rodeándola de secretismo (hasta el año 1974 no se identificó el remedio secreto). Después de diversas vicisitudes, a su muerte en 1942, su hijo vendió la empresa a un fabricante de medicamentos en Alemania. Es a partir de 1990 cuando irrumpe en el mercado farmacéutico en preparados recomendados para el tratamiento de afecciones como bronquitis o los síntomas del catarro común, y se empiezan a publicar ensayos científicos sobre su control, seguridad y eficacia (1).

Recibido: Agosto 2015

Aceptado: Noviembre 2015

Correspondencia: 8 de Octubre 3050 C.P. 11600, Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 1675

E-mail: tantassano@yahoo.com

Históricamente la decocción e infusión de las raíces eran utilizadas por tribus indígenas por su efecto curativo y paliativo en afecciones del aparato respiratorio, desórdenes gastrointestinales y hepáticos y molestias menstruales, mientras que las partes aéreas se empleaban en la curación de heridas (2). Y probablemente el uso etno-botánico más convincente fue en el tratamiento de la Tuberculosis (3).

Luego de esto fue patentado un fitoextracto de la raíz de PS y comercializado como EPs®7630, con efectos demostrados antivirales, antibacterianos, inmunomodulador y es usado en la medicina moderna en tratamiento en infecciones de vías respiratorias como bronquitis aguda, sinusitis, resfriado común (1).

Las infecciones respiratorias son uno de los síndromes más frecuentes a nivel comunitario y pueden ser de dos tipos: infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) y del tracto respiratorio inferior (ITRI). Las primeras son raramente fatales pero representan una fuente elevada de morbilidad, mientras que las segundas representan la causa más común de muerte por enfermedades infecciosas.

Entre los tipos más frecuentes de infección que afectan el tracto respiratorio alto están: bronquitis, sinusitis, amigdalitis y rinofaringitis, todas constituyen consulta frecuente en la práctica médica diaria, produciendo un elevado ausentismo escolar y laboral (4).

El adulto experimenta en promedio 2 a 3 infecciones del tracto respiratorio por un año, mientras que un niño experimenta 6 a 7 infecciones en el mismo período con una severidad que varía de acuerdo a la patogenicidad de los microorganismos implicados, el estado general de salud, nutrición del individuo y la capacidad de respuesta de su sistema inmune.

En su gran mayoría son iniciadas por una infección viral que desestabiliza el sistema inmunológico transformando el terreno vulnerable a la sobreinfección bacteriana; hasta 2/3 de los pacientes son tratados desde el inicio de los síntomas con antibióticos, aunque es conocido que este tratamiento no influye positivamente sobre el curso de la enfermedad.

Debido a lo anteriormente expuesto, las infecciones del tracto respiratorio están frecuentemente asociadas con el uso indiscriminado de antibióticos y el consiguiente

incremento de la resistencia bacteriana.

El extracto EPs®7630 contiene: derivados cumarínicos fenólicos y taninos del tipo de proantocianidinas, lípidos esterinas, aminos biogénicos y aminoácidos, atribuyéndose posiblemente a cumarinas y otros componentes fenólicos la actividad inmunomoduladora, antibacteriana y antiviral (4).

En la actualidad existen numerosos estudios que avalan su empleo en problemas respiratorios, tanto en adultos como en niños. Mediante ensayos in vitro se ha comprobado su actividad antimicrobiana, antiviral, sobre el sistema mucociliar e inmunomoduladora. La mayor parte de los ensayos se han llevado a cabo con el extracto comercializado Eps®7630.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio es proporcionar una síntesis de los efectos comprobados del extracto de *Pelargonium sidoides*, principalmente en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio alto, en niños y adultos, incluyendo bronquitis aguda, resfriado común, sinusitis, rinitis, dolor de garganta (faringitis, laringitis y retrofaringitis), amigdalitis no estreptocócica, otitis media; así como en la prevención de posibles episodios de asma luego de infecciones virales del tracto respiratorio alto y otras aplicaciones en inmunología; evaluando las dosis recomendadas y los posibles efectos secundarios. Así como el planteo de posibles nuevas aplicaciones en el uso de este extracto.

## DISCUSIÓN

En la actualidad se han realizado muchos estudios para investigar las diversas propiedades del PS. Entre los cuales se pueden destacar las siguientes investigaciones:

En un estudio realizado el 2009 (5), se identificó la dosis adecuada de EPs®7630 y se demostró su eficacia, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de pacientes de 6-18 años que sufren de bronquitis aguda.

Un total de 400 pacientes recibieron EPs®7630, como comprimidos recubiertos [3 x 10 mg (= grupo de 30 mg), 3 x 20 mg (= grupo de 60 mg) ó 3 x 30 mg / día (= grupo de 90 mg) de EPs®7630] 30 minutos antes o después de una comida durante 7 días consecutivos, o bien un placebo emparejado para el mismo período de tiempo.

Se realizaron tres encuentros (día 0, día 3-5 y día 7) en los que se realizó la medición de los síntomas específicos de bronquitis (BSS): tos, producción de esputo, estertores pulmonares en la auscultación, dolor en el pecho al toser y disnea; otorgándose una puntuación de 0 a 7 de acuerdo a la intensidad de los mismos. Se evaluaron además el cambio en los síntomas generales como ser falta de apetito, dolor de cabeza y vómitos, así como los parámetros adicionales de duración del reposo en cama y capacidad de asistir al jardín de infantes o escuela o trabajo. Para esto se utilizó la Escala de Resultados de Medicina Integrativa (IMOS).

Todos los pacientes se incluyeron en el análisis de seguridad, para lo cual se registraron los efectos adversos presentados durante el tratamiento.

El estudio se realizó como un estudio clínico de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 4 grupos paralelos de tratamiento.

Se incluyeron pacientes de sexo masculino o femenino de 6-18 años de edad que sufren de bronquitis aguda con inicio de síntomas  $\leq 48$  horas antes de su inclusión en el estudio y con una puntuación total de síntomas específicos de la bronquitis (BSS) de  $\geq 5$  puntos en la selección. Los principales criterios de exclusión fueron: el tratamiento con antibióticos, broncodilatadores o glucocorticoides durante las últimas 4 semanas, o con analgésicos, secreteolíticos, mucolíticos o antitusivos durante los últimos 7 días anteriores a la inclusión en el estudio; la indicación de tratamiento con antibióticos, asma alérgica, la tendencia a sangrar; las enfermedades cardíacas, renales o hepáticas severas, y/o la inmunosupresión, la hipersensibilidad conocida contra la PS, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el embarazo.

Después de 7 días de tratamiento, el cambio en la puntuación total de BSS fue significativamente mejor en los grupos de 60 mg y 90 mg en comparación con el placebo, sin diferencias significativas entre estas dos dosis, como puede verse en la Figura 1. Con EPs@7630 mejoraron especialmente la tos, el esputo y los estertores en la auscultación (Figura 2), lo cual puede ser explicado por una mejoría en el batido ciliar de las células epiteliales, encontrado en un estudio in vitro (6). Esto podría ser un importante modo de acción independiente de la actividad antibacteriana, ya que la mayoría de los episodios de bronquitis aguda son de origen viral (7,8).

En cuanto a las infecciones bacterianas se puede lograr una mejora mediante el efecto inhibitor de EPs@7630 en la interacción entre las bacterias y los epitelios (9,10).

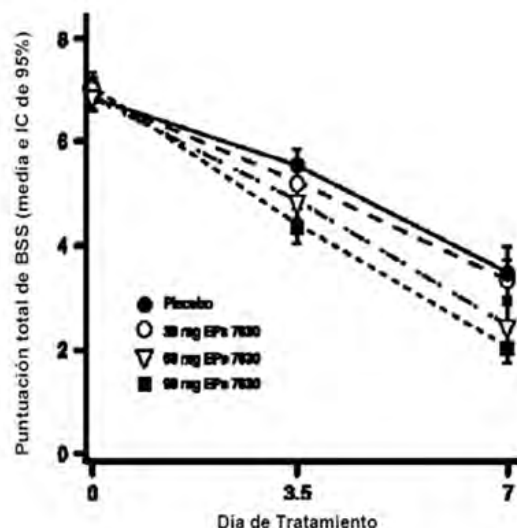


Figura 1. Curso de la puntuación total de síntomas específicos de la bronquitis del día 0 al día 7 (5)

Se observó un total de 19.3% de efectos adversos, siendo los más observados los trastornos gastrointestinales. La frecuencia de los efectos adversos en los grupos de tratamiento activos fue similar a la del grupo de placebo. Ninguno se clasificó como grave.

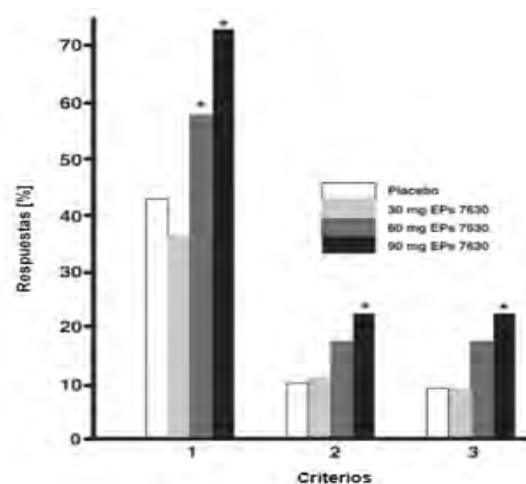
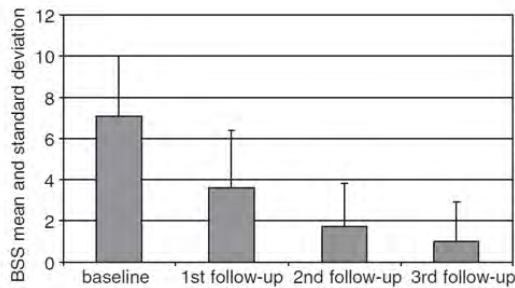


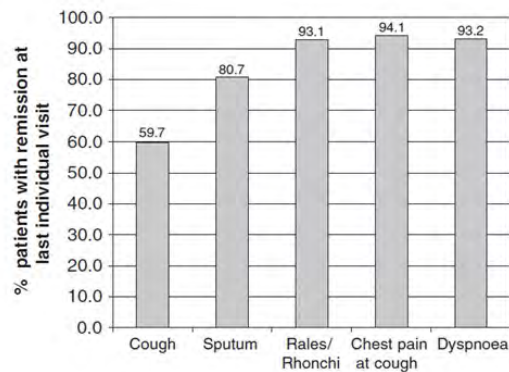
Figura 2. Respuesta al tratamiento. Frecuencia de respuesta para 3 criterios: Criterio 1: puntuación total BSS de  $< 3$  puntos en el día 7 (\* $p=0.0339$  para 60 mg de EPs 7630 y  $p=0.0001$  para 90 mg de EPs 7630 en comparación con el placebo); criterio 2: disminución en la puntuación total de BSS de al menos 7 puntos desde el día 0 al día 7 (\* $p=0.0175$  para 90 mg de EPs 7630 en comparación con el placebo); criterio 3: combinación de los criterios 1 y 2 (\* $p=0.0093$  para 90 mg de EPs 7630, en comparación con el placebo) (prueba  $\chi^2$  de dos colas, cada uno) (5)

Por otro lado fue comprobada la eficacia del PS en Bronquitis aguda en adultos y niños en otro estudio (11) en donde se administró extracto líquido de PS (EPs®7630 solución) a un total de 2099 pacientes (incluyendo un subgrupo de 478 niños y 78 bebés) durante 14 días, con una frecuencia de 3 veces por día y una dosis correspondiente a cada grupo etario, siendo 30 gotas por toma para adultos y niños mayores de 12 años, 20 gotas para niños entre 6 y 12 años y 10 gotas para niños menores de 6 años. Durante ese tiempo se realizaron 3 encuentros para evaluar la evolución de los BSS, así como la medición de síntomas adicionales (dolor de cabeza, ronquera, dolor en extremidades, fiebre y fatiga) evaluados en escala de 0-3, efecto adversos y tolerabilidad.

En las consultas de seguimiento se registró una disminución gradual en los BSS, desde el inicio hasta el final del tratamiento, desde  $7.1 \pm 2.9$  hasta  $1.0 \pm 1.9$  en la última visita (Figura 3). La disminución individual de cada BSS fue mayor al 80%, excepto en la tos que disminuyó en un 59.7% (Figura 4).



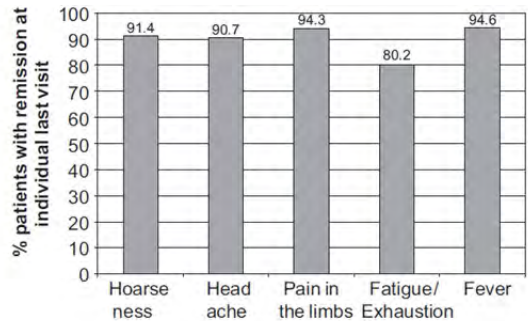
**Figura 3.** Cambios en los BSS durante el período de estudio del total de pacientes (11).



**Figura 4.** Remisión de los niveles BSS, desde el primer al último control, en la totalidad de los pacientes (n=2099) (11).

En cuanto a los síntomas adicionales la disminución registrada fue mayor al 80% en todos ellos (Figura 5).

Respecto a los efectos adversos y tolerabilidad, se constató la aparición de 1.2% (28 casos) de efectos adversos, siendo la intensidad de los mismos media en 13 casos, moderada en 12 y severa en 3, aunque en la mayoría de los casos no se pudo relacionar su aparición con la administración de la medicación en estudio.



**Figura 5.** Remisión de los síntomas adicionales desde el primer al último control, en la totalidad de los pacientes (n=2099) (11).

Se consultó además en la bibliografía existente, en lo referente a la prevención de ataques de asma durante episodios de infecciones respiratorias del tracto alto, una investigación realizada en niños asmáticos durante el transcurso de infecciones respiratorias (12).

Esto resulta de especial interés dado que la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio alto son provocadas por virus, los cuales desencadenan una respuesta inflamatoria y por consiguiente un ataque de asma en las personas asmáticas.

El estudio se llevó a cabo en 61 niños, el total de los cuales recibió un tratamiento de apoyo de paracetamol y 30 recibieron extracto de PS (Umca solüsyon) y 31 no. Las dosis utilizadas fueron: 10 gts en niños de 1-5 años, 20 gts en niños de 6-12 años y 30 gts para mayores de 12 años, 3 veces al día, durante 5 días, 30 minutos antes o después de las comidas.

Los parámetros utilizados para la evaluación de los episodios de ataques de asma fueron espirometría, valor en sangre de Inmunoglobulina E (IgE) y eosinófilos y test de alérgenos en piel, y además se valoraron otros síntomas como tos, congestión nasal, mucosidad, fiebre, sueño y dolor muscular.

En comparación entre los dos grupos, en el que fue administrado PS se registró una disminución mucho más significativa en la frecuencia de los síntomas nasales, la tos y los ataques de asma (Tabla 1). Aunque no se encontró una diferencia significativa en cuanto a los síntomas de fiebre, tos, y sueño.

	<i>Pelargonium sidoides</i> (n = 30)	No drug (n = 31)	p Value
Nasal symptoms, n (%)	13 (43)	23 (74)	<0.05 <sup>a</sup>
Cough, n (%)	17 (56)	28 (90)	<0.05 <sup>a</sup>
Asthma attack, n (%)	6 (20)	15 (48)	<0.05 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Chi square test.

**Tabla 1.** Efectos del *Pelargonium sidoides* en los diversos síntomas (12).

Muchos virus han sido recuperados de pacientes asmáticos, siendo en su mayoría rinovirus (65%), comprobando la exacerbación en la inducción del asma en niños de 2-17 años (13). Por lo que una disminución en los síntomas y en la duración de las infecciones del tracto respiratorio alto podría prevenir la aparición de ataques de asma o la disminución de su severidad.

En cuanto al efecto inmunomodulador del PS, fue demostrado en un estudio (14) el efecto generado por el extracto de PS en atletas luego de ser sometidos a una sesión de ejercicio intensivo, dado que en estos casos existen evidencias de un incremento en la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio alto. Esto es debido a la disminución en la concentración de Inmunoglobulina A (IgA) en saliva, provocada por una disminución en su síntesis y un aumento de su degradación durante el ejercicio intenso.

La IgA secretada por la mucosa juega un rol importante en la defensa contra los microorganismos. Por otro las IL-6 y IL-15 son responsables de las respuestas alérgicas, y se ha propuesto que éstas junto a las respuestas inflamatorias en el tracto respiratorio y el asma son muchas veces la causa de las alteraciones en casos de ejercicio exhaustivo. Esto es debido al efecto del aire frío y/o seco sobre la mucosa epitelial respiratoria.

Este estudio randomizado doble ciego, fue realizado en 26 maratonistas adultos voluntarios, en donde 11 recibieron el extracto de PS y 14 el placebo. Se tomaron muestras de saliva, sangre y células del epitelio nasal, midiendo concentración de IgA en saliva y concentración de citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-15, IL-10, IL-6, IL-8, IL-4 and IL-1 $\beta$ ) en suero y células nasales.

Como se muestra en la Tabla 2, hubo un notorio aumento de los niveles de IgA en saliva luego de la actividad física en el grupo tratado con el extracto de PS, comparado con el grupo placebo. En cuanto a la concentración relativa de las IL-6 y IL-15 pos/pre ejercicio en suero del grupo control fue significativamente menor que el grupo placebo, mientras que en el resto de las citoquinas no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos.

Se demuestra con estos resultados el aumento en la respuesta inmunológica, así como la disminución de la respuesta inflamatoria lograda con el extracto de PS en los atletas luego del ejercicio exhaustivo.

Values and significance level (*p*) of concentrations (expressed in medians and interquartile range) of secretory salivary immunoglobulin A (sIgA), serum IL-6 and IL-15, relation of nasal/serum IL-15 and the relation between Pre- and Post-treatment concentration in the placebo and herbal medicine groups.

Parameters analyzed	Groups	Pre-treatment <sup>a</sup>	Post-exhaustive running session <sup>a</sup>	Relation of Pre- and Post-treatment concentration <sup>a</sup>	Significant difference ( <i>p</i> )
Salivary sIgA ( $\mu$ g/ml)	Placebo	241.1 (151.5–592.9)	96.55 (52.33–371.1)	41.16 (16.06–85.28)	<0.001
	Herbal medicine	132.3 (67.01–229.5)	389.9 (203.6–648.7)	213 (29.2–1436)	
Serum IL-6 (pg/ml)	Placebo	12.85 (3.2–106)	17.88 (3.2–194.4)	103.6 (100–122.2)	<0.05
	Herbal medicine	34.45 (5.44–154)	29.02 (5.35–116.5)	82.47 (63.67–100)	
Serum IL-15 (pg/ml)	Placebo	3.2 (3.2–23.2)	6.88 (3.2–35.23)	104.9 (100–130.5)	<0.02
	Herbal medicine	9.95 (3.2–110.5)	9.92 (3.2–115.1)	94.62 (78.59–100)	
Relation of Nasal/Serum IL-15 (pg/ml)	Placebo	3.39 (3.2–13.25)	3.78 (3.2–8.35)	122.8 (91.85–231.8)	<0.05
	Herbal medicine	5.70 (3.2–16.9)	3.4 (3.2–12.87)	90.18 (69.64–178.1)	

<sup>a</sup> Data are expressed as median (interquartile range).

