

# ARTÍCULO ORIGINAL

## Distribución de los niveles séricos de amilasa en pacientes con leishmaniasis cutánea en tratamiento con antimoniato de meglumina

ÁNGELA JOHANNA RODRÍGUEZ<sup>1</sup>  
EVA LUCÍA MACÍAS<sup>2</sup>

### Resumen

El tratamiento de elección para la leishmaniasis es el antimoniato de meglumina, del cual se han reportado efectos pancreáticos. Se llevó a cabo un estudio con 90 pacientes entre agosto de 2010 y abril de 2011, y se observó la variabilidad de la amilasa al inicio, la mitad y el final del tratamiento con dosis de 20 mg/kg al día. Los promedios fueron: peso, 68±9,1 kg, edad, 24,73±4,45 años, y dosis del medicamento, 28,15±3,97 g. El sitio de lesión más frecuente fue en miembros superiores (44,4%). No hubo asociación significativa entre las variables peso, edad y gramos de medicamento. Se presentó alteración en 49,37% a la mitad de tratamiento y en 6,5% al final. Existen diferencias significativas en la amilasa reportada a mitad de tratamiento respecto a las dos tomas ( $p=0,000$ ). En conclusión, se debe controlar la amilasa sérica, ya que se eleva, especialmente, a mitad de tratamiento.

**Palabras clave:** leishmaniasis cutánea, antimoniato de meglumina, alfa-amilasa.

### Title

Distribution of serum amylase levels in patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumina antimoniate

### Abstract

The treatment of choice for leishmaniasis is meglumine antimoniate, reporting effects at the pancreatic duct. A study with 90 patients between August 2010 and April 2011

- 
- 1 Enfermera especialista en Epidemiología, Universidad de los Llanos, Departamento de Patología, Clínica Meta, Villavicencio, Colombia.
  - 2 Bacterióloga, especialista en Epidemiología, Universidad de los Llanos, Laboratorio Clínico, Hospital Militar de Oriente, Villavicencio, Colombia.

Recibido: 20-07-2011

Revisado: 30-11-2011

Aceptado: 24-01-2012

found amylase changes at the beginning, middle and end of treatment at doses of 20 mg/kg/day. The averages were: weight, 68 kg±9.1, age 24.73±4.45 years, and 28.15±3.97 g of the drug dose. The site of injury was 44,4% in upper limbs. No significant association was found between the variables weight, age and treatment programs. Alteration was present in 49,37% in the middle of treatment and 6,5% at the end. There were significant differences in reported half-amylase treatment on the two doses ( $p=0.000$ ). In conclusion, control must be performed in serum amylase and rising especially in the middle of treatment.

**Key words:** cutaneous leishmaniasis, meglumine antimoniate, alpha-amylase.

## Introducción

La leishmaniasis es una zoonosis que afecta la piel, las mucosas o las vísceras, resultante del parasitismo de los macrófagos por un protozoo flagelado del género *Leishmania*, introducido al organismo por la picadura de un insecto del género *Lutzomyia*. La leishmaniasis cutánea son, generalmente, lesiones ulcerosas de bordes elevados y eritematosos, que se diagnostica mediante frotis directo, biopsia y cultivo[1].

La leishmaniasis es endémica en 88 países, se calculan 12 millones de casos y existen 350 millones de personas en riesgo de contraerla. En Colombia, la leishmaniasis es endémica en casi todo el territorio, excepto en San Andrés Islas, Atlántico y Bogotá. Se estiman 10 millones de personas en riesgo, siendo la transmisión rural, principalmente. Se

presentan las tres formas clínicas de la enfermedad, pero la más frecuente es la cutánea, en 95% de los casos[2].

Los departamentos con mayor tasa por 100.000 habitantes, entre 2000 y 2005, fueron Guaviare (127,4), seguido por Tolima (58,9), y Caquetá (58,7) [3]. El grupo de población más afectado fueron las fuerzas militares: en 2006 se presentaron 9.696 casos, en 2007, 7.405 casos, en 2008, 6.721 casos, y en 2009, 10.386 casos[4], en una población de 201.711 militares.