**Tabla 2** (14)

Fue evaluada además, en la investigación realizada por Kolodziej H y Kiderlen AF (15), la actividad antibacteriana e inmunomoduladora del extracto PS, utilizando el modelo experimental in vitro de infección intracelular con *Leishmania*. Si bien no se pudo relacionar el efecto específicamente con alguno de los componentes químicos del extracto, si se pudo determinar su efecto inmunomodulador. Dentro de esta actividad se pueden encontrar varias facetas como ser la inducción del factor de necrosis tumoral (TNF), la liberación del óxido nítrico (NO), el aumento de la potencia reguladora del sistema de interferones (IFN) y la mediación en la actividad de las células natural killer (NK) y de otras citoquinas.

Los macrófagos (M $\phi$ ) representan una parte fundamental del sistema inmune innato desempeñando un papel significativo en los mecanismos de defensa. En este estudio se confirmó entre otras cosas tanto la estimulación de la activación de los M $\phi$ , así como una potenciación de sus capacidades. Cuando se activan adquieren funciones efectoras microbicidas y secretan citoquinas, lo que resulta en el reclutamiento de células inmunes y posterior eliminación del agente patógeno por fagocitosis o la liberación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. La producción de NO y otras especies reactivas son fundamentales en la respuesta antimicrobiana, antiviral y antiparasitaria, siendo el NO un importante regulador intra e intercelular de múltiples funciones biológicas, incluyendo la citotoxicidad mediada por M $\phi$ .

Dentro de las citoquinas, la liberación del factor de TNF- $\alpha$  es un paso esencial en la cascada de señalización que conduce a la producción de NO. Además en sinergia con el IFN- $\gamma$  inducen a la enzima productora de NO.

Pero a pesar de que contribuye a la destrucción de patógenos infecciosos, una alta concentración de NO inducida durante un prolongado período de tiempo puede ser dañino para las células como ocurre en los casos de shock séptico, por lo que resulta de gran importancia la modulación de su inducción.

Otra parte esencial de la respuesta inmune no específica es la acción de los fagocitos.

Estos desempeñan un papel crucial en la inmunidad innata del huésped contra la invasión de patógenos, incluyendo bacterias y virus. Los fagocitos circulantes en

la sangre son rápidamente reclutados a los sitios de infección. Activado por patrones moleculares asociados a los patógenos, los microorganismos son ingeridos por los fagocitos (fagocitosis) a lo que sigue la producción y liberación de especies reactivas del oxígeno que contribuyen, como ya se mencionó, a la destrucción de patógenos.

Fueron evaluados en el estudio extractos acuosos, metanólicos, acetónicos y fracciones orgánicas (éter de petróleo, acetato de etilo, n-butanol) de PS, los cuales resultaron ser inactivos contra las formas extracelulares de *Leishmania*, mientras que se observaron efectos pronunciados contra las formas intracelulares que son de importancia clínica y farmacológica.

Por consiguiente este estudio proporciona una fuerte evidencia de la eficacia del extracto de PS en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias por sus capacidades inmunomoduladoras. Se vio que las células infectadas muestran una activación aumentada de los mecanismos de defensa. Esta aparente selectividad en la respuesta inmune, en contraste con la activación de M $\phi$  al azar puede ser un beneficio especial, lo que refleja una efectiva actividad inmunomoduladora en condiciones infecciosas.

Dado que las infecciones de vías respiratorias son causadas frecuentemente por virus, y viendo el potencial modulador de este medicamento a base de hierbas en el sistema de INF puede contribuir a una mejor protección antiviral.

Los resultados obtenidos en el caso del modelo de infección de *Leishmania* impulsaron al estudio (16) con otros modelos de infección intracelular usando bacteria *L. monocytogenes* que es utilizado comúnmente en el estudio de defensa antimicrobiana.

En este caso se vio también una mejora significativa, al administrarse EPs® 7630, de la producción de NO en una forma dependiente de la concentración ante la exposición de las células infectadas. Los datos sugieren que EPs® 7630 induce la liberación de NO en un amplio espectro de condiciones infecciosas y, sobre todo, en dosis terapéuticamente relevantes ( $\leq 30$  mg / ml).

Por consiguiente, la estimulación del sistema inmune no específica puede anticiparse para el caso de invasores intracelulares.

Más allá de los estudios anteriormente mencionados, existe una vasta bibliografía en cuanto a los efectos del PS, dentro de la cual se pueden citar que en cuanto a la respuesta inmune no específica, Conrad, A. et al (17) han demostrado claramente que el extracto de PS mejora efectivamente la actividad fagocítica contra *C. albicans*, entre otras respuestas inmunológicas.

Además de este tipo de respuestas, se ha visto que el extracto de PS puede actuar alterando otros mecanismos de acción de microorganismos patógenos como en el caso de *Helicobacter pylori* (10) y *Streptococcus grupo A* (18), en donde inhibe la adhesión de los mismos a la mucosa gástrica y células epiteliales laríngeas respectivamente.

La adhesión del patógeno a la superficie de la célula huésped es un paso fundamental en la colonización e infección de algunos microorganismos.

Por otro lado, además de los efectos antibacterianos adicionales ya mencionados también se ha investigado ampliamente el efecto del PS contra una gran variedad de virus respiratorios incluyendo virus de la gripe A (H1N1, H3N2) (19), Cocksackie A9, Coronavirus, Virus sincicial respiratorio, parainfluenza virus 3 (20).

Puede verse además que se ha expandido la investigación más allá del uso tradicional del PS para virus del tracto respiratorio, como ser estudio del extracto en los virus del herpes simple HSV-1 (el cual es transmitido a través de la saliva causando herpes labial) y HSV-2 (de transmisión sexual, generando herpes genital) (21), en los cuales se obtuvo una significativa reducción en la replicación.

Se puede deducir de todo lo expuesto que si bien no están definidos los mecanismos de acción, ni claramente identificados los principios activos responsables de los efectos del extracto de PS, éste podría ser considerado como tratamiento de primera línea para todo tipo de bronquitis, independientemente de si su origen es bacteriano o viral y otras afecciones respiratorias. Incluso en las enfermedades que requieren tratamiento antibiótico, reduciendo el riesgo de un tratamiento con antibióticos en casos no críticos. Siendo así un medicamento natural de eficacia y seguridad comprobadas.

Como se ha mencionado, fuera de su acción en patógenos del sistema respiratorio, se ha verificado su efectividad contra una variedad de microorganismos,

demostrando tener diferentes mecanismos de acción, como ser la inhibición de la adhesión en mucosa gástrica del *H. pylori* y la inhibición de la replicación en virus de herpes simple, tanto labial como genital.

Sumado a esto, considerando el efecto inmunomodulador demostrado, en donde se ve una gran estimulación del sistema inmune en cuanto a reacciones selectivas y no específicas, así como la disminución de la respuesta inflamatoria, se podrían considerar usos más allá de los tradicionales de esta planta.

Esto lleva a la idea de que esta planta medicinal debería ser vista de una forma mucho más amplia y en un contexto holístico en cuanto a las acciones en diferentes patologías.

Extrapolando estos resultados y comparando con otros medicamentos fitoterápicos, se podría proponer otras acciones del extracto en estudio en diferentes tipos de infecciones, como ser el caso infecciones urinarias, en donde se ha visto que arándano rojo americano (*Vaccinium macrocarpon*) previene las infecciones urinarias recurrentes inhibiendo la adherencia bacteriana (*E. coli*) en el tracto urinario (22). Teniendo en cuenta que el PS inhibe la adhesión de diferentes bacterias, sería de interés proponer estudios de su efecto frente a patógenos urinarios.

Por otro lado se ha visto que los estudios de las infecciones respiratorias se enfocan en su totalidad en el tratamiento de las mismas y no en su profilaxis. Considerando que en estos se evidenció la acción inmunomoduladora del PS, se podría inferir un uso preventivo de la misma, como es el caso de otra planta medicinal, la Echinacea angustifolia indicada para profilaxis y tratamiento de afecciones respiratorias, cuya acción farmacológica es la inmunoestimulación, aumentando las defensas inespecíficas (23).

## SUMMARY

*Pelargonium sidoides* is a popular plant, originally used in Africa, in traditional medicine, for the treatment of gastrointestinal and respiratory disorders. Currently, it is widely used in modern medicine for upper respiratory tract infections, which have become one of the most frequent syndromes at a communitarian level.

This is the reason why most of the studies about the effect of the extract of this medicinal plant, are focused on this aspect. The objective of this paper is to offer a synthesis of confirmed effects of the *Pelargonium sidoides* (PS) extract, mainly in the treatment of disorders of the upper respiratory tract in children and adults, as well as in the prevention of possible episodes of asthma after viral infections of the upper respiratory tract and other applications in immunology; an assessment of the recommended doses and possible side effects. In addition, we intend to widen the range of investigation to other aspects of the immune system, as well as another microorganisms group, searching for new applications in the use of this extract.

Current data provide evidence as to the effectiveness and safety of the administration of the PS extract in severe bronchitis and other respiratory disorders in children and adults. On the other hand, it is confirmed an improvement of the immune response at various levels with the use of this extract, as well as different mechanisms, in the inhibition of bacteria and viruses, leading to the conclusion of the possible use of this medicine plant in the prevention, apart from the treatment, in case of respiratory as well as other viral or bacterial pathologies. An extensive investigation field about the use of this extract still remains open.

**KEY WORDS:** BRONCHITIS  
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS  
IMMUNOMODULATION  
PELARGONIUM

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Brendler T, Van Wyk B. A historical, scientific and comercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol* 2008; 119(3):420-33.
- (2) Patiroglu T, Tunc A, Gungor H E, Unal E. The efficacy of *Pelargonium sidoides* in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Phytomedicine* 2012; 19 (11): 958-61.
- (3) Moyo M, Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol* 2014; 152(2):243-55.

- (4) Marquís M, González M, Barreto B, Rodríguez N, Pérez G, Castro H, et al. Evaluación de la efectividad del RENIKAN AVFT. Extracto del *Pelargonium Sidoides* estandarizado (EPs®7630) en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores de etiología viral. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* [en línea] 2011;30(4). Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_aavft/article/view/1805/1693](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/1805/1693). [Consulta 16/09/2015].
- (5) Kamin W, Maydannik V, Malek F, Kieser M. Eficacia y tolerabilidad de EPs 7630 en pacientes (de 6-18 años de edad) con bronquitis aguda. *Acta Pædiatrica* 2010; 99:537-43.
- (6) Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O, Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630. *Phytomedicine* 2005; 12(1-2):46-51.
- (7) Hueston WJ, Mainous AG III. Acute bronchitis. *Am Fam Physician* 1998; 57(6):1270-6.
- (8) Orr P, Scherer K, Macdonald A, Moffatt MEK. Randomized placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: a critical review of the literature. *J Fam Pract* 1993; 36(5):507-12.
- (9) Conrad A, Jung I, Tioua D, Lallemand C, Carrapatoso F, Engels I, et al. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl. 6):52-9.
- (10) Beil W, Kilian P. EPs® 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl. 6):5-8.
- (11) Matthysa H, Kaminb W, Funkc P, Hegerd M. *Pelargonium sidoides* preparation (EPsR 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl. 6):69-73.
- (12) Tahana F, Yaman M. Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children. *Phytomedicine* 2013; 20(2):148-150.
- (13) Jackson K, Lemanske R. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(4):513-22.

- (14) Luna L, Bachi A, Novaes e Brito R, Eid R, Suguri V, Oliveira P, et al. Immune responses induced by Pelargonium sidoides extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: Modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. *Phytomedicine* 2011; 18(4):303-8.
- (15) Kolodziej H, Kiderlen A. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of Pelargonium reniforme, Pelargonium sidoides and the related herbal drug preparation EPs® 7630. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl.6):18-26.
- (16) Thäle C, Kiderlen A, Kolodziej H. Anti-infective mode of action of EPs® 7630 at the molecular level. *Planta Med* 2008; 74(6): 675-81.
- (17) Conrad A, Hansmann C, Engels I, Daschner F, Frank U. Extract of Pelargonium sidoides (EPs® 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in vitro. *Phytomedicine* 2007; 14(Suppl.6):46-51.
- (18) Janecki A, Conrad A, Engels I, Frank U, Kolodziej H. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from Pelargonium sidoides (EPs®7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. *J Ethnopharmacol* 2011; 133(1):147-52.
- (19) Theisen L, Muller C. EPs 7630 (Umckaloabos), an extract from Pelargonium sidoides roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012; 94(2):147-56.
- (20) Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J. Investigation of the influence of EPs®7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011; 18(5):384-86.
- (21) Schnitzler P, Schneider S, Stintzing FC, Carle R, Reichling J. Efficacy of an aqueous Pelargonium sidoides extract against herpes virus. *Phytomedicine* 2008; 15(12):1108-16.
- (22) Morán E, Budía A, Broseta E, Boronat F. Phytotherapy in Urology. Current Scientific Evidence of its Application in Urolithiasis, Chronic Pelvic Pain, Erectile Dysfunction and Urinary Tract Infections. *Actas Urol Esp* 2013; 37(3):174-80.
- (23) Vanaclocha B, Cañigueral S, editores. *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción*. 3a.ed. Barcelona: Masson, 1999. 194 p.



# Virus Zika: un nuevo flavivirus emerge en la región

May. (M) Lilián Porta

Jefa del Departamento de Epidemiología de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas

## RESUMEN

En los últimos años América ha sido escenario de la reemergencia y emergencia de diversas arbovirosis, lo que constituye un reto no sólo para los clínicos, sino también para los epidemiólogos y las autoridades sanitarias de los países de la región.

A menos de dos años de haberse introducido y expandido en el continente americano el virus de la Fiebre Chikungunya, emerge en febrero de 2014 en la Isla de Pascua, Chile una nueva arbovirosis, la enfermedad por Virus Zika (ZIKV).

En este artículo se realiza una actualización de esta enfermedad, con el objetivo de que los profesionales de la salud conozcan su epidemiología y aspectos clínicos y estén alertas ante la posible introducción en el país.

Se plantean los elementos prioritarios vinculados a la vigilancia epidemiológica y a las medidas de prevención y control a adoptar en los países de la región, así como en viajeros que visiten áreas donde la enfermedad está presente.

## PALABRAS CLAVE: FLAVIVIRIDAE

INFECCIONES POR FLAVIVIRIDAE

VIRUS ZIKA

## I. INTRODUCCIÓN

Las arbovirosis constituyen un grupo de enfermedades producidas por virus, que tienen en común la utilización de artrópodos como vectores para su transmisión.

Aunque en su mayoría afectan a los animales, al menos un 25% de ellas producen enfermedad en el hombre.

En la actualidad diversas arbovirosis constituyen un importante problema de salud pública en la región de las Américas, debido no solamente a la morbimortalidad que ocasionan, sino también al impacto negativo para el comercio, el turismo y la fuerza de trabajo en la región.

En las últimas décadas, arbovirosis de alto potencial epidemiológico como el dengue (DEN), la Fiebre del Oeste del Nilo (WNV) y la Fiebre Chikungunya (CHIK) han presentado un importante incremento e invadido áreas geográficas donde nunca habían estado presentes.

Inciden en su emergencia y reemergencia la combinación de factores socioeconómicos, ecológicos y ambientales.

Se destacan entre ellos, el calentamiento del planeta con su consecuente cambio climático, los desplazamientos migratorios, el aumento de los viajes internacionales y la capacidad insuficiente o limitada de control de los vectores en la región.

A menos de dos años de haberse introducido y expandido en América el virus de la Fiebre Chikungunya, emerge una nueva arbovirosis, la enfermedad por Virus Zika (ZIKV).

El objetivo de esta revisión es realizar una actualización sobre esta arbovirosis presente en la región, para que los profesionales de la salud estén informados y alertas respecto a su epidemiología y aspectos clínicos, así como de sus medidas de prevención y control.

Recibido: Noviembre 2015

Aceptado: Diciembre 2015

Correspondencia: 8 de Octubre 3050 C.P. 11600, Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int 1238

E-mail: lilianporta@gmail.com

En primer lugar se abordan las características generales e históricas de la enfermedad y se describe su distribución geográfica.

Posteriormente se describen la cadena epidemiológica, los mecanismos de transmisión, la presentación clínica, los métodos diagnósticos y el tratamiento.

Finalmente se plantean los elementos prioritarios vinculados a la vigilancia epidemiológica y a las medidas de prevención y control a adoptar en los países de la región, así como en viajeros que visiten áreas donde la enfermedad está presente.

## II. Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Lilacs y MedCarib.

Utilizando como descriptores: Flaviviridae, Infecciones por Flaviviridae y Zika Virus.

También se utilizan documentos y comunicaciones de organismos internacionales, agencias de salud de Estados Unidos y Europa, Ministerios de Salud de la región y la lista de información epidemiológica mundial ProMED-mail.

## III. Características generales e históricas

La palabra Zika significa “cubierto” en la lengua luganda (1).

El Virus Zika (ZIKV) se aisló por primera vez el 18 de abril de 1947 en los bosques de Zika (Uganda), cerca de Entebbe, Uganda, de la sangre de un mono Rhesus que fue utilizado como centinela durante un estudio de la transmisión selvática de la fiebre amarilla, realizado por la Fundación Rockefeller (2,3,4,5).

El animal enfermó y murió al cabo de unos días. El suero del animal extraído durante la etapa febril de la enfermedad fue inoculado por vía intracerebral a ratones, los cuales a los 10 diez días enfermaron. Del cerebro de los ratones se aisló un virus al que se le denominó Zika (6).

En enero de 1948 el virus fue aislado de un grupo de mosquitos *Aedes africanus* que habitaban los bosques de Zika (2,6,7,8,9).

Posteriormente en 1956, Boorman y Porterfield en un estudio experimental demostraron la transmisión del virus a ratones y monos utilizando *Aedes aegypti* infectados con cepas de laboratorio de ZIKV (2,4,6,10).

En los bosques africanos y asiáticos el ZIKV se mantiene en un ciclo de transmisión zoonótico, que incluye como huéspedes a primates no humanos y como vectores a varias especies de mosquitos *Aedes* selváticos y peri-urbanos. En estos ciclos los humanos probablemente sirven como huéspedes accidentales (11,12,13).

La infección en seres humanos se demostró en estudios serológicos realizados en Uganda en 1948 y en Tailandia en 1952, pero fue recién en 1968 cuando se logró aislar en Nigeria el virus en muestras humanas (5,6).

En un estudio serológico realizado en ese país entre 1971 y 1975 en que se incluyeron 10778 pacientes febriles, se encontró que el 40% tenían anticuerpos neutralizantes a ZIKV (2,5,6,7).