En la actualidad, el tratamiento de primera elección para la leishmaniasis son los antimoniales pentavalentes, entre los que se incluyen: el estibogluconato de sodio (Pentostan®) y el antimoniato de meglumina (Glucantime®), cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la glucólisis y la oxidación de los ácidos grasos; inducen la disminución de la biosíntesis energética del amastigote.

Entre las reacciones secundarias al tratamiento están: artralgias, mialgias, malestar abdominal, y alteraciones electrocardiográficas tales como la inversión de la onda T, elevación o depresión del segmento ST y prolongación del intervalo QT; ocasionalmente, se presenta anemia, leucopenia o trombocitopenia. Entre las reacciones adversas graves, se encuentran hiperamilasemia, pancreatitis[5], nefrotoxicidad, cardiotoxicidad[6] y hepatotoxicidad[7].

En este estudio se hizo el seguimiento de los niveles séricos de amilasa en pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea y que iniciaron tratamiento con antimonio de meglumina, con el fin de proporcionar una herramienta para orientar la interpretación del funcionamiento del páncreas, para la detección oportuna de los efectos secundarios que se presentan con este tratamiento de elección.

## Metodología

Se hizo un estudio descriptivo no experimental, para determinar la distribución de los niveles séricos de amilasa en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con antimonio de meglumina y que fueron notificados entre agosto de 2010 y abril de 2011, en un hospital de Villavicencio.

**Muestra.** Se seleccionó mediante muestreo por conveniencia según reclutamiento en el momento del diagnóstico. Dicha muestra inicialmente estaba conformada por 112 pacientes de sexo masculino entre 18 y 38 años de edad, provenientes de zonas endémicas, diagnosticados con leishmaniasis cutánea; de estos se excluyeron, según los criterios de selección, 22 pacientes con una potencia superior a 80%.

**Criterios de selección.** Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de leishmaniasis cutánea establecido por frotis

directo o biopsia, que iniciaron por primera vez tratamiento con antimonio de meglumina. Se excluyeron los que presentaron niveles séricos de amilasa elevados al inicio del tratamiento (n=8); aquellos que recibieron con anterioridad antimonio de meglumina (n=8), aquellos en quienes se desconocía el antecedente de tratamiento (n=1), aquellos con registro de un solo reporte de amilasa (n=3), y aquellos sin medición de la amilasa inicial (n=2).

**Diseño metodológico.** Se tomaron tres muestras sanguíneas, aplicando las medidas de bioseguridad[8], con el fin de determinar el nivel sérico de amilasa correspondiente al inicio, la mitad y al final del tratamiento. Se utilizó una prueba enzimática colorimétrica para la determinación cuantitativa *in vitro* de la  $\alpha$ -amilasa en suero en el analizador Roche/Hitachi 917®[9], tomando como valores de referencia de 0 a 100 UI/L, con una sensibilidad analítica de 3 UI/L y una especificidad de 90%.

El tratamiento utilizado fue antimonio de meglumina, a dosis de 20 mg/kg al día (equivalente a 405 mg de antimonio pentavalente) durante 20 días, por vía intramuscular. Se aplicaron ampollas completas sin exceder las 3 ampollas diarias, hasta completar el cálculo total de ampollas[10]. Todo paciente fue valorado por un médico general al inicio y durante el tratamiento después de cada

medición de la amilasa, para evaluar la progresión en la respuesta clínica y la presentación de signos clínicos de acuerdo con la guía de atención nacional de la leishmaniasis.

**Fuente de información.** La información de cada paciente se obtuvo a través de la historia clínica, la ficha epidemiológica de diagnóstico y el formato de administración del medicamento, respetando la privacidad y manteniendo la custodia de los mismos. Los reportes de amilasa se verificaron a través del *software* Datalab y se consignaron en una base de datos, junto con las variables de interés: peso, edad, gramos administrados del medicamento y lugar de la lesión.