En estudios serológicos realizados en seres humanos en Senegal en 1988 y 1990, se encontró que el 10,1% y 2,8% respectivamente tenían anticuerpos Ig.M para ZIKV (7).

Las encuestas serológicas realizadas en poblaciones y los estudios virológicos y serológicos realizados en casos esporádicos, permitieron identificar que la infección humana es endémica en África (Senegal, Uganda, Nigeria, Costa de Marfil, Gabón, Tanzania, Egipto, República Centro Africana y Sierra Leona) y en Asia (Camboya, India, Indonesia, Malasia, Pakistán, Filipinas, Singapur, Tailandia y Vietnam (2,3,5,14,15).

La amplia distribución del virus en África y Asia, durante medio siglo solamente causó en estos continentes infecciones humanas esporádicas (3).

Recién en 1977 se reportó una pequeña epidemia que afectó a 7 pacientes en Java, Indonesia (9).

## IV. Distribución geográfica

Fuera de África y Asia, ZIKV se identificó por primera vez en abril del 2007, en la Isla de Yap, Estados Federados de Micronesia (Océano Pacífico Occidental) (4,16).

En ese momento el Departamento de Servicios de Salud de la Isla, identificó un brote de “un síndrome similar al dengue”. Sin embargo algunos médicos de Yap advirtieron que el cuadro clínico no era compatible con dengue, por lo que la autoridad sanitaria solicitó a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ayuda para fortalecer la investigación epidemiológica y realizar pruebas de laboratorio diagnósticas, las que identificaron como agente etiológico al ZIKV (16).

En un estudio que se realizó en el hospital y los cuatro centros de salud de Yap, entre el 1° de abril y el 31 de julio de ese año, se identificaron 185 casos sospechosos de enfermedad por ZIKV. De ellos se confirmaron por reacción en cadena de la polimerasa con la enzima transcriptasa reversa (RT-PCR) y anticuerpos anti Ig.M e Ig.G 49 casos (26%) y 52 (32%) se consideraron probables (5,16).

Este brote se extendió por 13 semanas, afectó a más de 20.000 personas (73% de la población) y se dispersó por 9 de los 10 municipios de la Isla (7).

El vector que estuvo involucrado en este brote fue el *Aedes hensilli*, debido a su distribución generalizada en la isla, su alta densidad, su tendencia a picar a humanos y a su alta tasa de infección con ZIKV en laboratorio (5,15,17).

Cao-Lornmeau et al, la consideran desde ese momento como una enfermedad emergente, revelando su capacidad epidémica (3).

Entre enero de 2012 y setiembre de 2014 en la región del Pacífico se registraron 28 brotes de enfermedades transmitidas por mosquitos, cifra sin precedentes desde hacía más de 40 años. Se reportaron en ese período 18 brotes de DENV, identificándose la circulación de los 4 serotipos, 7 de CHIKV y 3 de ZIKV. En el primer semestre del 2014 circularon simultáneamente las 3 arbovirosis en la región (18).

Entre octubre de 2013 y febrero de 2014 se reportó en la Polinesia Francesa una epidemia de ZIKV, concomitantemente con una epidemia de DENV causada por los serotipos 1 y 3 (3,19).

La circulación de ZIKV fue confirmada en el Instituto Luis Malardé donde se analizaron 746 muestras de suero de

las cuales 396 (53,1%) fueron positivas para este virus por técnica de RT-PCR (15).

Al finalizar el brote se habían notificado a la red centinela de vigilancia de la Polinesia Francesa 8723 casos sospechosos aunque se estima que aproximadamente 32.000 consultas médicas fueron debidas a infección por ZIKV en el archipiélago, lo que corresponde al 11,5% de la población (8,15,18,20)

En la mayoría de los casos el curso de la enfermedad fue leve pero se reportaron 70 casos que presentaron complicaciones neurológicas y autoinmunes graves. No se registró en este brote ninguna muerte (5,8).

Los vectores relacionados con este brote fueron *Aedes aegypti* y *Aedes polynesiensis* (5,15).

En marzo de 2014 las autoridades de Salud Pública de Chile confirmaron un caso de transmisión autóctona en la Isla de Pascua, que coincidió con la epidemia de la Polinesia Francesa y otros focos de transmisión identificados en Nueva Caledonia e Islas de Cook. (5, 21, 22, 23).

En Nueva Caledonia se confirmaron por laboratorio más de 1.400 casos, 35 fueron importados de la Polinesia Francesa; en las Islas de Cook se notificaron 932 casos sospechosos, se confirmaron 50 (18).

En lo que va del año 2015 otras islas de la región del Pacífico también han reportado brotes epidémicos. En abril del 2015, el Departamento de Salud en Vanuatu informó un número indeterminado de casos confirmados de ZIKV (24, 25).

Entre febrero y fines de mayo de 2015 se confirmaron 310 casos en las islas Salomón, según lo informado por el Ministerio de Salud y Servicios Médicos (25).

En Nueva Caledonia desde el 1° de enero al 20 de mayo de 2015 se habían confirmado 82 casos, incluyendo 10 casos importados, con más de 6 casos semanales desde la semana epidemiológica 12 (22 a 28 de marzo) (26).

En febrero de 2015 la Secretaria de Salud del Ministerio de Salud de Brasil comenzó a monitorear y registrar casos de un síndrome exantémico febril en la ciudad de Natal, estado de Río Grande del Norte (27).

Pacientes con igual sintomatología se reportaron en otros estados del Nordeste de Brasil, específicamente Bahía, Maranhão, Pernambuco, Paraíba y Sergipe.

Para fines de abril el Ministerio de Salud informó que el número de casos ascendía a 6807. Se plantearon como diagnósticos diferenciales dengue, rubéola, parvovirus B19, chikungunya y sarampión (28).

Se obtuvieron muestras de suero de 21 pacientes de Natal que se encontraban en la fase aguda de la enfermedad y se enviaron para su análisis al Laboratorio de Virología Molecular del Instituto Carlos Chagas de la Fundación Oswaldo Cruz.

Las muestras fueron analizadas por RT-PCR y ELISA para diagnóstico de DENV, RT-PCR para diagnóstico de CHIKV y RT-PCR para diagnóstico de ZIKV. Todas las muestras fueron negativas para DENV y CHIKV pero 8 fueron positivas para ZIKV. El resto de las muestras se piensa que hayan sido negativas debido a la baja viremia al momento de la toma de la muestra o al corto periodo de duración de la viremia (29).

Se plantea la hipótesis de que este virus emergente en Brasil haya sido introducido durante el mundial de fútbol de 2014.

Zanluca et al, advirtieron sobre los riesgos de expansión de la enfermedad en el país debido a la susceptibilidad de la población, la importante movilidad de la misma y la presencia generalizada de vectores transmisores. También alertaron que en el contexto epidemiológico actual del país donde existe co-circulación de DENV, CHIKV y ZIKV no se pueden descartar co-infecciones de estas arbovirosis (27).

Asimismo se obtuvieron muestras de sangre de 24 pacientes que consultaron con igual sintomatología en el servicio de urgencias del hospital de Santa Elena de Camaçari (Salvador, Bahía), las que se enviaron para su análisis a la Universidad Federal de Bahía. Fueron analizadas por técnica de RT-PCR para DENV, CHIKV, WNV, Virus Moyano y ZIKV. El 29 de abril se informó que 7 de estas muestras fueron positivas para ZIKV y 3 para CHIKV. En ninguna de las muestras se identificó simultáneamente ZIKV y CHIKV.

Ninguno de estos pacientes tuvo antecedentes de viajes internacionales (30).

Las muestras obtenidas en Natal y Bahía se enviaron al Instituto Evandro Chagas (Laboratorio Nacional de Referencia) y al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos para su confirmación definitiva.

El 7 de mayo la OPS- OMS emitió un alerta, recomendando a sus Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por ZIKV y reducir la presencia de vectores transmisores (5).

El 15 de mayo de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil confirmó la circulación de ZIKV en el país tras la identificación por el Instituto Evandro Chagas y el CDC de EEUU, de ZIKV en 16 muestras, 8 procedentes de Natal y 8 de Bahía. (31,32,33)

Cuatro días más tarde el Instituto Adolfo Lutz confirmó por RT- PCR un caso positivo en San Pablo. El caso no tenía antecedentes de viaje en los 15 días previos al inicio de los síntomas (34,35,36).

El 22 de junio la Secretaría de Salud de Pernambuco informó que el Instituto Evandro Chagas había confirmado 4 casos de ZIKV, 1 en Jaboatão dos Guararapes, 2 en Olinda y 1 en Recife, estando aún 36 muestras pendientes para su análisis. Concomitantemente se reportó un aumento de casos de DENV. Al 13 de junio se habían confirmado 19085 casos de DENV por laboratorio y 11 muertes (37).

Por otra parte el Secretario de Salud de Ceará anunció el 25 de junio que el Instituto Evandro Chagas había confirmado 10 casos de ZIKV en el estado. Esta confirmación complica aún más la situación epidemiológica del estado donde desde el año 2014 existe circulación ininterrumpida de sarampión (38).

Teniendo en cuenta la similitud clínica entre sarampión y ZIKV y la gravedad que reviste la primera es necesaria la identificación temprana de los casos sospechosos para iniciar acciones de bloqueo de sarampión.

Para mediados de junio en el estado de Bahía el ZIKV se encontraba presente en 168 ciudades y se habían reportado más de 24834 casos sospechosos. El mayor número de notificaciones provinieron de Salvador, Camaçari, Jequié y Porto Seguro. A su vez se reportó co-circulación de DENV, CHIKV y ZIKV (39).

A pesar de ello, hasta la fecha no se reportaron coinfecciones, aunque no se puede afirmar que los casos de síndrome exantémico identificados sean relacionados exclusivamente a un único agente etiológico.

A fines de julio del 2015 se había confirmado la circulación de ZIKV en 4 regiones y en 13 estados de Brasil,

En la región Norte se confirmaron casos en los estados de Roraima y Pará (40,41,42).

La región Nordeste es la más afectada confirmándose casos en los estados de Bahía, Río Grande del Norte, Maranhão, Alagoas, Ceará, Piauí, Pernambuco y Paraíba (42,43,44,45,46).

En el Sudeste se confirmaron casos en los estados de San Pablo y Río de Janeiro (34,35,47).

En la región Sur el 14 de julio la Secretaria de Salud de Paraná confirmó el primer caso en Sao Miguel do Iguaçú (48).

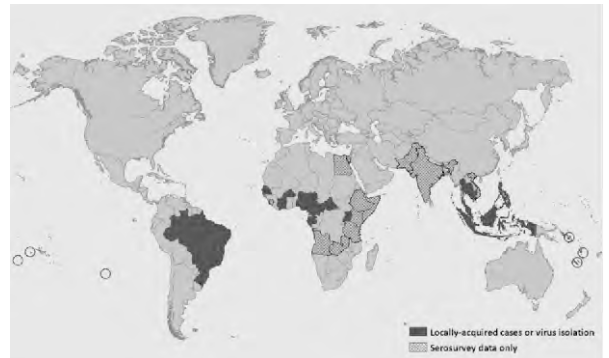
En el mes de octubre se confirmaron los primeros casos autóctonos de ZIKV en la ciudad de Barranquillas, Colombia. A la fecha ya se confirmaron un total 239 casos, siendo afectados los departamentos de Bolívar, Antioquia, San Andrés, Norte de Santander y Sucre.

En varios países no endémicos se han diagnosticado casos importados en viajeros que contrajeron la enfermedad en el sudeste asiático y en la Polinesia Francesa.

Se reportaron casos de viajeros que regresaron de Bora-Bora a Japón, de Tailandia y Borneo Malayo a Alemania y Canadá, de Indonesia e Islas Cook a Australia, de Tahití a Noruega y de Senegal a Estados Unidos (12,49-55).

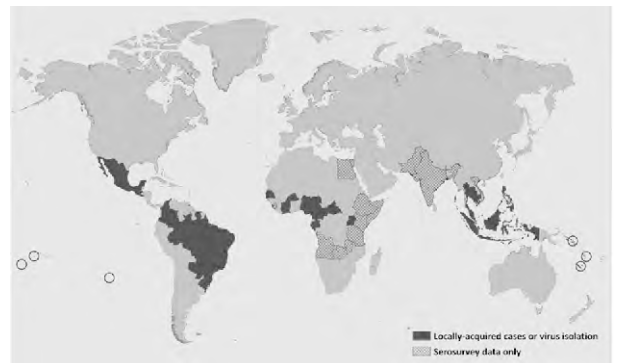
A fines de marzo de 2015 se confirmó un caso importado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florencia, Italia. Se trató de un hombre de 60 años que había retornado a Italia de sus vacaciones en Bahía (56).

Países con evidencia pasada o actual de transmisión de virus Zika (Mayo 2015)



Fuente: CDC Geographic Distribution/Zika Virus 2015 (57).

Países con evidencia pasada o actual de transmisión de virus Zika (Diciembre 2015)



Fuente: CDC Geographic Distribution/Zika Virus 2015 (57).

Como lo demuestran los brotes producidos en la Isla de Yap, en la Polinesia Francesa y este año en Brasil el virus tiene la capacidad de expandirse y causar brotes a gran escala.

## V. Cadena epidemiológica

### 1. Agente

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus, del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, grupo IV del orden estrechamente relacionado con el virus *Spondweni* (11,14,15).

Este virus está relacionado filogenéticamente con otros virus de relevancia para la salud pública como son el virus de la fiebre amarilla (FAV), DENV, WNV y Virus de la Encefalitis Japonesa (7).

Es un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva, que contiene 10.794 nucleótidos que codifican 3.419 aminoácidos (2,30).

El genoma está compuesto por 3 proteínas estructurales: cápside (C), pre-membrana/membrana (prM) y envoltura (E) y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B y NS5) (11).

Los estudios filogenéticos reconocieron dos linajes principales que reflejan el origen geográfico: linaje africano y linaje asiático (15,20).

Un estudio reciente de la evolución molecular del ZIKV en África describió un patrón de difusión histórica con dos sub-linajes: África Oriental y África Occidental (15,58).

Estos estudios indican que ZIKV emergió en Uganda (África Oriental) alrededor de 1920. De ahí se producen dos introducciones independientes a África Occidental. La primera se produce desde Uganda a Costa de Marfil y Senegal y la segunda desde Uganda a República Centro Africana y Nigeria. Un linaje adicional se extendió desde Uganda a Malasia alrededor de 1945 y desde allí alcanzó la Micronesia en 1960 formando el linaje asiático (14,58).

Las cepas aisladas en la Isla Yap (2007), Camboya (2010), Polinesia Francesa (2013) y Brasil (2015) corresponden al linaje asiático, corroborando la expansión de este linaje (3,8,11,30).

La secuencia de ZIKV obtenida en Bahía tenía una similitud del 99% con la secuencia de ZIKV aislada en la Polinesia Francesa (30).

## 2. Vectores

Los vectores identificados en la transmisión de la enfermedad son los mosquitos del género *Aedes spp*, tanto en el ámbito urbano como selvático.

En enero de 1948 el virus fue aislado de un grupo de mosquitos *Aedes africanus* y en 1956 se identificó al *Aedes aegypti* como transmisor en un estudio experimental (2,4,6,7,8).

Documentos posteriores reportan aislamiento del virus de *Aedes apicoargenteus* atrapados en el bosque de Zika, en *Aedes luteocephalus* en Nigeria y de *Aedes vittatus* y *Aedes furcifer* en Costa de Marfil (10).

También fue aislado de *Aedes albopictus*, *hensilli*, *taylori*, *dalzieli*, *hirsutus*, *metallicus* y *Unilinaetus* (2,7,59).

En Senegal también fue aislado el virus de mosquitos *Mansonia uniformis*, *Culex perfuscus* y *Anopheles coustani* (7).

Actualmente el *Aedes aegypti* se reconoce como el principal vector que interviene en la transmisión urbana y peri urbana de ZIKV (10).

## 3. Reservorio

El hombre y primates no humanos fueron identificados como reservorios.

Encuestas serológicas realizadas en África Occidental y Asia Sudoriental han detectado anticuerpos en orangutanes, cebras, elefantes, búfalos, leones, impalas y roedores, manteniendo probablemente una circulación silenciosa (11,15).

## 4. Período de incubación

El período de incubación extrínseco (producido en el mosquito) es de 10 días, momento en el que alcanza una concentración infectante adecuada del virus en sus glándulas salivales (2).

El período de incubación intrínseco (que se produce en el hombre después de la picadura de un mosquito infectado) es de 3 a 12 días (5).

## 5. Mecanismo de transmisión

La transmisión al hombre se produce por la picadura de mosquitos hembras infectadas del género *Aedes*.

A diferencia de lo que ocurre con otras arbovirosis, el ZIKV puede potencialmente transmitirse por vía sexual (60,61).

Durante el brote de la Polinesia Francesa se describió la existencia de transmisión perinatal, muy probablemente producida por vía transplacentaria o durante el parto cuando la madre se encuentra en la fase virémica (62). Este mecanismo de transmisión ha sido descrito en otras arbovirosis.

También se evalúa la posibilidad de transmisión a través de transfusiones de sangre (2,8).

En un estudio realizado en donantes de sangre en la Polinesia Francesa entre el 21 de noviembre de 2013 y el 17 de febrero del 2014 se detectó un 3% (42/1505) de donantes asintomáticos positivos para ZIKV por PCR. Se están realizando estudios de hemovigilancia pero hasta la fecha no se reportaron casos de infección post transfusional (19,62).

Es necesario realizar más estudios epidemiológicos, de campo y de laboratorio, para definir si hay otros vectores o reservorios vinculados a la transmisión.

## 6. Susceptibilidad

La susceptibilidad parece ser general, aunque puede haber diferencias con la edad y patologías previas. La inmunidad que confiere la enfermedad parece protectora a largo plazo.

## VI. Manifestaciones clínicas

La descripción de las manifestaciones clínicas se basa en informes de escasos números de casos y estudios de brotes recientes.

El primer informe detallado sobre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se remonta a 1964 cuando Simpson describió su propia enfermedad (62).

Posteriormente en 1974 Filipe y colaboradores reportaron las manifestaciones clínicas de la enfermedad presentadas por un hombre que la contrajo en el laboratorio.

La tasa de infección asintomática es alta, entre el 18 y 25% (20,63).

En los casos sintomáticos, la enfermedad es auto-limitada y aunque el espectro de la presentación clínica es aún incierto, los síntomas generalmente son leves sin haberse detectado casos mortales hasta la fecha.

Los síntomas y signos duran de 4 a 7 días, se presentan en forma aguda e incluyen: fiebre de hasta 38°C axilar, malestar general, adenopatías retro-auriculares o cervicales, astenia, exantema maculopapular pruriginoso (generalmente comienza en la cara y se extiende a cuello, tronco y miembros), mialgias y artralgias predominantemente de pequeñas articulaciones, edema simétrico de extremidades, cefalea y conjuntivitis no

purulenta. Menos frecuentemente dolor retro-orbitario, anorexia, dolor de garganta, tos, vómitos, hematoespermia, diarrea o dolor abdominal (5,64).