**Plan de análisis.** Los reportes de amilasa sérica se procesaron mediante el programa Epi-Info 3.5<sup>TM</sup>, creando grupos previamente de acuerdo con la mediana de las variables comparadas: peso, edad, gramos de tratamiento y sitio de la lesión, y aplicando la medida de asociación de *odds ratio* e intervalos de confianza. Además, se manejó el programa SPSS®, versión 15, utilizando la prueba t de Student para muestras independientes, con una significancia estadística de  $p < 0,05$ . Se hizo la caracterización de los pacientes que reportaron niveles de amilasa alterados en la segunda medición, según los percentiles 25, 50 y 75.

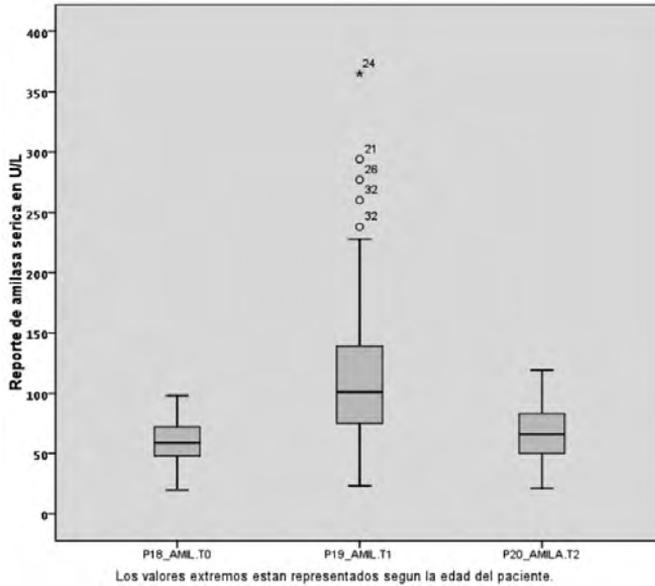
## Resultados

De los 112 pacientes, 90 cumplieron los criterios del estudio. Los promedios de peso fueron de  $68 \pm 9,1$  kg; de edad,  $24,73 \pm 4,45$  años, y de dosis del medicamento,  $28,15 \pm 3,97$  g. El sitio anatómico de mayor presentación de la lesión correspondió a los miembros superiores (44,4%), seguidos por la cabeza, la cara, y el cuello (34,4%).

La distribución de los niveles séricos de amilasa fue, antes de iniciar el tratamiento,  $60,19 \pm 17,138$  U/L (n=90), durante el mismo,  $117,43 \pm 65,594$  U/L (n=79), y al finalizar,  $70,08 \pm 31,124$  U/L (n=77) (figura 1), observándose un aumento de 95,1% de la primera medición a la segunda, con un tiempo promedio de 28 días, y una disminución de 40,3% de la segunda medición a la tercera, con un tiempo promedio de 25 días entre una toma de muestra y la otra, sin tener en cuenta los días reales de la aplicación del medicamento, ya que el promedio fue de 21 días cumpliendo con el protocolo.

Los reportes de amilasa durante el tratamiento no fueron clínicamente significativos (tabla 1).

En la segunda medición de la amilasa sérica, se presentó alteración en el 49,37% (n=39) y, en la última medición, en el 6,5% (n=5). Se clasificaron los reportes según los percentiles 25,



**Figura 1.** Distribución de la amilasa sérica en las tres tomas durante el tratamiento con antimonio de meglumina.

**Tabla 1**  
Comparación de la variabilidad de la amilasa sérica en las tres tomas durante el tratamiento con antimonio de meglumina

Medición de la amilasa	X	DE	IC 95%	F	P
Antes	60,19	17,138	56,65-63,73	53,841	0,000
Durante	117,43	65,594	102,97-31,89	.	.
Después	70,08	31,124	63,13-77,03	35,698	0,000

\* Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes con varianzas desiguales.

50, y 75 de los pacientes que reportaron alteración a mitad de tratamiento, con el fin de caracterizarlos (tabla 2).

Se observó que, en promedio, se cumplía con el esquema de tratamien-

to que corresponde a los 20 días; el 46,15% eran mayores de 25 años de edad, el 48,72%, tenía un peso mayor de 67 kg; según el sitio de lesión, 43,59% correspondió a cabeza, cara y cuello, el 15,38%, a miembros inferio-

res, y solo el 2,6%, a lesión en tronco (n=1). El 38,46% tenía antecedentes de paludismo y el 7,7% tenía antecedentes de dengue (tabla 2). Se hizo cruce de las variables peso, edad y gramos de tratamiento, sin que se observara asociación estadísticamente significativa (tabla 3).

## Discusión

Los antimoniales pentavalentes presentan efectos secundarios sobre hígado, páncreas y riñón, por lo cual se llevan a cabo exámenes de laboratorio previos al inicio del tratamiento, como son: tran-

**Tabla 2**  
Caracterización de los pacientes con reportes de amilasa alterados (mayor de 100 UI/L) a mitad del tratamiento

Intervalos reportes de amilasa alterados (>100 U/L)	Número de pacientes n (%)	n: Promedio de días de tratamiento	n:		>28 g de fármaco	Sitio de lesión		Antecedente de paludismo
			>25 años	>67 kg		Cabeza, cara, cuello	Miembros superiores	
102	124 (25,64)	18	4	3	2	5	5	7
125	137 (23,08)	21	2	4	4	3	5	4
138	187 (25,64)	22	7	7	7	4	3	2
188	365 (25,64)	19	5	5	6	5	2	2
<b>Total</b>	<b>39 (100 %)</b>	<b>20 (51,28 %)</b>	<b>18 (46,15 %)</b>	<b>19 (48,72 %)</b>	<b>19 (48,72 %)</b>	<b>17 (43,59 %)</b>	<b>15 (38,46 %)</b>	<b>15 (38,46 %)</b>

**Tabla 3**  
Asociación de las variables de interés (peso, edad y gramos de medicamento) y el reporte de pacientes con amilasa mayor de 100 UI/L

Variable	Grupo	N: alteración de la amilasa a mitad de tratamiento	X ± DE	OR	IC 95 %
Edad	>25	18	28,72 (3,01)	2,05	0,8607-4,9166
	≤25	21	22,05 (1,74)		
Peso	>67	19	76,00 (6,78)	1,25	0,5420-2,8934
	≤67	20	61,12 (3,98)		
Gramos de medicamento	>28	27	30,48 (3,05)	0,69	0,2708-1,7699
	≤28	12	24,10 (0,47)		

saminasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico, parcial de orina, creatinina, amilasa y lipasa[11]. Según el protocolo adaptado por el hospital[12], se mide únicamente la amilasa como apoyo diagnóstico para pancreatitis aguda.

La importancia de la medición de las enzimas pancreáticas es que estas se elevan en 33 a 75% de los pacientes tratados, observándose manifestaciones clínicas de pancreatitis si el aumento es de cinco[13] o cuatro[14] veces el valor basal. Es necesario realizar seguimiento a los pacientes que presenten niveles superiores a 400 U/L como diagnóstico presuntivo de pancreatitis. En el presente estudio, el 49,4% de los pacientes presentó elevación de la amilasa a mitad del tratamiento, sin que se hubiera observado un cuadro clínico asociado a pancreatitis, ya que el reporte más alto fue de 365 UI/L.

Además, en otro estudio se encontró que no existían diferencias significativas en los niveles de amilasa ( $p=0,07$ ) y lipasa ( $p=0,65$ ), al medir estas enzimas antes y después del tratamiento con antimonio de meglumina, y observándose normalidad de los valores entre la segunda y la cuarta semana después de su finalización[15]. Esto difiere de lo encontrado en nuestro estudio, al comparar los niveles de amilasa al inicio y final el tratamiento ( $p=0,012$ ). En un segundo estudio, se reportó que 25% de los casos presentaba niveles de ami-

lasa normales, sin signos ni síntomas relacionados con pancreatitis, concluyéndose que la pancreatitis aguda o la hiperamilasemia no es una complicación potencial[16], aunque existen algunos estudios que concluyen que el tratamiento con antimonios pentavalentes induce pancreatitis[17-19].

Es importante continuar con la medición de la amilasa sérica en los pacientes que inician tratamiento con antimonio de meglumina, para la detección temprana de pancreatitis aguda, en conjunto con la medición de la lipasa ya que, según la literatura científica, permanece elevada entre 7 y 14 días, y tiene una sensibilidad y especificidad de 95%[20]. Además del uso de la lipasa, se ha empleado la depuración de la amilasa y de la creatinina para mejorar la fiabilidad de la interpretación de la amilasa sérica en caso que se disponga solo de amilasa, aunque esta aumenta después de cirugía, quemaduras y ceptoacidosis[21].