Las artralgias pueden durar un mes.

En los exámenes paraclínicos se puede encontrar discreta o moderada leucopenia y trombocitopenia; ligera elevación de la deshidrogenasa láctica sérica, gama glutamiltransferasa y marcadores de actividad inflamatoria (proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina) (64).

Setenta y cuatro pacientes durante la epidemia de la Polinesia Francesa han presentado complicaciones neurológicas o autoinmunes (65).

Entre las complicaciones neurológicas se reportaron 42 casos de síndrome de Guillain-Barré y 25 casos de encefalitis, meningoencefalitis, parestesia, parálisis facial y mielitis (20).

Las complicaciones autoinmunes reportadas fueron púrpura trombocitopénica y leucopenia.

También se reportaron dos casos de complicaciones oftalmológicas y un caso con complicación cardíaca (13,15,65).

En Heidelberg, Alemania se reportó un caso de hipoacusia bilateral en una mujer en que se le diagnosticó la infección por ZIKV al regreso de sus vacaciones en Malasia. La hipoacusia se resolvió gradualmente en 10 días (55).

En junio de este año se confirmaron dos casos de Síndrome de Guillain-Barré en el Estado de Bahía, cifra que ascendió a 29 casos al 14 de julio según informó en Ministerio de Salud. Los casos parecen estar relacionados con la infección por ZIKV (65,66).

Hasta la fecha no se han reportado muertes por ZIKV (5).

## VII. Diagnóstico

### Diagnóstico virológico

El diagnóstico se basa principalmente en la detección de ARN viral mediante RT-PCR en tiempo real o aislamiento viral en muestras de suero recogidas antes de los cinco días de inicio de los síntomas (67).

Un estudio realizado recientemente por Gourinat et al, evidenció que existe secreción de virus en la orina durante más de 10 días después del inicio de la enfermedad (68).

En Japón se realizó el diagnóstico de infección por ZIKV en una paciente que contrajo la enfermedad durante un viaje a Bora Bora identificando el ARN viral en una muestra de orina (49).

El uso de muestras de orina para la detección de ARN viral mediante RT-PCR, puede ser una alternativa diagnóstica si el material genético ya no se encuentra presente en el suero (20,68).

El uso de muestras de saliva ha demostrado que aumenta la detección molecular por RT-PCR en la fase aguda, pero no se amplía el período de detección (69).

### **Diagnóstico serológico**

Las pruebas serológicas para detección de anticuerpos IgM específicos por ensayos de ELISA o inmunofluorescencia son utilizables a partir del 6º día de iniciados los síntomas, sin embargo pocos laboratorios tienen esta capacidad.

Se recomienda la toma de una segunda muestra entre una y dos semanas después de la primera muestra para demostrar seroconversión o incremento hasta cuatro veces el título de anticuerpos.

La detección de anticuerpos debe ser confirmada por un ensayo de seroneutralización complementaria que permita determinar la especificidad de los anticuerpos detectados. Se recomienda el test de neutralización mediante reducción de placa [PRNT]), evidenciando al menos un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes frente a virus Zika. Los resultados de la serología deben de interpretarse con cautela para evitar diagnósticos erróneos, ya que existen reacciones cruzadas con otros flavivirus (5,69).

En las infecciones primarias las reacciones cruzadas con otros virus relacionados genéticamente son mínimas, sin embargo en individuos con historia previa de infección por otros flavivirus las mismas son más frecuentes. Se observó reactividad cruzada con pruebas serológicas

indirectas en pacientes con antecedentes de infecciones previas por virus dengue, fiebre amarilla, Encefalitis Japonesa, Encefalitis del Valle Murray y Fiebre del Oeste del Nilo (2,9).

Esto puede hacer que se observe un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos neutralizantes contra el dengue en un paciente con infección por ZIKV, si tuvo previamente infección por dengue.

Si bien los test de neutralización ofrecen mayor especificidad para detección de IgG, también se ha documentado reacción cruzada en pacientes con historia previa de infección por otros flavivirus.

### **VIII. Tratamiento**

No existe tratamiento antiviral específico para la infección por ZIKV.

El tratamiento es sintomático e incluye: reposo, uso de acetaminofeno o paracetamol para disminuir la fiebre e ingestión de abundante cantidad de líquido para reponer las pérdidas por sudoración, vómito y diarreas. Los antihistamínicos se recomiendan cuando se presenta erupción pruriginosa (5,64).

No se aconseja el uso de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos por: el riesgo de hemorragia como ocurre con otros flavivirus, desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad (5).

### **IX. Prevención y control (5)**

No existe una vacuna para prevenir la enfermedad por ZIKV.

Para evitar la transmisión a otras personas se aconseja aislar durante la fase virémica a los pacientes infectados para evitar el contacto con los vectores.

Se recomienda a los países de la región intensificar la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue (EGI- Dengue).

Es fundamental la reducción de la densidad de vectores para interrumpir la transmisión, buscando la aceptación y participación de la comunidad.

Las acciones recomendadas son:

- eliminación de criaderos.
- recolección regular de basura.
- identificar las zonas de alto riesgo de transmisión.
- utilizar tratamiento adulticida mediante fumigación en zonas donde hay transmisión activa o casos importados de arbovirosis. Esta es una medida de carácter excepcional y debe ser realizada por personal capacitado y con insecticidas apropiados.

A las personas que viajan a zonas donde se ha identificado la enfermedad se recomienda evitar las picaduras de mosquitos mediante el uso de:

- 1) pantalones largos y camisas de manga larga que minimicen la exposición de la piel.
- 2) repelentes que contienen DEET, Picardin, IR 3535. En caso de utilizar protector solar, aplicar éste primero y luego el repelente.
- 3) aire acondicionado, mosquiteros o ambos para dormir.
- 4) consultar en forma inmediata ante la aparición de síntomas sugestivos de estas arbovirosis

## X. Discusión y Comentario

Los recientes brotes de fiebre por virus Zika en Islas del Pacífico y Brasil demuestran la potencialidad de este arbovirus para propagarse por los territorios donde están presentes *Aedes* spp.

La identificación reciente de casos autóctonos de enfermedad por virus Zika en Brasil hace que deba ser considerada una enfermedad emergente en el continente.

Si bien hasta el momento la comprensión de la epidemiología de ZIKV es limitada, la evolución del brote en Brasil debe ser mejor investigado para evaluar el riesgo de propagación y sus consecuencias para la salud pública (20).

La presencia generalizada del vector, la gran movilidad de las personas y la vulnerabilidad de la población hacen que estén dadas las condiciones para su expansión en América del Sur. Hay que considerar también que Brasil

será sede el próximo año de los Juegos Olímpicos por lo que recibirá visitantes de otros países de la región y de otras partes del mundo, donde los vectores competentes se encuentran presentes.

El escenario epidemiológico actual para la región es complejo debido a la co-circulación de DENV, CHIKV y ZIKV lo que determina un importante desafío epidemiológico y clínico.

Hay que considerar que las reacciones cruzadas en las pruebas serológicas entre las distintas arbovirosis pueden inducir a diagnósticos erróneos.

Los países de la región tienen que:

1. Potenciar los sistemas de vigilancia epidemiológica ante el síndrome febril agudo inespecífico para detectar en forma oportuna la introducción de esta enfermedad, implementar medidas de prevención y control para enfrentar en forma adecuada eventuales brotes y alertar a otros países donde no se haya detectado el virus pero donde los vectores competentes estén presentes.
2. Unificar la definición de caso sospechoso y caso confirmado para toda la región de las Américas.
3. Los laboratorios de referencia de la región deberían incluir pruebas de diagnóstico de ZIKV.

Hasta la fecha no se dispone de tratamiento específico para el tratamiento de la enfermedad, ni de vacunas para su prevención por lo que la prevención y control de la enfermedad se basa en el fortalecimiento de la Estrategia de Gestión Integrada para Dengue haciendo hincapié en el manejo integrado de vectores, en el medio ambiente y en la comunicación social.

Fue observada una posible relación entre la infección por ZIKV y la ocurrencia de Síndrome de Guillain-Barré en zonas donde existe circulación simultánea de DENV aunque no se ha podido confirmar esta relación.

No se ha podido establecer si una infección anterior por otra arbovirosis se relaciona con presencia de complicaciones neurológicas o autoinmunes.

Se recomienda el aplazamiento temporal de 28 días de la donación de sangre de las personas con historia de viaje a Brasil y región del Pacífico afectadas (20).

## SUMMARY

During the last few years, America has been the site for the re-emergence and emergence of various arboviruses, becoming a challenge not only for clinicians, but also for epidemiologists and health care authorities from every country of the region.

After less than two years from the introduction and spreading of the virus of the Chikungunya fever in the American continent, in February 2014, in the Easter Island in Chile, a new arbovirus emerged, the disease caused by the Zika virus (ZIKV).

In this paper we update the information about this disorder, so that health care professionals get to know its epidemiology and clinical aspects, and so that they are aware of a possible introduction into the country.

Priority elements are shown, in connection with epidemiological surveillance and prevention and control measures to be adopted in countries of the region, as well as for those who travel to areas where the disease is present.

**KEY WORDS:** FLAVIVIRIDAE  
FLAVIVIRIDAE INFECTIONS  
ZIKA VIRUS

## XI. Bibliografía

- (1) Henry R. Etimología Zika Virus. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(6):1090.
- (2) Heyes E. Zika Virus Outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(9):1347-50.
- (3) Cao-Lormeau V, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A, Mallet H, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(6):1085-6.
- (4) Iosifidis S, Maller H, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44(7):302-7.

- (5) Pan American Health Organization (PAHO) / World Health Organization (WHO). Zika virus infection. Washington: Regional Office for the Americas of the World Health Organization; 7 May 2015. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=30075&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075&lang=en) [Consulta 25/06/2015]

- (6) Mattar S, González M. Now is the time for the Zika virus. *Rev. MVZ Córdoba* 2015; 20(2):4511-12.

- (7) Diallo D, Sall A, Diagne C, Faye O, Faye O, Ba Y, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PLoS One* 2014; 9(10):e109442.

- (8) Musso D, Nilles E, Cao-Lormeau V. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(10):0595-0596.

- (9) Lanciotti R, Kosoy O, Laven J, Velez J, Lambert A, Johnson A. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8):1232-9.

- (10) Li M, Wong P, Ng L, Tan C. Oral Susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika Virus. Turell MJ, ed. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(8):e1792.

- (11) Haddow A, Schuh A, Yasuda C, Kasper M, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(2):e1477.

- (12) Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill* 2014; 19(4):pii=20685.

- (13) Heang V, Yasuda C, Sovann L, Haddow A, Travassos da Rosa A, Tesh R, et al. Zika virus infection, Cambodia, Feb 2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(2):349-51.

- (14) Faye O, Freire C, Iamarino A, Faye O, de Oliveira J, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20 (th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(1):e2636.

- (15) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf> [Consulta 25/06/2015]
- (16) Duffy M, Chen T, Hancock W, Powers A, Kool J, Lanciotti R, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360 (24):2536-43.
- (17) Ledermann J, Guillaumot L, Yuq L, Saweyoq S, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *Plos Negl Trop Dis* 2014; 8(10):e3188.
- (18) Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Y. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 2014; 19(41):pii=20929.
- (19) Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(14):pii=20761.
- (20) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region - 25 May 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-Zika%20virus-south-america-Brazil-2015.pdf> [Consulta 25/06/2015]
- (21) Torres J. Zika virus - Chile (I. Pascua): Brote, Primer Registro. Marzo 2014. Archive Number: 2014 0305.388624. Disponible en: <http://www.promedmail.org/es> [Consulta 25/06/2015]
- (22) Rodríguez Morales A. No era suficiente con Dengue y Chikungunya: llegó también el Zika. *Arch Med* 2015; 11(2):e3.
- (23) Argentina. Presidencia de la Nación. Ministerio de Salud. Comunicación por circulación de virus Zika en la región. 18 de mayo de 2015. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/al-ertas-2015/comunicacion-virus-zika-18-05-2015.pdf>. [Consulta 25/06/2015]
- (24) Vanuatu Daily Post. Zika and dengue cases confirmed. [2015 April 26]. Disponible en: [http://www.dailypost.vu/news/article\\_a63846c6-315d-5e8d-b5ad-3d57eaf4a386.html](http://www.dailypost.vu/news/article_a63846c6-315d-5e8d-b5ad-3d57eaf4a386.html). [Consulta 25/06/2015]
- (25) Auckland Regional Public Health Service. Dengue Fever, Zika and Chikungunya. Disponible en: [http://www.arphs.govt.nz/healthinformation/communicable-disease/dengue-fever-zika-chikungunya#.VVYvC\\_mqqko](http://www.arphs.govt.nz/healthinformation/communicable-disease/dengue-fever-zika-chikungunya#.VVYvC_mqqko). [Consulta 25/06/2015]
- (26) Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nueva Caledonia. Actuelle Situation en Nueva Caledonia. Noumea 2015. Disponible en: [http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/observatoire\\_sante/veille\\_sanitaire/Zika](http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/observatoire_sante/veille_sanitaire/Zika) [Consulta 20/05/2015].
- (27) Zanoluca C, de Melo V, Mosimann A, dos Santos G, dos Santos C, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110 (4):569-72.
- (28) Ministry of Health of Brazil. Secretariat of Health Surveillance. Undiagnosed Illness - Brazil: Northeast: Zika Virus suspected, request for information. Archive Number: 20150501.3334749 Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta: 01/06/2015].
- (29) Milhorance F. Undiagnosed Illness- Brazil (02): Zika virus confirmed. Archive Number: 20150515.3364149. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta: 14/05/2015].
- (30) Campos G, Bandeira A, Sardi S. Zika virus outbreak, Bahía, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(10):1885.
- (31) Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Confirmação do Zika Vírus no Brasil. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil> [Consulta 14/05/2015]
- (32) Brasil. Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de São Paulo. Virus Zika-Brasil. Confirmación de resultados de Brote. Archive Number: 20150515.3365616. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 15/05/2015].

(33) Brasil. Ministry of Health. Portal da Saude. Zika virus- Brazil: confirmed. Archive Number: 20150519.3370768. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 14/05/2015].

(34) Brasil. Centro de Vigilancia Epidemiologica. Secretaria de Sao Paulo. Zika virus – Brazil. Archive Number: 20150524.3382529. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 24/05/2015].

(35) Brasil. Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de São Paulo. Zika Vírus. Caso Confirmado. Archive Number: 20150520.3375938. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 04/05/2015].

(36) Brasil. Secretaria da Saúde. Coordenação de Vigilância em Saúde. Comunicado sobre a febre pelo vírus Zika. Disponible en: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/covisa> [Consulta 10/06/2015].

(37) Brasil UOL Notícias. Dengue e Zika virus. Archive Number: 20150624.3461497. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 24/06/2015].

(38) Brasil. Secretaria de Saúde do Ceará. Zikavírus Brasil (14). Archive Number: 20150627.3467974. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 27/06/2015].

(39) Brasil. Secretaria de Saúde do Bahia. Zika virus Brazil (06). Archive Number: 20150619.3449500. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 24/06/2015].

(40) Brasil. Secretaria de Saúde do Roraima. Zika virus Brazil (03). Archive Number: 20150604.3408349. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 20/06/2015].

(41) Brasil. Secretaria de Saúde do Pará. Zika Vírus Brasil (09). Archive Number: 20150609.3421083. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 27/06/2015].

(42) Brasil. Secretaria de Saúde. Zika virus Brazil (05). Archive Number: 20150609.3431148. Disponible en:

<http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(43) Brasil. Secretaria de Saúde. Zika virus Brasil (11) (Varios Estados). Archive Number: 20150612.3431199. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(44) Brasil. Secretaria de Saúde do Piauí. Zika virus Brasil (18). Archive Number: 20150721.3525308. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 26/06/2015].

(45) Brasil. Secretaria de Saúde do Paraíba. Zika virus Brasil (15). Archive Number: 20150703.3482470. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(46) Brasil. Secretaria de Saúde do Alagoas. Zika Vírus Brasil (08). Archive Number: 20150608.3420801. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(47) Brasil. Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro. Zika virus Brazil (04). Archive Number: 20150608.3420363. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(48) Brasil. Secretaria de Saúde do Parana. Zika virus Brazil (08). Archive Number: 20150716.3513770. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(49) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(4):pii=20683.

(50) Fonseca K. Zika virus in a returning Canadian traveller. Archive Number: 20130529.1744108. Disponible en: <http://www.promedmail.org/> [Consulta 28/06/2015].

(51) Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian travel. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91(5):1035-8.

- (52) Kwong J, Druce J, Leder K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89(3):516-7.
- (53) Pyke A, Daly M, Cameron J, Moore P, Taylor C, Hewitson G, et al. Imported Zika Virus Infection from the Cook Islands into Australia, 2014. *Plos Curr* 2014; 6:currents.outbreaks.4635a54dbffba2156fb2fd76dc49f65e.
- (54) Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(8):1412-14.
- (55) Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika Virus Infection after Travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5):911-13.
- (56) Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli M, Günther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20(23):pii=21153.
- (57) Centers for Disease Control and Prevention. Geografic Distribution ZiKa Virus 2015 May and December. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>. [Consulta 04/12/2015]
- (58) Baronti C, Piorkowskia G, Charrela R, Boubisc L, Leparco-Goffart I, Lamballeriea X. Complete Coding Sequence of Zika Virus from a French Polynesia Outbreak in 2013. *Genome Announc* 2014; 2(3):500-14.
- (59) Caron M, Mombo I, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, Fontenille D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *Plos Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2681.
- (60) Foy B, Kobylinski K, Chilson Foy J, Blitvich B, Travassos da Rosa A, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5):880-2.
- (61) Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(2):359-361.
- (62) Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(13):pii=20751.
- (63) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. *Boletim Epidemiológico* [En línea] 2015; 46(26): Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/26/2015-020-publica---o.pdf> [Consulta 28/06/2015].
- (64) Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparco-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case reported, French Polynesia, December 2013. *Eurosurveill* 2014; 19(9):pii=20720.
- (65) Brasil. Secretaria da Saúde da Bahia. Zika vírus Brasil (13). Archive Number: 20150623.3458263. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].
- (66) Brasil. Secretaria da Saúde da Bahia. Zika virus Brasil (16). Archive Number: 20150714.3506003. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].
- (67) OPS-OMS Vigilancia del Virus Zika[ZIKV]en las Américas: Recomendaciones provisionales para la detección y diagnóstico por laboratorio. 29 de junio de 2015. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=&gid=30177&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=30177&lang=es). [Consulta 28/06/2015]
- (68) Gourinat A, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1):84-6.
- (69) Musso D, Roche C, Nhan T, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68:53-5.



# FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA: REPORTE DE UN CASO

Tte.2º(M) Carla Pérez<sup>a</sup>, Alf.(M) Mauricio Rodríguez<sup>b</sup>, Alf.(M) María Eugenia Saráchaga<sup>b</sup>

a) Médico Internista, Geriatra, Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA). Ex asistente de Clínica Médica 3 Hospital Maciel

b) Médico Internista del HCFFAA.

## RESUMEN

Se describe el caso clínico de una paciente de 15 años de edad portadora de malformaciones congénitas de manos y pies (braquidactilia), hiperlaxitud. Se le diagnostica fibrodiasplasia osificante progresiva: se acompaña de anomalías óseas características: acortamiento del primer dedo de ambos pies debido a alteraciones de las falanges, la proximal puede estar suprimida o puede existir sinostosis de las mismas resultando hallux valgus que se hace más evidente que el acortamiento. La enfermedad presenta un curso implacablemente progresivo.

**PALABRAS CLAVE:** FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA  
MIOSITIS OSIFICANTE

## INTRODUCCIÓN

Ernest Munchmeyer en 1869 realizó una descripción individualizada y definitiva de la fibrodiasplasia osificante progresiva (FOP), hecho por el cual se le ha dado su nombre (1).

Constituye una enfermedad rara, genética, autosómica dominante, la mayoría de los pacientes corresponden a mutaciones de novo; que se caracteriza por formación de tejido óseo heterópico en el tejido conjuntivo de músculos, tendones, cápsula articular asociando malformación del primer dedo de ambos pies.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y radiológicos. Las medidas terapéuticas son limitadas, están destinadas a prevenir el trauma, caídas y la iatrogenia.

## HISTORIA CLÍNICA

A.M. 15 años. Sexo Femenino. Procedente de San José. Vive con padre y hermanos menores.

AP: portadora de malformaciones congénitas de manos y pies (braquidactilia), hiperlaxitud. Nunca fue estudiada.

Comienza luego de traumatismo (1 mes aproximadamente), caída desde escalera, crecimiento de partes blandas de cuello, dolorosas, con aumento de consistencia, hasta hacerse pétreas. Nota progresivamente induraciones de toda la región cervical, miembros superiores, cara anterior de abdomen, con impotencia funcional y actitudes viciosas, pérdida de rangos articulares a predominio cefálico.

Refiere alteraciones en la marcha de evolución desconocida por parte de la paciente y el padre.

Examen Físico: lúcida, buen estado general, bien hidratada. Masas musculares y partes blandas: múltiples tumoraciones de diferentes consistencias y tamaños, algunas pétreas, de cuello, tronco, abdomen en la mitad inferior, brazos y ambas piernas.

Cuello: aumento de consistencia y tamaño de masas musculares cervicales anteriores, pétreas, indoloras. PP: tórax simétrico, buena entrada bilateral de aire, sin estertores.

CV: RR 70 ciclos por minuto.

Marcha: en flexión anterior de tronco, flexo de cadera y rodilla con pasos cortos y antepulsión cefálica.

Osteoarticular: braquidactilia de primeros dedos de pie y manos. Cifosis dorsal. Disminución del rango articular fijo de ambas articulaciones de codo. Con aumento de consistencia de masas musculares de los 4 miembros.

Paraclínica:

- RX DE MANOS Y PIES:

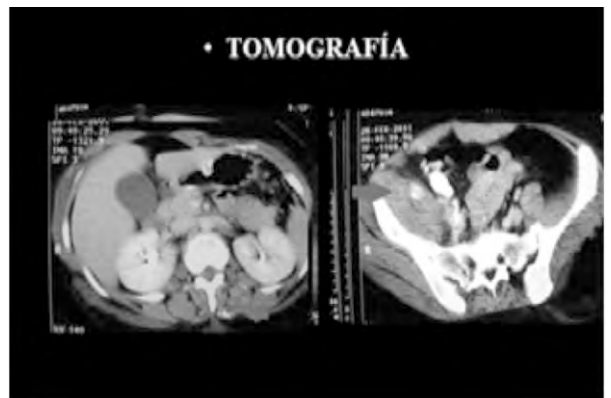
Braquimetacarpianos, Braquimetatarsianos, sinostosis de últimas falanges de primeros dedos.



- ESTUDIO CITOGENÉTICO: estudio cromosómico con bandas G normal.

- TC CUELLO: aumento de la densidad de la grasa de los planos subcutáneos a nivel de la región anterior de cuello. Los músculos masetero y esternocleidomastoideos derechos se encuentran aumentados de tamaño de forma difusa respecto a los contralaterales, este último es de densidad heterogénea a expensas de áreas hipodensas que corresponden a calcificaciones.

-TC ABD-Pelvis: hígado, vías biliares, páncreas, bazo y ambos riñones normales. Asimetría en cuanto a los músculos iliaco-psoas siendo el de la derecha de mayor tamaño que el contralateral, presentando áreas irregulares de mayor densidad que podría corresponder a calcificaciones. Calcificaciones intramusculares en los músculos para espinales bilateralmente.



#### PLANTEO DIAGNÓSTICO:

Por las características de las tumoraciones de partes blandas, su inicio post traumático, y post maniobras de palpación o técnicas diagnósticas, con severa limitación de las regiones articulares próximas y consistencia firme en tronco y miembros inferiores (más antiguas) a pétreo en cuello (más reciente) se plantea: FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA (FOP) y se asocia a malformaciones de primeros dedos.

#### DISCUSIÓN

La fibrodysplasia osificante primaria es una enfermedad que se trasmite en forma genética autosómica dominante que conduce a una osificación heterotópica en el tejido conjuntivo de músculos los cuales "se hacen duros como piedras", de ahí la denominación de «enfermedad del hombre de piedra» junto con la malformación ósea del primer dedo de ambos pies (2).

La edad de inicio es entre los 3 a 5 años generalmente el diagnóstico se realiza antes de los 15 años. Existe una probabilidad de un caso cada 2,5 millones en el mundo; la incidencia se estima en 1 portador por cada 2 millones de nacidos vivos (3).

En Uruguay a la fecha hay descritos tres casos.

## **PATOGENESIS:**

Existe una alteración de las proteínas osteomorfogénicas (proteínas productoras de hueso BMP) que se encuentran sobre expresadas siendo la principal 4m RNA BMP4 (la alteración genética se encuentra en el cromosoma 4 en las regiones 4q 27-31 y 14 q 21) que intervienen en la organización del desarrollo de hueso. Además, existe una escasa producción de los antagonistas de BMP4.

Las BMP4 atraen células mononucleares (células con un núcleo, particularmente células sanguíneas), comienza el proceso de angiogénesis (proceso de formación de vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento de hueso extra), estimulan la fibroproliferación (formación de tejido fibroso a partir de supuestas células madre mesenquimáticas) y apoptosis (proceso a través del cual las células desempeñan un rol en su propia muerte) provocando un proceso que resulta en la formación de trozos maduros de hueso heterotópico que reemplaza al tejido músculo esquelético y demás tejido conectivo (4,5,6).

## **CLÍNICA**

La enfermedad presenta un curso implacablemente progresivo comprometiendo desde los hombros y la nuca excéntricamente y descendente los músculos del dorso, tórax, brazos, antebrazos, abdomen, sin compromiso de músculos de la mímica, oculares externos, lengua faringe, laringe, diafragma, periné, esfínter anal y todos los músculos lisos como también el corazón (1,7).

Cursando en tres etapas:

a) Etapa de tumefacción muscular, se inicia en forma aguda, subaguda empastamiento muscular febril ó insidiosa la más frecuente con tumefacción de partes blandas con mayor consistencia .Puede evolucionar a la reabsorción, evolucionar a la fibrosis ú osificarse adquiriendo en un término promedio de 3 meses consistencia pétreas, constituyendo el osteoma.

b) Etapa de osteoma: constituyen tumores duros que asientan en el cuerpo muscular ó en forma de exostosis a nivel de inserciones musculares.

c) Etapa de actitudes viciosas la osificación lleva a la inmovilización. La cabeza se inmoviliza generalmente en

flexión ó lateralización, si hay compromiso de masticadores se produce la fijación del maxilar inferior con dificultad en la masticación, la afección del tórax limita los movimientos respiratorios, aparecen alteraciones en columna vertebral: lordosis, cifosis, escoliosis. El compromiso de los brazos en flexión por osificación de la inserción del humeral, del dorsal ancho y pectoral mayor con antebrazos en flexión. A nivel de miembros inferiores predomina el compromiso de flexores sobre extensores (1).

La enfermedad se acompaña de anomalías óseas características: acortamiento del primer dedo de ambos pies debido a alteraciones de las falanges, la proximal puede estar suprimida ó puede existir sinostosis de las mismas resultando hallux valgus que se hace más evidente que el acortamiento. Este hallazgo constituye el sello de la enfermedad. En las manos se asocia acortamiento del primer metacarpiano; de la falange media del quinto dedo con clinodactilia (6).

## **DIAGNÓSTICO**

Es básicamente clínico; la combinación del acortamiento del primer dedo de ambos pies, y la afección muscular es característica con hallazgos radiológicos: depósito de tejido óseo en partes blandas tórax miembros superiores, Hallux valgo, falange de primera mano corta y puntiaguda. Los exámenes de laboratorio no presentan alteraciones.

## **TRATAMIENTO**

No existe tratamiento para esta enfermedad. Las intervenciones terapéuticas son hasta ahora de apoyo y prevención. Esto se debe a que no se han podido desarrollar estudios objetivos como aleatorios, doble ciego controlados por placebo para definir las pautas terapéuticas. Evitar actos quirúrgicos siempre que sea posible, uso frecuente de enjuagues con flúor y anestésicos locales en la cirugía odontológica. Control estricto con Odontólogo, y evaluación de rutina de la audición. Está contraindicado la administración de inyectables por vía intramuscular inclusive las vacunas, las mismas se deben administrar por vía sub cutánea. Además deben inmunizarse los que conviven con el paciente (8). La biopsia de músculo y extirpación quirúrgica de hueso heterotópico está contraindicada.

Múltiples fármacos se han probado para el tratamiento de la FOP sin éxito: ACTH, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de cox-2, Etinodrato, Interferón, Montelukast, Talidomida, esqualamida estos últimos con objetivo de inhibir la angiogénesis. En la fase aguda de la enfermedad se puede administrar por 48 horas corticoides como Prednisona con el objetivo de disminuir la inflamación, no en forma prolongada ya que es nocivo (9). La dosis de prednisona es de 2 mg/kg/día, administrada en una única toma diaria por no más de 4 días. Datos preliminares del laboratorio sugieren además que el uso crónico de corticosteroides puede incrementar el efecto de las BMP4 en los linfocitos, en otras palabras pueden posiblemente estimular aún más la formación de hueso heterotópico (10).

Esta siendo estudiada una versión manufacturada de la proteína Noggin que parece ser una proteína clave para el bloqueo de la formación de hueso (antagonistas de BMP), no disponible aún para uso clínico. Se piensa que será el tratamiento más promisorio a largo plazo basado en el conocimiento genético de la enfermedad (10).

### PRONÓSTICO

Malo, existe una declinación funcional por limitación progresiva. La esperanza de vida promedio es de 45 años. Presentan una mala calidad de vida por la limitación funcional. Las causas de muerte habituales son las infecciones respiratorias y la falla cardiaca derecha.

### CONCLUSIÓN

La FOP es una enfermedad muy rara, por lo que es difícil diagnosticarla, debería hacerse en la infancia, y sospecharse en todo paciente nacido con malformaciones de los primeros dedos de los pies; es limitante e incapacitante. Es necesario el conocimiento en el personal de salud y personas en contacto con los pacientes, dado que es imprescindible para evitar situaciones iatrogénicas. Produce una importante limitación funcional progresiva.

El 23 de abril es el día Internacional Contra el FOP. Dado que ese día en que se descubrió el gen de FOP.

Existen varias asociaciones nacionales he interna-

cionales que informan, apoyan y educan a la población general, a familiares y pacientes que padecen esta rara enfermedad (11).



### SUMMARY

It is described the clinical case of a 15 year old female patient, with hands and feet congenital malformations (brachydactily) and hyper laxity.

She was diagnosed with progressive ossifying fibrodysplasia: it is accompanied with characteristic bone anomalies: shortening of the first finger in both feet, due to alterations of phalanges, where the proximal phalanx might be missing or there might be a synostosis of the same, resulting in hallux valgus, which becomes more evident than their shortening. The disorder shows an inexorable and progressive course.

**KEY WORDS:** FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS  
PROGRESSIVA  
MYOSITIS OSSIFICANS

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Jaeger Helmut W. Miositis osificante múltiple progresiva o enfermedad de Munchmeyer. *Rev Chil Ped* 1942; 13(9):785-803.
- (2) Federación ASEM. Fibrodisplasia Osificante Progresiva. Disponible en: <http://www.asem-esp.org/index.php/tipos-de-enm#mop8> [Consulta 31/07/2015].
- (3) Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizberea A, Fardeau M, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. *Am J Human Genet* 2000; 66(1):128-135.
- (4) Kaplan F, Shore E, Connor J. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). In: Royce P, Steinmann B (eds). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. New York: Wiley-Liss, 2002, 827-840.
- (5) Shafritz A, Shore E, Gannon F, Zasloff M, Taub R, Muenke M, et al. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressive. *N Engl J Med* 1996; 335(8):555-61.
- (6) Shore E, Xu M, Shah P, Janoff H, Hahn G, Deardorff M, et al. The human bone morphogenetic protein (BMP-4) gene: molecular structure and transcriptional regulation. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(3):221-9.
- (7) Cleaves Fransisco Rivera Medina M, Alvarenga Colidomio R. Fibrodisplasia Osificante Progresiva. A propósito de un caso. *Honduras Pediátrica* 2001; XXII (1):18-21.
- (8) Kaplan F. Immunization in children with FOP. Do's, don't's and dilemas. Online guidebook. IFOPA University of Pennsylvania Health System. Disponible en: <http://www.med.upenn.edu> [Consulta 31/06/2015]
- (9) Brantus J, Meunier P. Effects of intravenous etidornate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progresiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346:117-20.
- (10) Kaplan F, Shore E, Glaser D, Emerson S. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc intl clin consort FOP* 2011; 4:1-100.
- (11) International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Associations. Disponible en: <http://www.ifopa.org> [Consulta 31/06/2015]



# Tiroiditis de De Quervain: dolor cervical con odinofagia y fiebre como presentación inicial

Tte.1° (M) María Vázquez<sup>a</sup>, Tte.1°(M) Ana Pintos<sup>a</sup>,  
Tte.1°(M) Rissel Suarez<sup>b</sup>, Tte.1°(M) Marcelo Alvez<sup>c</sup>

a) Departamento de Emergencia del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA)

b) Departamento de Ginecología del HCFFAA

c) Servicio de Infectología del HCFFAA

### RESUMEN

**Introducción:** La tiroiditis subaguda, granulomatosa o de De Quervain constituye un 5 % de las enfermedades tiroideas. Su diagnóstico es eminentemente clínico. El cuadro típico incluye dolor cervical anterior, bocio difuso y alteración de la función tiroidea que sigue un curso predecible en la mayoría de los casos. Cuando no se presenta con esta tríada típica, puede ser difícil de diagnosticar.

**Caso Clínico:** Describiremos el caso de un hombre de 60 años con una tiroiditis subaguda de presentación clínica con odinofagia y fiebre, en el que inicialmente fue interpretado como una faringoamigdalitis aguda de evolución poco habitual.

**Conclusiones:** La presentación locorregional en el cuello acompañado de fiebre, inmediatamente nos remeda una infección faríngea. La pronta mejoría sea con o sin antimicrobianos de las infecciones faríngeas y la inexistencia de resistencia en *Streptococcus pyogenes* nos deben llevar a pensar en otras etiologías como la tiroiditis de De Quervain.

**PALABRAS CLAVE:** ENFERMEDAD DE DE QUERVAIN  
HIPERTIROIDISMO  
TIROIDITIS DE DE QUERVAIN

### INTRODUCCIÓN

La tiroiditis subaguda, llamada tiroiditis de De Quervain, o tiroiditis granulomatosa o a células gigantes, fue descrita en 1904 por el cirujano suizo Fritz De Quervain. Es la forma más común de tiroiditis no autoinmune en la práctica clínica. Es además la principal causa de dolor tiroideo y su presentación clínica usualmente incluye dolor cervical, fiebre, bocio y astenia (1,2,3).

Aunque su etiología no se conoce se vincula la infección viral como desencadenante de esta patología. Los virus más frecuentemente involucrados son los virus respiratorios como adenovirus, influenza y parainfluenza. Además se describen los paramixovirus, el virus de

la hepatitis B y C, el citomegalovirus, el enterovirus, los coxsackie virus a y b (2,3).

Se presenta en adultos y frecuentemente a continuación de una infección de tracto respiratorio superior. Afecta mayormente a mujeres entre los 40 y 50 años con una proporción de 3 a 5:1 mujer hombre respectivamente (1,2,3).

La presentación clínica mas habitual incluye un síndrome febril, dolor cervical y elementos clínicos de hipertiroidismo constatándose al examen físico un agrandamiento de la glándula tiroides, pudiendo tratarse de bocio nodular o difuso (3).

Recibido: Marzo 2015

Aceptado: Noviembre 2015

Correspondencia: 8 de Octubre 3020 C.P. 11600, Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 8186

E-mail: maralvez@adinet.com.uy

Salud Militar 2015; 34(2):65-69

En 94 pacientes estudiados con tiroiditis subaguda el dolor fue el síntoma con mayor prevalencia (96% de los pacientes) (4). De inicio el proceso inflamatorio aumenta la liberación de hormonas tiroideas a la circulación lo que explica los síntomas de hipertiroidismo. Este último es transitorio y generalmente retrocede en 6-8 semanas y es seguido por una fase de eutiroidismo. Luego aparece una hipofunción tiroidea que habitualmente es transitoria.

El mismo trabajo, en el seguimiento de 160 pacientes con tiroiditis subaguda afirma que un 15% de los pacientes eventualmente desarrollaron hipotiroidismo permanente y por lo tanto requirieron terapia hormonal. Además sólo un 4% tuvieron una recurrencia luego de 6 a 21 años después del episodio inicial (4).

Sin embargo Nishihara constató solamente una recurrencia de 1,6%, en el seguimiento de 852 pacientes con esta patología (5).

Asimismo Park y colaboradores describen como hallazgos más frecuentes de laboratorio un aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) por encima de 50 mm/hora pudiendo llegar a 100 mm/hora. La Proteína C Reactiva (PCR) también se encuentra elevada acompañada de un aumento de la leucocitosis en forma leve. Tanto la hormona triyodotironina (T3) como la tiroxina (T4) se encuentran aumentadas acompañado de un descenso de la TSH (6).

A diferencia de la tiroiditis de Hashimoto, los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales serán indetectables o muy bajos.

En la ecografía tiroidea se evidencia un aumento difuso de la glándula con hipoecogenicidad global. En la gammagrafía tiroidea se observa hipocaptación difusa (6).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y la ecografía y doppler estaría más formalmente indicado en el planteo de diagnósticos diferenciales.

En un trabajo reciente se describió en 21 pacientes sometidos a punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y ecografía tiroidea, que la presencia de áreas hipoecoicas y heterogéneas con márgenes irregulares eran hallazgos

ecográficos frecuentes. También describen lesiones nodulares de 7 a 40 mm de diámetro, solidas, unilaterales o bilaterales en 13 casos siendo este último el más frecuente. En este mismo estudio no se demostró ninguna atipia en la citología realizada (7).

El diagnóstico diferencial en pacientes con dolor tiroideo se deberá realizar básicamente con una tiroiditis aguda, llamada también supurada o la hemorragia de un nódulo tiroideo; si bien en ambos casos se pueden presentar con dolor y sensibilidad, la anomalía tiroidea es unilateral.

En los casos en que se encuentre un nódulo sospechoso ecográficamente de etiología neoplásica, se deberá realizar una PAAF.

En la tiroiditis subaguda la PAAF mostrara granulomas, acúmulos de histiocitos, y células epiteliales foliculares con cambios degenerativos y células gigantes multinucleadas siendo estas últimas el hallazgo más frecuente.

Estas células gigantes multinucleadas son compartidas con otros procesos granulomatosos como infecciones por micobacterias, hongos o sarcoidosis siendo estas últimas muy poco frecuentes.

Las recomendaciones del tratamiento de la tiroiditis subaguda se basan principalmente en la observación y experiencia clínica. Algunos pacientes paucisintomáticos no requieren tratamiento ya que se llega al diagnóstico en forma tardía y se asiste en la etapa de defervescencia de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes estaría indicado el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o corticoesteroides como la prednisona (8).

Se puede iniciar tratamiento con Ácido Acetil Salicílico (AAS) en dosis de 2600 mg por día, o antiinflamatorios no esteroideos como Naproxeno 500 a 1000 mg por día dividido en dos dosis o Ibuprofeno 1200 a 3200 mg por día.

Si no se obtiene mejoría en dos o tres días se podría discontinuar el tratamiento con antiinflamatorio no esteroideo y utilizar prednisona 40 mg por día. En pacientes con dolor intenso se plantea tratamiento con prednisona desde el inicio.

Luego de 7 días se podría iniciar el descenso paulatino de las dosis de prednisona de a 5 a 10 mg por día cada 7 días; este tratamiento en la mayoría de los casos no se prolongará más allá de 8 semanas. El descenso paulatino de la dosis de prednisona es fundamental en prevenir la recurrencia de la tiroiditis (9).

Aunque el tratamiento con corticoides sea eficaz, no previene la posible disfunción tiroidea posterior. Fatourehchi y colaboradores reportan en su estudio comunitario retrospectivo que los pacientes que habían recibido prednisona tenían más riesgo de desarrollar hipotiroidismo transitorio (25%) que aquellos que no la recibieron (10%) (4).

Sin embargo Benabassat afirma que el tratamiento corticoideo se asocia a una menor duración de la enfermedad (10).

En algunos pacientes con síntomas de hipertiroidismo sería necesario utilizar betabloqueantes como propanolol de 40 a 120 mg por día o levotiroxina (T4) de 6 a 8 semanas para su tratamiento revaluando posteriormente su continuación.

Presentaremos un caso de un paciente con tiroiditis subaguda, que fue interpretado de inicio como una faringitis, destacando la importancia de pensar en esta entidad para diagnosticarla precozmente.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino, 60 años, con antecedente personal de bocio multinodular ecográfico con tres nódulos: dos a izquierda y uno a derecha siendo el mayor de 3 mm de diámetro. En hipertiroidismo subclínico diagnosticado hace un año, con tirotrópina (TSH) no suprimida.

Consultó por cuadro de 12 días de evolución de odinofagia y fiebre a predominio vespertino acompañado de sudoración. Concomitantemente dolor cervical anterior. En la consulta inicial se le indicó antibiótico-terapia con Amoxicilina con planteo de faringitis aguda bacteriana, no mejorando.

En la exploración física se objetivó fiebre de 39 ° C. El examen de bucofaringe fue normal. En cuello se observaba la existencia de un bocio grado II, doloroso a predominio del lóbulo derecho. Sin adenopatías cervicales.

Auscultación cardiopulmonar normal, con una frecuencia cardíaca de 78 latidos/minuto. Tensión arterial: 130/70 mmHg.

Abdomen normal, sin visceromegalias.

Con respecto a la analítica general se destacaba una leucocitosis de 11.500/ $\mu$ l con neutrofilia, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 106 mm en la primera hora, proteína C reactiva de 150,1 mg/l, y valores de TSH de 0,12  $\mu$ UI/ml para un valor de referencia de 0,55  $\mu$ UI/ml a 4,78  $\mu$ UI/ml. Se dosificó tiroxina libre (T4) obteniéndose un valor de 1,14 ng/dl.

Se realizó una tomografía de cuello y senos faciales resultando sin alteraciones.

Ingresó en el servicio de medicina con la sospecha diagnóstica de tiroiditis subaguda y se realizó exudado faríngeo que desarrolló flora habitual en la bucofaringe.

En la ecografía de cuello se observó una tiroides aumentada de tamaño, con una extensa área pseudonodular y hipoecoica en el lóbulo derecho. En el tercio inferior de dicho lóbulo, se observó nódulo hipoecoico, de límites mal definidos, con microcalcificaciones en su interior, de 14 x 9 x 9 mm. Ocupando la mayor parte del lóbulo izquierdo un área nodular hipoecoica. La gammagrafía tiroidea con 99mTc al quinto día del ingreso mostró ausencia general de captación, compatible con una tiroiditis subaguda. Se instauró tratamiento con dipirona reglada cada 6 horas como antitérmico dado persistencia de fiebre y prednisona a dosis de 20 mg por día en pauta descendente con mejoría clínica y de los resultados analíticos en revisiones posteriores.

## DISCUSIÓN

Estamos frente a un paciente catalogado como portador de una faringoamigdalitis aguda de origen estreptocócica, con persistencia de su odinofagia y fiebre luego de un tratamiento correcto con Aminopenicilinas (AMP). La persistencia de dichos síntomas nos debe hacer pensar en una complicación supurada de las faringoamigdalitis como los abscesos parafaríngeos. Aleja este planteo la falta de toxicidad en el paciente analizado. La falla de tratamiento con AMP orales no es planteable dado que no existe resistencia en *Streptococcus pyogenes*.

La tolerancia a la Penicilina en este microorganismo descrita en la década de los '90 se catalogó como un fenómeno "in vitro" sin significado clínico. Además la patogenicidad indirecta producida por la presencia de bacterias anaerobia productoras de Betalactamasas pertenecientes a la flora de la boca, no produce persistencia del cuadro clínico sino recidivas. Por todo esto no se debe plantear falla clínica al tratamiento con AMP de una faringoamigdalitis estreptocócica sino otra patología locoregional de similar presentación.

Cuando la tiroiditis subaguda se presenta de forma típica, es fácil llegar al diagnóstico e instaurar un tratamiento adecuado; sin embargo el diagnóstico precoz supone un reto para los clínicos en los casos de presentación poco habitual. Dado que es una patología poco frecuente se destaca la importancia de pensar en esta entidad para diagnosticarla precozmente.

En el caso analizado luego de descartar una complicación infecciosa sumado su presentación clínica relacionado con la esfera tiroidea y apoyados en la paraclínica se planteó un diagnóstico presuntivo de tiroiditis subaguda de De Quervain.

La ausencia de captación en el centellograma coincidiendo con los valores bajos de TSH (hipertiroidismo) y con elevación de VSG confirma el planteo de tiroiditis subaguda.

El tratamiento se inició con Prednisona logrando rápidamente los objetivos primarios del mismo con disminución del dolor y la fiebre. No fue necesario el uso de betabloqueantes por su ausencia de síntomas de hiperfunción tiroidea.

La respuesta al tratamiento fue la esperada otorgándole el alta definitiva.

## CONCLUSIÓN

Estamos frente a una entidad poco frecuente y no tenida en cuenta por los médicos clínicos. Su fácil confusión con otras patologías de cuello más frecuentes como las faringoamigdalitis puede llevar al retardo en su diagnóstico.

## SUMMARY

Introduction: sub acute, granulomatous or De Quervain's thyroiditis constitutes 5% of thyroid disorders. Its diagnosis is mainly clinical. The typical description includes anterior cervical pain, diffuse goiter and alteration of the thyroid function, following a predictable course in most of the cases. Whenever it does not appear with this typical triad, it might be difficult to diagnose.

Clinical Case: We shall describe the case of a 60 year old male patient, with a sub acute thyroiditis and a clinical presentation with odynophagia and fever, which were initially interpreted as an acute pharyngoamygdalitis with a rare evolution.

Conclusions: The loco-regional presentation in the neck, accompanied by fever, immediately resembles a pharyngeal infection. The fast recovery with or without antimicrobial agents of pharyngeal infections and the absence of resistance in *Streptococcus pyogenes*, must lead us to think about other etiologies, such as the De Quervain's thyroiditis.

**KEY WORDS:** DE QUERVAIN DISEASE  
HYPERTHYROIDISM  
THYROIDITIS, DE QUERVAIN  
THYROIDITIS, SUBACUTE

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Martin L, Foz Sala M. Tiroiditis. En: Farreras Rozman. Medicina Interna 15a.ed. Vol. 2. Madrid : Elsevier, 2004, p.2079-80.
- (2) Sakiyama R. Thyroiditis. En: Conn R, Borer W, Snyder J. Current Diagnosis. 9a.ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1997, p.756-58.
- (3) Lazarus J. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. En: Braverman L, Utiger R. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 7a.ed. Philadelphia : Lippincot-Raven, 1996, p.557-91.
- (4) Fatourechí V, Aniszewski J, Fatourechí G, Atkinson E, Jacobsen S. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incident cohort: Olmsted County, Minnesota, study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(5):2100-5.

- (5) Nishihara E, Ohye H, Amino N, Takata K, Arishima T, Kudo T, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008; 47(8):725-9.
- (6) Park S, Kim E, Kim M, Kim B, Oh K, Hong S, et al. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol* 2006; 7(4):229-34.
- (7) Vural C, Paksoy N, Gok N, Yazal K. Subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: fine needle aspiration cytology and ultrasonographic characteristics of 21 cases [En línea]. *Cyto J* 2015; 12:9. Disponible en: <http://www.cytojournal.com/article.asp?issn=1742-6413;year=2015;volume=12;issue=1;spage=9;epage=9;aulast=Vural> [Consulta 19/08/2015]
- (8) Arao T, Okada Y, Torimoto K, Kurozumi A, Narisawa M, Yamamoto S, et al. Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis. *J UOEH* 2015; 37(2):103-110.
- (9) Yamamoto M, Saito S, Sakurada T, Fukazawa H, Yoshida K, Kaise K, et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1987; 27(3):339-44.
- (10) Benbassat C, Olchovsky D, Tsvetov G. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(8):631-5.



# CENTENARIO DE LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL 1914 – 2014

## Segunda Parte: médicos uruguayos en la Primera Guerra Mundial

Dr. Augusto Soiza Larrosa

Médico

Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina

Instituto Histórico y Geográfico del Uruguay

### RESUMEN

En el año 2014 se cumplió el centenario del comienzo de la Primera Guerra Mundial. Hemos decidido dedicarles dos artículos. En el primero, un desarrollo panorámico de la contienda. En este, recordar a los médicos uruguayos que por diversas razones se vieron o decidieron involucrarse en la campaña bélica. De alguna forma, el esbozo biográfico que hicimos del doctor Eduardo Blanco Acevedo, forma parte también de esta historia.

La **Gran Guerra** se desarrolló principalmente en el continente europeo entre el 28 de julio de 1914 y el 11 de noviembre de 1918, cuando el Imperio Alemán pidió el armisticio.

En la vieja Europa se encontraban en esa época varios médicos uruguayos que buscando especializarse o actualizándose en sus respectivas especialidades vivían en París. Esta ciudad era aún el epicentro de la medicina y allí se desarrollaban cursos y demostraciones que no estaban disponibles en su país de origen. Como asistentes en los hospitales, estos médicos se vieron sorprendidos por el comienzo de la guerra y comprometidos en la asistencia de los heridos que llegaron en número cada vez mayor y sin previo aviso desde el frente. Entre todos ellos sobresale la imponente personalidad de Eduardo Blanco Acevedo.

**PALABRAS CLAVE:** ENFERMERÍA MILITAR

MEDICINA / HISTORIA

MEDICINA MILITAR

PSIQUIATRÍA MILITAR

### LOS MÉDICOS

**Pedro Barcia** (1888-1951), en usufructo de una beca entre 1916 y 1917 asistía al Servicio de Enfermedades Digestivas del *Hôpital Lariboisière*. Trabajaba en el Laboratorio de Rayos X del Profesor Louis Henri Vaquez (París 1860-1936) famoso por sus investigaciones del aparato circulatorio y la introducción de técnicas de diagnóstico como la electrocardiografía y la radiografía de corazón. También concurría al servicio homónimo del *Hôpital Saint Antoine*. Y fue ayudante traductor del médico norteamericano James T. Case (San Antonio,

Texas 1882-1960). James Case, que era cirujano, fue introductor pionero en la radiología norteamericana de los primeros tiempos, entre 1900-1942 aplicada al diagnóstico y tratamiento, que aprendió sobre todo en Francia y Alemania. Con la fuerza expedicionaria de su país estaba en Francia para instalar un servicio de rayos X para el contingente militar norteamericano (1).

**Clivio V. Nario** (1888-1952), luego Profesor de Clínica Quirúrgica, se graduó en 1914 con medalla de oro, y logró la beca de estudios en París.

Como corolario, se le nombró *Agregado Científico* (sic) a la embajada de la República en esa capital, tal como parece haber sido norma al recibir aquella beca. También fue sorprendido por el comienzo de la guerra y sirvió como cirujano adjunto en el *Hôpital Lariboisière* y en el Hospital Auxiliar de la Cruz Roja de Francia. En marzo de 1916 regresó al Uruguay (2).

**Luis Demicheri** (1870-1952) fue un eminente oftalmólogo uruguayo (3, 4). Se instaló en París en 1907, ciudad donde había hecho su especialización en los primeros años de médico (1894) y vivió allí hasta 1919. Entre 1914 y 1916 tuvo consulta como médico voluntario en su especialidad en el *Hôpital Lariboisière* incluyendo a los heridos de guerra. Sus colegas le obsequiaron una plaqueta de bronce como “*Recuerdo de su colaboración durante la guerra 1914-1916. Servicio Oftalmológico del Hôpital Lariboisière, París*”. La Asistencia Pública de París agradeció oficialmente a Demicheri entregándole certificados de su actuación, uno en 1916 y otro en 1921, que luce “*El suscrito, Director de la Administración General de la Asistencia Pública de París, certifico que el Sr. Dr. Demicheri ha prestado durante la guerra su concurso a la Administración de la Asistencia Pública en calidad de Asistente Benévolo adjunto al Servicio del Sr. Dr. Morax, oftalmólogo del Hôpital Lariboisière desde el 15 de octubre de 1914 al 12 de diciembre de 1916, y que él ha cooperado de la manera más útil al tratamiento de los heridos y enfermos asistidos en este Establecimiento. París, 15 de marzo de 1921*”. Recibió por sus servicios la *Gran Cruz de la Legión de Honor* de la República de Francia, que le entregó durante su visita oficial en Montevideo, finalizada la guerra, el General Charles Marie Mangin (1866-1925).

Del lado del Imperio Austro-Húngaro y Alemán, **José Verocay** (1876-1927), nacido en Paysandú aunque con carrera completa en Praga y docente de su Facultad de Medicina, sirvió en el Cuerpo de Sanidad del ejército austríaco, enemigo de Francia, en funciones de jefatura de laboratorio pues era anatómo-patólogo. En el ejército alcanzó el grado de coronel médico (5). El destino quiso que fuera precisamente Blanco Acevedo quien años después, siendo director de nuestro Hospital Militar, designara a José Verocay como jefe del primer laboratorio de anatomía patológica.

Sin duda el más destacado de todos los uruguayos que participaron en la primera guerra mundial fue el doctor **Eduardo Blanco Acevedo** (Montevideo 1884-1971), a quien hemos dedicado un esbozo biográfico en el número anterior de esta revista y al cual nos remitimos para no incurrir en reiteraciones.

Blanco Acevedo tuvo su primer contacto con la medicina y cirugía europea al obtener la beca de estudios, luego de su graduación el 12 de diciembre de 1908, por la brillante escolaridad. Permaneció en esta su primera etapa europea entre 1909 y 1910 “*para ampliación y perfeccionamiento de estudios*”. En París frecuentó el *Asilo de Sainte-Anne* y el *Hôpital Lariboisière*, que fueron la sede de su inicial formación en la especialidad quirúrgica, a la que se había orientado.

Un hecho relevante, poco conocido, fue su labor como asistente en aquellos hospitales del Dr. *Lucien Picqué* (Versailles 1852 – Roma 1917) un cirujano general de los hospitales de París, que fue pionero en la asistencia quirúrgica de los alienados, de la psicocirugía francesa y cirujano jefe de los Asilos del Sena. En 1912, cuando Blanco Acevedo estaba en su segunda estadía, había aparecido su libro “*Psychopathies et Chirurgie. Doctrines et Faits*” y al año siguiente, en el umbral de la guerra “*Des Indications Opératoires chez les Aliénés au point de vue Thérapeutique et Médico-Legal*”, resultado de su comunicación al XXIII Congreso de Médicos Alienistas y Neurólogos de Francia y Países de Lengua Francesa. ¿Habrá concurrido Blanco Acevedo a ese congreso? Lucien Picqué había hecho construir, al fin del siglo XIX un pabellón de cirugía en el psiquiátrico *Hôpital Sainte-Anne*, precisamente uno de los frecuentados por Blanco Acevedo. Posiblemente fue Lucien Picqué el motivador de su formación neuroquirúrgica que luego aplicará con éxito en los heridos de guerra.

Luego de dos años en Europa (1909-1910) regresó al Uruguay y en 1912 retornó a Francia como *Agregado Científico* a la representación diplomática uruguaya en París donde le sorprenderá la guerra el 28 de julio de 1914. Ya hemos relatado en su biografía la decisión de “engancharse” como médico *Asistente Benévolo* en la Sanidad Militar francesa y en la Cruz Roja de Francia al conocerse la Orden de Movilización General del 2 de agosto.