Es necesario hacer una anamnesis completa en busca de factores asociados a la elevación de la amilasa, como la ingestión de alcohol, litiasis biliar, colangiopancreatografía retrógrada, traumatismos, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, parotiditis, hepatitis viral y algunos fármacos, entre otros[22], con el fin de llevar un control estricto del paciente tratado con antimonio de meglumina. Por esta razón, se seleccio-

naron los pacientes cuyas amilasas iniciales se encontraban entre los rangos normales.

En conclusión, se deben controlar los niveles séricos de las enzimas pancreáticas, ya que estas se elevan especialmente a mitad de tratamiento, y hacer seguimiento de los pacientes que presenten hiperamilasemia con cuadro clínico asociado, lo que permite determinar una posible presentación de pancreatitis aguda.

Se propone llevar a cabo estudios en los que se comparen los cambios en los niveles de amilasa, según el número de tratamientos con antimonio de meglumina y la presentación de pancreatitis.

Se presentaron limitaciones en cuanto al suministro del medicamento, lo que llevó a que los tiempos entre la primera toma de la amilasa y el inicio del tratamiento fueran prolongados, a la inasistencia de los pacientes a la toma, lo que redujo la muestra inicial, y a la falta de puntualidad a las tres tomas de amilasa según los días propuestos; lo anterior no afectó los días de tratamiento.

## Bibliografía

1. República de Colombia. Resolución 412 de 2000, *Guía de atención de la leishmaniasis*, Ministerio de Salud, Dirección General de Promoción y Prevención. Consultado: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://rossdg.blogspot.es/img/leishmaniasis.pdf>
2. Grupo de Vigilancia de Salud Pública. Informe ejecutivo semanal, hechos en vigilancia en salud pública, leishmania, semana epidemiológica N° 45, noviembre 4 al 10 de 2001. Fecha de consulta: 25 de mayo de 2011. Disponible en: [http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/bole45\\_2001.htm](http://www.col.ops-oms.org/sivigila/2001/bole45_2001.htm).
3. Travi B, Vélez I, Brutus L. *Lutzomyia evansi*, an alternate vector of *Leishmania chagasi* in a Colombian focus of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990; 84:676-7.
4. Fuerzas Militares de Colombia. Dirección General de Sanidad Militar. Lineamientos para el diagnóstico, tratamiento, vigilancia epidemiológica y farmacovigilancia de la leishmaniasis en las fuerzas militares. Directiva permanente No.143581/CGFM-JEMC-DGSM-GSP-23.1. Bogotá, D.C., 02-JUN-2010. Fecha de consulta: 2 de julio de 2011. Disponible en: [www.sanidadfuerzasmilitares.mil.co/?idcategoria=8399&download=Y](http://www.sanidadfuerzasmilitares.mil.co/?idcategoria=8399&download=Y)
5. Gamboa R. Leishmaniasis cutánea. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2009;66:169-72. Fecha de consulta: 17 de junio de 2011. Disponible en: [www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/588/art10.pdf](http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/588/art10.pdf)
6. Pineda J, Macías J, García J. *Leishmaniasis e infección por el VIH*. 289-301. Fecha de consulta: 17 de junio de 2011. Disponible en: <http://saei.org/hemero/libros/c25.pdf>.
7. Ficha técnica de antimonio de meglumina, Thomson MICROMEDEX. 2002. Fecha de consulta: 21 de junio de 2011. Disponible en: <http://www.drugs.com/mmx/meglumine-antimoniate.html>.
8. Organización Mundial de la Salud. *Manual de bioseguridad en el laboratorio*. Tercera edición. Ginebra: OMS; 2005. p.