La participación de Eduardo Blanco Acevedo en la Primera Guerra Mundial fue reseñada por él mismo en su obra *“Cinco años de cirugía en Francia durante la guerra”*, que contiene información y documentos fotográficos de enorme interés (6). Entre agosto y setiembre de 1914 hizo un breve pasaje por el *Hôpital Val-de-Grâce*, escuela además para formación de oficiales médicos militares. También por el *Hôpital Lariboisière* (donde ejercían Luis Demicheri y Clivio Nario). Es curioso, pero nada refiere sobre estos colegas, con quienes sin duda se cruzaría más de una vez. Razones de necesidad (se requerían médicos para asistir al creciente número de heridos en las primeras etapas de la guerra) motivaron su traslado al frente de guerra de *Compiègne*, integrando una *Sección Móvil*, motorizada y autónoma con posibilidad de hospitalizar pacientes y hacer cirugía en el campo de batalla. Esta unidad se conoció como el *“Auto-chir”* (*“Ambulancia Quirúrgica Automóvil”*), complementaria de las ambulancias quirúrgicas que estaban a una distancia de 15-25 kilómetros. La unidad contaba con dos cirujanos y veinticinco enfermeros. Perfeccionada, se desplazó en tres vehículos llamados A, B y C. En el A se alojaba el cirujano y el equipo de esterilización; en el B el material de radiología, la sala de operaciones desmontable de 70 m<sup>2</sup>, material quirúrgico y farmacia ; en el C un grupo electrógeno. En 1917 eran 23 unidades, una para cada ejército. Se calcula que con el empleo de tales ambulancias la mortalidad bajó hasta en un 50%, principalmente en el caso de los heridos en el abdomen.

Posteriormente fue enviado a *Senlis*, donde le sorprendió la primera *Batalla del Marne* (5 a 12 de setiembre de 1914). Y desde entonces sólo ejerció en hospitales.



Grand Hotel de Biarritz (postal, 1890)

### Un cirujano uruguayo en la ciudad balnearia de Biarritz

La famosa y distinguida ciudad balnearia de Biarritz fue asiento de varios hospitales de guerra, en los cuales asistió Eduardo Blanco Acevedo.

### El Hospital Militar N°91 bis u “Hospital del Hotel Regina”

En setiembre de 1914, Blanco Acevedo pasó a ser un cirujano de hospital en el sur-oeste de Francia, XVIII Región Militar (Bajos Pirineos), cuyo comando estaba en la antigua y aristocrática ciudad balnearia de Biarritz, donde nuestro compatriota, el estanciero y escritor Carlos Reyles acostumbraba a dilapidar su fortuna veraneando a todo lujo.



Hotel Regina, Biarritz (postal)

Un hotel, *el Hotel Regina*, ocupado por razones de necesidad para hospital militar era hasta la guerra una sucursal balnearia del homónimo de París y administrada por la *Société Parisienne de l'Hotel Regina*. En extenso terreno, con impresionante vista al mar, que había sido una cancha de golf ya abandonada, aquella Sociedad edificó a partir de 1906 un enorme hotel de forma pentagonal con dos cúpulas y un patio enjardinado interior techado en vidrio al cual se abrían sus 610 habitaciones. El hotel se inauguró en la noche vieja de 1908-1909 (7).

Biarritz fue al parecer un activo centro quirúrgico militar de acuerdo a los numerosos hospitales que la historia local ha registrado, en hoteles y villas privadas. La lista es realmente significativa :

\* *Casino Bellevue* (Hospital 87 bis) agosto 1914-20, Servicio de Cirugía, 300 a 350 camas.

\* *Casino Municipal* (Hospital 88 bis) setiembre 1914-15, 150 camas.

\* *Hotel de Inglaterra* (Hospital 89 bis) 1914-16, 225 camas.

\* ***Hotel Regina (Hospital 91 bis) 12 setiembre 1914-1917, 375 camas*** (donde ejerció Blanco Acevedo).

\* *Hotel de Europa* (Hospital 92 bis) 1914-15, 120 camas.

\* *Hotel Continental* (Hospital 92 bis) 1914-15, 130 camas.

\* *Hotel de los Príncipes* (Hospital 93 bis) 1914-15, 90 camas.

\* *Hotel de Bayona* (Hospital 94 bis) 1914-15, 130 camas.

\* ***Grand Hotel de Biarritz (Hospital 95 bis) 1914-1918, Servicio de Gran Cirugía, especializado en tratamiento de gaseados, 120 camas, dirección Dr. Jacques de Poliakoff, colaborador médico Dr. Bandaline*** (también aquí hizo cirugía Blanco Acevedo).

\* *Termas Salinas* (Hospital 96 bis) 1914-15.

\* *Hotel Carlton* (Hospital 97 bis) 1914-15, recibió heridos prisioneros alemanes, 100 camas.

\* *Convento de las Domínicas* (Hospital 99 bis) 1914-19, con enfermeras dominicas.

\* *Villa Herrena* (Hospital 100 bis) 1914.

\* *Hotel Du Palais* (Hospital 101 bis) 1914-15, 100 camas.

\* *Migrón* (Hospital 102 bis) 1914-16, director Dr. Pierre Laborde, 22 camas.

\* *Ambulancia Rusa* (Hospital 103 bis) 1914-16, 25 camas.

\* *Liliteia* (Hospital 104 bis) 1914-16, una propiedad particular de 14000 m<sup>2</sup> mantenido por el banquero norteamericano Kennedy Tod; directores Dres. Loslatot y Bastide, sólo para oficiales, 16 a 20 camas.

\* *Aguilera* (Hospital 105 bis) anexo al Hotel de Inglaterra, 1914-16, para enfermedades infecciosas, 25 a 40 camas.

\* *Hotel Victoria* (Hospital 106 bis) 1914-15, director Dr. Lavergne, 150 camas.

\* *Les Tamaris* (Hospital Auxiliar 61) 1915-16, 25 camas.

\* *Pabellón Henri IV* (Hospital Auxiliar 88) 1914-14, 100 camas.

\* *Hotel Eduardo VII* (hospital anexo al anterior), 1914-19, 36 camas (8).

Al ocuparse como hospital militar el ***Hotel Regina***, con 375 camas, Blanco Acevedo fue su único cirujano y se mantuvo asistiendo en soledad a los heridos que iban arribando hasta que llegó la dotación de nuevos cirujanos militares. En ese inicial y trágico período tuvo que instrumentar todo tipo de cirugía. Fue estimada de tal jerarquía su actividad quirúrgica que en enero de 1915 el Jefe Sanitario de la XVIII región militar le nombró **Cirujano Jefe del Hospital** y bajo su mando y supervisión quedó la gestión de cinco centros asistenciales de la plaza de Biarritz.

El 16 de octubre de 1914 tuvo lugar en Biarritz un hecho sorprendente: la primera transfusión sanguínea de brazo a brazo de la Primera Guerra Mundial. Aunque no se ha identificado con seguridad el hospital donde tuvo lugar esa transfusión directa, está documentado que un soldado bretón convaleciente de una herida en la pierna donó su sangre a un infante del Regimiento 41 que ingresó exanguinado desde el frente. Hubo compatibilidad, pues la transfusión tuvo éxito. A fines de 1914 se reportaron 44 transfusiones en Francia según el mismo procedimiento con resultados exitosos a pesar del desconocimiento de los grupos sanguíneos, que ya habían sido identificados por el austriaco Karl Landsteiner (1900). El médico que realizó el primer procedimiento arteria-vena en Biarritz fue el profesor de medicina de la Facultad de Montpellier Emile Alexis Jeanbrau (Alais, Gard, 1873-Montpellier, 1950), cirujano y urólogo, médico mayor del Hospital de Biarritz. Recién a partir de 1918 se hicieron transfusiones a gran escala, ya utilizando la tipificación de grupo sanguíneo.

#### **El Hospital Militar N° 95 bis u "Hospital de Poliakoff"**

Blanco Acevedo fue también cirujano en otro hospital de la localidad, el Hospital N° 95 bis u "Hospital de Poliakoff" y también identificado como "Hospital del Grand Hotel Biarritz". Este hospital se instaló el 12 de setiembre de 1914 y a él se adjuntó como cirujano voluntario ("benévolo") Eduardo Blanco Acevedo.



Eduardo Blanco Acevedo operando en Biarritz.

En abril de 1915 se le designó su cirujano jefe. El hospital, bastante completo fue instalado y mantenido en el lujoso *Grand Hotel Biarritz* por el médico ruso *Jacques De Poliakoff* a costo de elevada inversión en francos, asistido por otro médico, *Jacques Bandaline*.

Desde el 30 de agosto de 1914, cuando comenzaron a llegar a la estación del ferrocarril de Biarritz 130 heridos diarios, fue superada la asistencia militar y se colmó la capacidad de alojamiento en pensiones familiares y hoteles. Muchos hospitales llamados « benévolos o voluntarios » fueron instalados en Biarritz, como lo muestra la lista citada más arriba.

El *Grand Hotel Biarritz* era de lujo y su suite real había alojado a la realeza europea por muchos años. El 12 de setiembre el médico ruso *Jacques De Poliakoff* con su compatriota (¿doctor?) *Jacques Bandaline* habilitaron a un costo de 300.000 francos un centro de cirugía en el *Gran Hotel* (llamado desde entonces Hospital de Poliakoff u Hospital voluntario 95 bis), manteniéndolo con una erogación de 20 a 30 mil francos mensuales. Fue

un hospital *no militar* donde sirvió como cirujano y luego jefe de cirugía Eduardo Blanco Acevedo. Parece haber sido un hospital para cirugía de urgencia y clasificación para derivación a los otros centros hospitalarios de Biarritz, según el « triage » del cirujano jefe.

Contamos con una crónica del hospital cuando lo visitó *Teresa Petrona Santos Mascaró*, hija del general *Máximo Santos* (1847-1889) expresidente de la República entre 1882 y 1886, y esposa del médico *Isabelino Bosch* (1854-1924). La crónica fue reproducida por Blanco Acevedo en su citado libro sobre recuerdos de la cirugía en la Gran Guerra. Lamentablemente no surge el destino del artículo, de neto estilo periodístico; tampoco su fecha, pero es seguro que la visita se efectuó no antes del primer semestre de 1915. Así comienza el artículo que remitió desde Biarritz Teresita Santos de Bosch al recorrer el hospital en compañía de los médicos Poliakoff y Bandaline, del jefe militar de Biarritz y «*del Médico Cirujano Jefe*», que era no otro que Eduardo Blanco Acevedo:

*“Impresiones de Biarritz. Una visita al hospital De Poliakov”*

« No las llevaré hoy, lectoras mías, ni a contemplar puestas de sol maravillosas, ni a escuchar arrobadas el murmullo incesante de las olas que al romperse porfiadas y furiosas contra las rocas inmovibles las nimban de espumas niveas. Tampoco les describiré el movimiento mareante de los paseos y las ramblas, donde circulan miles de personas y donde se oye hablar todos los idiomas . . . Las llevaré conmigo a una visita conmovedora. Iremos a un hospital ».

Y a continuación describe el aspecto del hospital :

« El local al que conduzco a ustedes era un lujoso hotel, cita de forasteros elegantes, ricos y distinguidos, lugar de placer y de alegría . . . ¡Cuánto tiempo parece que hubiera transcurrido ! Hoy que el sufrimiento no cabe ya en los hospitales, se ha echado mano de estos grandes edificios, cuyos enormes salones se prestan para convertirlos en salas de enfermos cambiando los muebles coquetones por largas filas de blancas camas.... ¡Aún en los muros se lucen ricos tapices y de los techos penden lámparas preciosas !... Y así este hotel fue transformado en un hospital auxiliar, montado con todas las modernas exigencias de la ciencia y de la higiene, merced al gran corazón y a la generosidad del noble doctor J. De Poliakov que lo costea también de su peculio particular.

En el hall nos reciben con la característica gentileza francesa, el médico fundador, el Jefe militar del hospital y Mr. Bandaline conduciendonos amablemente a visitar todas las reparticiones, visita en la que también fuimos acompañados por el Médico Cirujano Jefe Blanco Acevedo.

Salas de diez y quince camas, otras más pequeñas y algunas individuales... saludamos a varios heridos, recientemente operados que nos agradecen con amistosa sonrisa nuestro interés... solícitas enfermeras de las que este hospital tiene veintiocho, entre diplomadas y voluntarias... farmacia bien provista... la sala de operaciones con un poderoso electroimán para localizar las balas y con material preparado para la intervención inmediata de diez a quince operaciones consecutivas... gabinete de radiografía realmente

notable a cargo del benemérito doctor De Poliakov que nos hace admirar una serie interesantísima de fotografías reveladoras de la pericia científica del cirujano operador [Blanco Acevedo]... las salas de curaciones. Concluye nuestra visita pasando por los refectorios perfectamente instalados, y por la sala de recreación donde los convalecientes encuentran toda clase de juegos, libros y revistas. A este hospital se destinan directamente los heridos para ser examinados y operados por el Cirujano Jefe, que dispone que continúen en el mismo hospital o sean destinados a cualesquiera de los otros cinco hospitales auxiliares que también están bajo su competente dirección.

Han habido momentos, ¡terribles momentos ! en que desfilaron **dos y tres mil heridos** cuya observación imponía al Médico Jefe entrar a las seis de la mañana y salir a altas horas de la noche, y ese médico tiene un porcentaje honrosísimo de curaciones, y el día de mi visita los 146 hombres que ví con brazos y piernas atrozmente heridas, trepanados, paralíticos... pero todos en vía de franca convalecencia, me decían emocionados, señalándome al Cirujano Jefe : **<C'est monsieur le docteur qui m'a sauvé, madame !>**

Al despedirme el Jefe militar estrechó mi mano, y me dijo en correcto español : « Señora, cuando regrese a su país visite a la señora madre del doctor Blanco, y en nombre de la Francia felicítela usted por tener un hijo que honra a su familia y a su patria » (9).

En setiembre de 1915, luego de un año de actividad quirúrgica en Biarritz, Blanco Acevedo fue destinado a París. Durante ese período se estima que operó cientos de heridos de todo tipo, ya que el número de internados en el Grand Hotel superó los dos millares. Al abandonar la ciudad balnearia recibió una obra en bronce, una medalla de oro y un álbum recordatorio que le ofreció la ciudad por su desvelo en favor de los soldados de Francia.

### **Cirujano de guerra en París. Los hospitales de la ciudad.**

Eduardo Blanco Acevedo retornó a París destinado por orden superior a los hospitales del Gobierno Militar de la ciudad. Fue cirujano en tres hospitales: *Rothschild*, *Auxiliar N° 52* o *Franco-Uruguayo* y *Cochin*.



Eduardo Blanco Acevedo en Rothschild, con el Jefe Militar (centro) y el médico Bensaude

París era obviamente el gran centro quirúrgico y donde ejercían los profesores. Dos grandes hospitales militares tenían su asiento en la ciudad. El principal, *Val-de-Grâce*, de 2000 camas y a la vez Escuela de Sanidad para oficiales médicos ; y el *Hôpital de Rothschild* inaugurado en mayo de 1914, el primer hospital auxiliar militar que se instaló en París, en la Rue de Picpus y la Rue de Santerre, que no debe ser confundido con el Palacio del barón Rothschild, donde ejerció Blanco Acevedo.

Otros hospitales que sirvieron en la guerra incluyeron el *Hôpital Nécker*, especializado en cirugía urológica ; el *Hôpital del Grand Palais*, el *Hôpital de Saint Louis*, el *Institute Pasteur*, y los hospitales financiados por los países aliados, entre ellos el *Americano* y el *Argentino*. Éste último se debió a la gestión de la comunidad argentina en París, que hacia 1917 y por iniciativa del embajador argentino en Francia, Marcelo Torcuato de Alvear decidió colaborar con un hospital convocando al prestigioso cirujano *Pedro Chutro* (Chascomús,

Argentina 1880 – Buenos Aires, 1937). Con el comienzo de la Primera Guerra Mundial Chutro había pedido licencia a su cargo profesoral de la Universidad de Buenos Aires y se había enlistado en los servicios médicos aliados para hacerse cargo del Hospital Militar Auxiliar del *Lycée Buffon* con 700 camas, 300 de cirugía (conocido también como “Hospital de Chutro”). Chutro declinó la oferta pero les recomendó a *Enrique Finochietto* (Buenos Aires 1881-1948), colega cirujano y amigo. Éste viajó a Europa, y en febrero de 1918 se hizo cargo del servicio de cirugía de 150 camas del *Hospital Argentino* (Auxiliar Nº 108) ubicado en el barrio de Passy, junto al Bois de Boulogne, distrito XVI de París. Lo dirigió hasta un año después de finalizada la guerra, y regresó a la Argentina afectado por una enfermedad contraída en Europa que, conforme a la moral de la época, lo haría permanecer soltero el resto de su vida. En mérito a sus contribuciones, el gobierno francés le otorgó la Legión de honor y otras dos medallas de guerra.



Eduardo Blanco Acevedo en Cochín, a la derecha del Prof. Faure (centro)

### **El Hospital Auxiliar N° 52 u Hospital Franco-Uruguayo**

En octubre de 1915, Eduardo Blanco Acevedo ya estaba en París como cirujano asistente del *Hospital Auxiliar 52* (en el *Palacio Wagram*, cedido por el Príncipe Alexandre Berthier de Wagram) en el N° 15 de la Avenue de l'Alma (desde 1918 Avenue George V), uno de los más hermosos edificios de París, con fondo a la Rue Josephine (hoy Avenue Marceau). El palacio, típico de estilo renacimiento francés había sido construido en 1869, en dos pisos con un techo a la *mansard* cubierto de negras placas de pizarra. En 1891 el palacio fue adquirido por Berthe de Rothschild, princesa de Wagram (1862-1903) por su matrimonio con Alexandre de Berthier (1836-1911), el 3er. príncipe de Wagram. Le agregó en 1893 una importante parcela que pertenecía a la Sociedad del Hipódromo de París y 9 metros del viejo acueducto de París que lo atravesaba lo que permitió formar un jardín. En 1894 se hicieron obras de

ampliación con lo que el palacio tomó su aspecto definitivo. Después de la muerte de la princesa el palacio quedó para su esposo, y luego para su hijo, Alexandre Berthier (n.1883), único propietario que murió en combate en 1918.

Sostenido por suscripción popular de la *Sociedad Francesa de Auxilio a los Heridos* el hospital estaba bajo dirección de Mme. Thomson, esposa del político Gastón Thomson, y administrado por Mr. Alberto Benex. En un principio fue un hospital oftalmológico a cargo del oculista francés Víctor Morax (1866-1935) a quien se debe el aislamiento del bacilo causante de la conjuntivitis crónica (*Moraxella lacunata*, en su honor), antiguo profesor en *Lariboisière* del uruguayo Luis Demicheri. Con el número creciente de heridos que llegaban a París desde el frente de guerra pasó a ser un **hospital de grandes heridos**, esencialmente quirúrgico.

Dispuso de 170 camas, y su cuerpo médico se integró con Fernand Georges Widal (Argelia 1862 –París 1929), Profesor de Clínica Médica de París, como consultante; Jean-Louis Faure (Gironde 1863 - Laurent-des-Combes 1944), cirujano y Profesor de Clínica Ginecológica de París, como jefe médico; Raúl Bensaude (Ponta Delgada, Açores 1866 - París 1938), como consultante médico, Georges Laurent, y Eduardo Blanco Acevedo como cirujano asistente.

El 9 de mayo de 1916 el presidente de la República de Francia Raymond Poincaré le colgó a Blanco Acevedo la *Cruz de la Legión de Honor en el grado de Caballero* (a título militar) en el gran salón de recepción del Palacio Wagram. El periodista Eugenio Garzón Furriol (Entre Ríos, Argentina, pero ciudadano natural uruguayo por ley, 1849-París, 1940) publicó una reseña de la ceremonia en el periódico parisino “*Le Temps*”. El presidente y secretario de la Sociedad de Medicina de Montevideo, Gerardo Arrizabalaga y Domingo Prat le enviaron nota de felicitación por la distinción.

Blanco Acevedo fue designado jefe médico del hospital el 22 de junio de 1916 sustituyendo al Profesor Faure que pasó a consultante quirúrgico.

Entre 1916 y 1917 Blanco Acevedo fue nuevamente movilizado al frente de guerra, sector de Chalons, como cirujano inspector del IV Ejército.

El *Hospital Franco-Uruguayo* se clausuró al finalizar la guerra el 17 de junio de 1919 con una ceremonia donde el Primer Ministro y a la vez Ministro de Guerra de Francia, el médico *George Clemenceau* (Mouilleron-en Pareds 1841 - París 1929) le entregó a Eduardo Blanco Acevedo en nombre del presidente de la República la *Cruz de la Legión de Honor en el grado de Oficial* (a título militar). Estaban presentes altas autoridades del gobierno militar, Cruz Roja, colegas y el Ministro de RREE uruguayo Juan Carlos Blanco Acevedo (1879-1952), hermano de Eduardo. El diploma entregado dice “*a fin de perpetuar en su familia y en medio de sus conciudadanos, el recuerdo de su honorable y valerosa conducta*”. En esa ocasión, requerido por el ministro francés cuál eran sus deseos, le fue autorizado a su pedido, que el hospital 52 “de grandes heridos” se llamara **Franco-Uruguayo** y pudiera enarbolar ambos

pabellones en su fachada. Los dos pabellones, francés y uruguayo le fueron obsequiados a Blanco Acevedo para traerlos a Montevideo.

No disponemos de una estadística hospitalaria pero sí de documentos fotográficos tomados de su obra. Finalizada la guerra y cerrado como hospital, el palacio fue arrendado a la delegación de Polonia que participaba de las negociaciones del Tratado de Versailles y en 1923 fue adquirido para embajada de España.

### **El Hospital Auxiliar N° 303 u Hospital del Palacio Rothschild**

Llamado así por ser la fastuosa mansión cedida a Francia por el barón *Edmond J. de Rothschild* (París 1845-1934), de la rama francesa de esa casa, integró la red hospitalaria militar del Gobierno Militar de París. El barón, hombre singular, de inmensa fortuna y gran filántropo, desde muy joven jugó un papel importante en las obras comunales de Francia. Al estallar la Primera Guerra Mundial convirtió su elegante residencia del *Faubourg Saint Honoré* en un hospital auxiliar cuyo funcionamiento cuidaba con esmero sin dejar de pasar noche sin sentarse al lado de alguno de los heridos. La dirección del Servicio de Sanidad designó a Eduardo Blanco Acevedo como cirujano del hospital en reemplazo del cirujano Petit de Villeón o de La Villeón, que pasó a otro destino. No hay más datos sobre esa actividad.

### **Hospital Cochín**

En 1918, a su retorno del frente, Eduardo Blanco Acevedo estuvo nuevamente en París retomando su cargo de cirujano jefe del *Hospital 52* y a la vez cirujano del *Hospital Cochín*, en el servicio de cirugía abdominal del Profesor de la Facultad de Medicina de París Jean-Louis Faure. Fue colaborador directo de éste tanto en su actividad hospitalaria militar, como en su Servicio de Ginecología de la Asistencia Pública de París en aquel hospital.

Los servicios profesionales que prestó Blanco Acevedo durante la guerra entre 1914 y 1919 merecieron el reconocimiento y distinciones honoríficas por la presidencia de la República de Francia, el ejército francés, y la Cruz Roja de Francia.

A la Legión de Honor ya señalada en sus dos grados, hay que agregar la Medalla de Honor de Oro del Ministerio de la Guerra de Francia en el Hospital 52 del Gobierno Militar de París, como cirujano jefe (1919), y la Medalla de Oro de la Cruz Roja Francesa, conmemorativa de la guerra y auxilio a sus heridos 1914-1918 (1919).

En 1919 retornó al Uruguay cargado de recuerdos, homenajes, medallas y experiencia quirúrgica, siendo recibido por el Decano de la Facultad de Medicina Américo Ricaldoni como un hijo ilustre de esa casa de estudios. Inició entonces una prolongada cuanto brillante actividad asistencial, académica y universitaria que le colocó entre los grandes médicos que ha dado el Uruguay.

Dejó aparte de su memoria sobre la Gran Guerra, algunos aportes a la cirugía basados en su experiencia como cirujano militar (10,11).

También breves semblanzas de alguno de los médicos y personales con los que convivió o conoció en los duros años de guerra en París.

Del cirujano Profesor Jean-Louis Faure cuando visitó el Uruguay: *Paralelamente a sus trabajos de cirugía general el insigne maestro profundiza y determina de una manera genial la técnica de la gran ginecología y en particular de la histerectomía. Sus primeras publicaciones datan de 1896 cuando describe un nuevo procedimiento de histerectomía vaginal, la segmentación transversa del útero y de los ligamentos anchos. En 1897 ejecuta por primera vez y la describe en la Presse Medicale, la histerectomía por sección mediana, la cual en las anexitis bilaterales difíciles presta los más grandes servicios. En 1900 describe la histerectomía subtotal por sección primera del cuello, procedimiento al cual da más tarde el nombre de Decolación Uterina. En 1906 publicó la táctica de la histerectomía. En nombre de la Facultad de Medicina de Montevideo os doy la bienvenida en esta casa y os presento el homenaje de nuestra admiración sincera y de nuestra profunda simpatía* (12).

Raúl Bensaude: *El Dr. Raúl Bensaude, médico de los hospitales de París, autoridad reconocida en medicina*

*interna acaba de morir. Yo que fui su discípulo, y luego su colega y camarada en los hospitales de guerra, que tuve el honor de ser llamado a su hogar como cirujano, que recurrí a él en días inciertos de enfermedad, consagro a este gran médico, ja este gran hombre mi profunda admiración y gratitud!* (13).

El cirujano argentino Pedro Chutro: *"Era un sabio, informado de todos los saberes de la ciencia médica, que él mismo escuadriñaba en todas las fuentes políglotas. Era un gran profesor, con alta dignidad docente y altiva postura magistral. No aduló ni se dejó adular. Era un gran cirujano, sereno en el discernimiento esclarecido, preciso y nítido en la sencillez difícil del arte dominado. Y por encima de todo fue un gran hombre porque su férrea personalidad, como blindada para las miserias de la chatura despreciable, cultivó las virtudes más nobles y puras. Tuve el privilegio de encontrarme ligado a él por una profunda e inquebrantable amistad"* (14).

El escritor y periodista Eugenio Garzón: *"No se recuerda en nuestro medio nadie que antes de él fuera como fue. Y aquellos que luego quisieron imitarlo no lograron ser sino sofisticaciones de una personalidad verdicadamente original. Es que en Eugenio Garzón, su dandismo exterior, correspondía a una filosofía de la vida basada en un firme propósito de mantenerse en la dignidad de ascetismo y valentía. Cuando entra a París, que parecía próximo a caer en manos del enemigo el 2 de setiembre de 1914, adopta el aire desentendido de quien llega tranquilamente a su casa de vuelta de un viaje. Cuando durante esa misma guerra no ocupa los refugios durante los bombardeos aéreos, se excusa diciendo: <no me di cuenta, estaba durmiendo, nadie me avisó>. En realidad había oído como todos, los formidables estampidos, pero en la soledad soberbia en que vivía, seguramente habríase dicho: ¡protegerse! ¿para qué?"* (15).

Francia no olvidó a su cirujano, y siempre tuvo para él las puertas abiertas, desde el Palacio del Eliseo hasta la más modesta sala hospitalaria.

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

## SUMMARY

In 2014 it was commemorated the centenary of the beginning of the First World War. We have decided to dedicate two articles to this subject. In the first, there is a panoramic development of the clash and we remember the Uruguayan doctors who, for different reasons, found themselves or decided to get involved in the warfare. In some way, the biographical summary we wrote about Doctor Eduardo Blanco Acevedo, is also part of this history.

The Great War mainly developed in the European continent between July 28 1914 and November 11 1918, when the German Empire asked for armistice.

In those days, there were many Uruguayan doctors in old Europe who were living in Paris, trying to specialize or update their knowledge in their respective areas. This city was still the heart of medicine, where courses and demonstrations took place, unavailable to them in their country of origin. As assistants in hospitals, these doctors were caught by surprise by the beginning of the war, and became committed to the care of the wounded arriving in an ever increasing number and with no previous notice from the front. Among all of them, the outstanding personality of Eduardo Blanco Acevedo clearly stands out.

**KEY WORDS:** MILITARY NURSING  
MEDICINE / HISTORY  
MILITARY MEDICINE  
MILITARY PSYCHIATRY

## BIBLIOGRAFÍA

(1) Barcia de Kasdorf O. Pedro A. Barcia (1888-1951). En: Gutiérrez Blanco H (ed). Médicos Uruguayos Ejemplares. Montevideo, 1988, p. 166.

(2) De Chiara J. Clivio Nario (1988-1952). En: Gutiérrez Blanco H (ed). Médicos Uruguayos Ejemplares. Montevideo, 1988, p. 135.

(3) Amorín Costábile I. Luis Demicheri (1870-1952). En: Gutiérrez Blanco H (ed). Médicos Uruguayos Ejemplares, tomo III. Montevideo, 2006, p. 89.

(4) Dr. Luis Demicheri (1870-1952). Día Méd Urug 1952; 20(233):201.

(5) De Armas R. José Verocay (1876-1927). Análisis preliminar de su obra. Instituto de Neurología, Facultad de Medicina de Montevideo. Neurohistoria, 2011. Disponible en: <http://www.institutodeneurologia.edu.uy/sitio/documentos/JVEROCAY.pdf> [Consulta 09/11/14].

(6) Blanco Acevedo E. Cinco años de cirugía en Francia durante la guerra (1914-1919). Actuación científica del Dr. Eduardo Blanco Acevedo. Montevideo : Imprenta El Siglo Ilustrado, 1920. 137 p.

(7) Rousseau M, Rousseau F. Biarritz. Les Hôtels. Hotel Regina. Disponible en: <http://www.biarritz.ovh.org/hotels/grandhotel.html> [Consulta 24/10/14].

(8) Hôpitaux Militaires de Biarritz. Etablissements de Biarritz ayant reçus des blessés. Les enfants de Biarritz morts pour la France. Disponible en: <http://mambiarritz.canalblog.com/> [Consulta 24/10/14].

(9) Santos de Bosch T. Impresiones de Biarritz. Una visita al hospital De Poliakoff. En: Blanco Acevedo E. Cinco años de cirugía en Francia durante la guerra (1914-1919). Montevideo : Imprenta El Siglo Ilustrado, 1920, p. 29-32.

(10) Blanco Acevedo E. Evolución del tratamiento de las heridas en Francia durante la guerra. Rev Mil Naval Montevideo 1921; II(9):144-52.

(11) Blanco Acevedo E. Curso de cirugía de guerra. Rev Mil Naval Montevideo 1921; III(19-20):412-416.

(12) Blanco Acevedo E. La obra científica del profesor Jean Louis Faure. En: Al margen del quirófano. Montevideo : Editorial Médico Científica, 1945, p. 103-08.

(13) Blanco Acevedo E. El Dr. Raúl Bensaude. En: Al margen del quirófano. Montevideo:Editorial Médico Científica, 1945, p. 138-39.

(14) Blanco Acevedo E. Pedro Chutro. Un gran hombre. En: Al margen del quirófano. Montevideo : Editorial Médico Científica, 1945, p.144.

(15) Blanco Acevedo E. Eugenio Garzón. En: Al margen del quirófano. Montevideo : Editorial Médico Científica, 1945, p.131-35.

# Normas de Publicación

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

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

### Proceso de admisión

El manuscrito enviado para publicación será examinado en primera instancia por el Editor y Comité Editorial, quien valorará la forma y contenido de la presentación. De ser tenido en cuenta, será sometido a arbitraje, en general por dos expertos designados por el Comité. Recibida la opinión de los expertos, será evaluado nuevamente por el Editor, de donde puede resultar:

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

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

Los editores se reservan la propiedad intelectual, de forma que cuentan con la base legal necesaria, actuando en su propio interés y en el de todos los autores cuyos trabajos figuran en sus

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

### Requisitos de orden general

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

### Información para los autores:

#### ENVIO

El artículo se remitirá en sobre cerrado o por e-mail:  
Revista Salud Militar. D.N.S.FF.AA.  
8 de octubre 3050 C.P. 11600  
Montevideo - Uruguay  
e-mail: revistasaludmilitar@dnsffaa.gub.uy

#### CARTA DE PRESENTACIÓN

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

- título del trabajo y autores;
- ubicación sugerida, dentro de las secciones que comprende la Revista;
- declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito;
- declaración de que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicado anteriormente (en su defecto, deberá ser comunicado en carta al Editor, para su consideración);
- declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, revisión de 1996);
- Nombre, dirección y teléfono, correo electrónico o fax del autor encargado de la correspondencia con la Revista, a los fines de comunicación en la marcha del proceso.

## SECCIONES

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

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

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ARTÍCULOS

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

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

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

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

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

## FORMAS DE PRESENTACIÓN DEL DOCUMENTO

El documento se presentará con el siguiente orden:

### Primera página

*Título del artículo* - debe contener el menor número de palabras posibles que describan adecuadamente el contenido del trabajo. El título puede ser descriptivo o informativo. El título descriptivo reseña el contenido de la investigación sin ofrecer resultados, el título informativo comunica el resultado principal de la investigación.

*Subtítulos si corresponde.*

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

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

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

### Segunda página

#### Resumen

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

Se caracterizará por:

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

#### Palabras clave

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

### Siguientes páginas

#### Texto

Habitualmente consta de las siguientes secciones: Introducción; Objetivos; Revisión de Literatura; Material y Métodos; Resultados; Discusión y Conclusiones.

- **Introducción:** Debe indicar con claridad la finalidad del artículo. Describir los fundamentos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia y sus limitaciones. Resumirá los criterios que han conducido a su realización. Los **Objetivos** deben figurar al final de la Introducción.
- **Revisión de la literatura:** Orientada a actualizar los conocimientos relacionados directa y específicamente con el trabajo en cuestión. Se deben mencionar las fuentes de información utilizadas.
- **Material y métodos:** Describirá claramente los criterios seguidos a la hora de seleccionar el material objeto de este estudio, incluido el grupo control.

Expondrá la metodología utilizada, incluyendo la instrumentación y la sistemática seguida, con detalles suficientes como para que otros grupos puedan reproducir el mismo trabajo. Hará referencia al tipo de análisis estadístico utilizado. No deben utilizarse los nombres de los pacientes. Cuando se haga referencias a productos químicos deben indicarse nombre genérico, la dosificación y la vía de administración. Fabricantes de instrumentos o productos farmacéuticos no deben mencionarse en el texto, cuando esto sea imprescindible se señalará mediante símbolos en el texto y su consecutiva identificación al pie de página.

- **Resultados:** Se presentan en forma clara, concisa, lógica sin ambigüedades, para facilitar la comprensión de los hechos que muestran. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción. Relatan, no interpretan las observaciones efectuadas con el material y método empleado.
- **Discusión:** Analizar y comparar los resultados obtenidos, explicando sus alcances y limitaciones. El autor intentará ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Se destacará aquí el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
- **Conclusiones:** Destacar los aportes del trabajo, los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados obtenidos y ser una respuesta a los objetivos de la investigación.

#### Tablas, Cuadros, Gráficos, Figuras y Fotografías

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

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

Los mismos criterios se tendrán en cuenta para los cuadros, gráficos o figuras (número, título, claridad, sencillez). Se recomienda no incluir más de cinco elementos gráficos en total, en un artículo.

Las figuras deberán estar expresadas con numeración arábiga y con un breve título descriptivo. Las figuras deben ser en Microsoft Word, y no contener vínculos al documento principal o a otros archivos.

Las fotografías serán en color o en blanco y negro de alta

resolución en un formato no mayor a 20 x 25 cm.

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

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

#### Abreviaturas y símbolos:

Utilice únicamente abreviaturas normalizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común.

**Bibliografía:** Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el texto constará siempre la numeración de la cita.

Para citar los diferentes materiales bibliográficos se deben emplear los estilos dados como ejemplos más adelante, los cuales están basados en el formato de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que usa el Index Medicus. Se debe abreviar los títulos de las revistas de conformidad con el estilo publicado en dicho Index, disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

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

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

Existen algunas abreviaciones que son uniformes:

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

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

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

**Artículo estándar:**

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

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

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

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Eduardo F. Mysler, da Silva N, Alecock E, et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(10): 2968-2980.

**Organización como autor:**

IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer). Cadmio y sus compuestos. *IARC Monogr Eval Carcinog Riesgo Hum* 1993; 58:119-237.

**Artículo sin autor:**

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

**Suplemento de un Volumen:**

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

**Suplemento de un Número:**

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

**Parte de un Volumen:**

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

**Parte de un Número:**

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

**Número sin Volumen:**

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

**Sin número ni volumen:**

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

**Paginación en números romanos:**

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

**Indicación del tipo de artículo según corresponda:**

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

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

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

**Libros y otras monografías.**

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

**Autor(es) personal(es):**

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

**Editores, compiladores o directores como autores:**

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

**Organización como autor:**

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

**Capítulo o parte de un libro:**

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

**Capítulo de libro, "en prensa"**

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

**Congresos, Conferencias, Reuniones.**

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

**Artículo presentado a una conferencia**

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

**Patentes:**

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

**Disertación:**

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

**Tesis:**

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

**Material electrónico:**

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

**Artículos en formato electrónico:**

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

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

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072005000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072005000300010&lng=es).

**Monografía en Internet:**

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

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

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

**CD-ROM**

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

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

**Sitio Web o Página principal de inicio de un sitio Web**

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

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

Fisterra.com, Atención Primaria en la Red [sitio Web]. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 3 de enero de 2006; acceso 12 de enero de 2006]. Disponible en: <http://www.fisterra.com>

**Base de datos en Internet**

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]\*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Dirección electrónica.

\* Puede sustituirse por: [Base de datos en línea], [Internet], [Sistema de recuperación en Internet].

**Base de datos abierta (en activo):**

PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

**Base de datos cancelada:**

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [actualizada el 20 de noviembre de 2001; acceso 19 de diciembre de 2005]. Disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome\\_title.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html)

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

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

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

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

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

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

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

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

**Prueba final digital:** Los autores serán responsables de corregir la prueba de la versión final aceptada del texto enviada por e-mail o impresa y las correcciones deben ser enviadas de vuelta al Coordinador Gráfico y Editorial.