11. Fecha de consulta: 28 de junio de 2011. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9243546503\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9243546503_spa.pdf)
9. Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim. Inseto Amilasa. 2009-03, V 4 Español. Sistemas Cobas. Fecha de consulta: 2 de julio de 2011. Disponible en: [http://www.centralizediagnostics.cl/Reactivos/docs/cobas/01\\_reactivos\\_cobas/3183742122.pdf](http://www.centralizediagnostics.cl/Reactivos/docs/cobas/01_reactivos_cobas/3183742122.pdf)
10. Fuerzas Militares de Colombia, Dirección de Sanidad Ejército. Protocolo de manejo integral de leishmaniasis, marzo, 2009. Fecha de consulta: 28 de junio de 2011. Disponible en: [http://sanidadfuerzasmilitares.mil.co/recursos\\_user/disanejc/salud%20operacional/2011/protocolos%20enfermedades%20tropicales/actualizacion%20protocolo/protocolo%20de%20leishmaniasis%202010%20disan.pdf](http://sanidadfuerzasmilitares.mil.co/recursos_user/disanejc/salud%20operacional/2011/protocolos%20enfermedades%20tropicales/actualizacion%20protocolo/protocolo%20de%20leishmaniasis%202010%20disan.pdf).
11. Ministerio de Protección Social, Colombia, 2000. Guía de promoción de la salud y prevención de enfermedades en salud pública, *Guía de atención de la leishmaniasis*. Fecha de consulta: 21 de junio 2011. Disponible en: <http://www.nacer.udea.edu.co/pdf/libros/guiamps/guias21.pdf>
12. Fuerzas Militares de Colombia, Dirección de Sanidad del Ejército. Protocolo de manejo integral de leishmaniasis, marzo, 2009. Fecha de consulta: 28 de junio de 2011. Disponible en: [http://sanidadfuerzasmilitares.mil.co/recursos\\_user/disanejc/salud%20operacional/2011/protocolos%20enfermedades%20tropicales/actualizacion%20protocolo/protocolo%20de%20leishmaniasis%202010%20disan.pdf](http://sanidadfuerzasmilitares.mil.co/recursos_user/disanejc/salud%20operacional/2011/protocolos%20enfermedades%20tropicales/actualizacion%20protocolo/protocolo%20de%20leishmaniasis%202010%20disan.pdf).
13. Ministerio de Protección Social, Colombia, 2010. Guía de atención clínica integral del paciente con leishmaniasis. Fecha de consulta: 21 de junio 2011. Disponible en: <http://www.minproteccion-social.gov.co/Documents/Salud%20P%C3%ABblica/Ola%20invernal/Clinica%20Leishmaniasis.pdf>
14. Bello M, Blasco J, Colmenero M, Díaz I, Rodríguez J, Rucabado L, Ruiz M. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos, Cap. 3.4. *Pancreatitis aguda*. Fecha de consulta: 21 de junio de 2011. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c030407.html>.
15. Mansour N, Alireza F, Seyed E, Mohammad H, Ali K, Alireza K, *et al.* Evaluation of meglumine antimoniate effects on liver, kidney and pancreas function tests in patients with cutaneous leishmaniasis. *Eur J Dermatol.* 2007; 17:513-5. Fecha de consulta: 6 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.john-libbey-eurotext.fr/e-docs/00/04/36/9B/article.phtml>
16. Shahian M, Alborzi A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2010. Disponible en: [www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=869677](http://www.medscimonit.com/fulltxt.php?ICID=869677)
17. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis (review) 2009. The Cochrane Collaboration. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2010. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-2565.ch043>
18. Gasser, R, Magill A, Oster C, Franke E, Grögl M, Berman J. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect*

- Dis.* 1994;18:83-90. Fecha de consulta: 5 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/4457555>.
19. Lambertucci J, Mourão B, De Melo Quiroz E. Acute pancreatitis caused by meglumine antimoniate given for the treatment of visceral leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2004;37:74-5. Fecha de consulta: 10 de diciembre de 2010 Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822004000100022&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822004000100022&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
20. Gutiérrez C, Aguilera G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la pancreatitis aguda grave, unidad de cuidados intensivos. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias.* 2002;1:71-81. Fecha de consulta: 21 de junio de 2011. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol1\\_1\\_02/mie13102.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol1_1_02/mie13102.htm).
21. Bello M, *op. cit.*
22. *Ibíd.*