INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

An RANM AÑO 2024 [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 141 (01)

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:

Real Academia Nacional de Medicina de España

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID
Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19 · Fax: 91 547 03 20
Depósito Legal: M. 5.020.—1958 / I.S.S.N. 0034-0634

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.
Impreso en Europa.
Depósito Legal: M. 5.020.—1958
I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)
© 2024. Anales RANM
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.
Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:
www.analesranm.es
Atención al lector:
infoanales@analesranm.es
Anales RANM.
Calle de Arrieta, 12. 28013
MADRID
Teléfono: +34 91 159 47 34
Fax: 91 547 03 20

Coordinación
Nuria Iglesias Rodríguez
Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación
M. Nieves Gallardo Collado
Montse López Ferres

Producción

Presidente Comité Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Directora Científica

María Castellano Arroyo
Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Editora Jefe

Ana Mª Villegas Martínez
Académica de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Consejo Editorial

Eduardo Díaz-Rubio García
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Manuel Díaz-Rubio García
Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad Complutense de Madrid

Antonio Campos Muñoz
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

José Miguel García Sagredo
Jefe del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal

José Luis Carreras Delgado
Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid

Ana Mª Villegas Martínez
Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid

Francisco José Rubia Vila
Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid

Julián García Sánchez
Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Comité Científico:

Eduardo Díaz-Rubio
Presidente del Instituto España
Presidente de la Real Academia Española de Medicina. Profesor Emérito, Unidad Traslacional de Cáncer Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid. España

Juan Carlos Izpisúa Belmonte
Altos LABS. Fundador y Director del Instituto de Ciencias de San Diego. CA. EEUU Medalla de Honor RANME

Stefan Constantinescu
Fellow of the Romanian and Royal Belgian Academies of Medicine. President FEAM. De Duve Institute, Université catholique de Louvain.

Germán Gamarra Hernández MD, M Sc.
Médico Internista - Nefrólogo - Epidemiólogo Clínico Presidente ALANAM. Colombia

Germán Fajardo Dolci
Presidente Academia Nacional de Medicina de México

Pablo Ros Riera
Vice Chair for Academic Affairs. Professor of Radiology and Pathology. Department of Radiology. Lecturer, Program in Public Health. Stony Brook University, New York. Académico Correspondiente Extranjero de la RANME

Valentín Fuster
Académico de Honor

Editores Asociados

Esteban Dauden Tello
Catedrático de Dermatología de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital de la Princesa. Madrid

Salvador Pedraza
Director Centre Diagnòstic per la Imatge del Hospital Clinic y Profesor Facultat Medicina de la Universitat de Barcelona

Carmen Ayuso MD,PhD
Director of Biomedical Research Institute Fundación Jimenez Diaz (IIS-FJD, UAM). Chief of Clinical Genetics Department University Hospital Fundación Jiménez Díaz & QuironSalud Public Hospitals. Madrid

José Luis Zamorano
Catedrático de Cardiología de la Universidad de Alcalá de Henares. Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Comité Editorial

Pedro Sánchez García · Farmacología
Catedrático de Farmacología. Universidad Autónoma de Madrid

José Antonio Clavero Núñez · Obstetricia
Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid

Joaquín Poch Broto · Otorrinolaringología
Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad Complutense de Madrid

Diego M. Gracia Guillén · Bioética
Catedrático de Historia de la Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Gonzalo Piédrola Angulo · Epidemiología Hospitalaria
Catedrático de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · Endocrinología Experimental
Catedrático de Fisiología y Endocrinología Experimental. Universidad Complutense de Madrid

Emilio Gómez de la Concha · Inmunología Clínica
Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital Clínico de Madrid

Enrique Casado de Frías · Pediatría
Catedrático de Pediatría y Puericultura. Universidad Complutense de Madrid

Francisco José Rubia Vila · Fisiología
Catedrático de Fisiología. Universidad Complutense de Madrid

Manuel Díaz-Rubio García · Medicina Interna
Catedrático Patología y Clínica Médicas. Universidad Complutense de Madrid

Guillermo Suárez Fernández · Ciencias Veterinarias
Catedrático de Microbiología, Virología e Inmunología. Universidad Complutense de Madrid

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · Rehabilitación
Catedrático de Rehabilitación. Universidad Complutense de Madrid

José Luis Carreras Delgado · Medicina Física
Catedrático de Medicina Nuclear. Universidad Complutense de Madrid

Julián García Sánchez · Oftalmología
Catedrático de Oftalmología. Universidad Complutense de Madrid

Enrique Moreno González · Cirugía General
Catedrático de Patología Quirúrgica. Universidad Complutense de Madrid

Francisco González de Posada · Arquitectura e Ingeniería Sanitarias
Catedrático de Física Aplicada. Universidad Politécnica de Madrid

María del Carmen Maroto Vela · Microbiología y Parasitología Médica
Catedrática de Microbiología y Parasitología. Universidad de Granada

Enrique Blázquez Fernández · Biología Molecular
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad Complutense de Madrid

Federico Mayor Zaragoza · Farmacia
Catedrático de Bioquímica. Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". Universidad Autónoma de Madrid

Antonio Campos Muñoz · Histología
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

Carlos Seoane Prado · Ciencias Químicas
Catedrático de Química Orgánica. Universidad Complutense de Madrid

José Ramón de Berrazueta Fernández · Cardiología
Catedrático de Cardiología. Universidad de Cantabria

Eduardo Díaz-Rubio García · Oncología
Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica. HU Clínico San Carlos. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Vicente Calatayud Maldonado · Neurocirugía
Catedrático de Neurocirugía. U. de Zaragoza

José Miguel García Sagredo · Genética Humana
Responsable del Servicio de Genética Médica. Hospital Ramón y Cajal

Alberto Galindo Tixaire · Ciencias Físicas
Catedrático de Física Teórica. Universidad Complutense de Madrid

José Manuel Ribera Casado · Gerontología y Geriatría
Catedrático de Geriatría. Universidad Complutense de Madrid

María Castellano Arroyo · Medicina Legal
Catedrática de Medicina Legal. Universidad de Granada

Gabriel Téllez de Peralta · Cirugía Torácica
Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica. Universidad Autónoma de Madrid

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · Anatomía Patológica
Catedrático de Anatomía Patológica de la Universidad. Autónoma de Barcelona

Ana María Villegas Martínez · Hematología y Hemoterapia
Catedrática de Hematología. Universidad Complutense de Madrid

Luis Martí Bonmatí · Radiología y Radiodiagnóstico
Director del Área Clínica de Imagen Médica. Hospital Universitario La Fe, de Valencia

Javier Sanz Serrulla · Historia de la Medicina
Doctor en Medicina y Cirugía. Doctor en Historia. Doctor en Odontología,

José A. Obeso Inchausti · Neurología
Catedrático de Medicina de la Universidad CEU San Pablo de Madrid.

Arturo Fernández-Cruz Pérez · Medicina Social
Catedrático de Medicina Interna. Universidad Complutense de Madrid

José Antonio Rodríguez Montes · Cirugía General
Catedrático de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid

Pedro Guillén García · Traumatología y Cirugía Ortopédica
Jefe de Servicio de Traumatológía de la Clínica CEMTRO de Madrid

Miguel Sánchez García · Medicina Intensiva
Jefe de Servicio. Medicina Intensiva. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Jorge Alvar Ezquerra · Medicina Preventiva y Social
Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III

Fernando Gilsanz Rodríguez · Anestesiología y Reanimación
Catedrático de Anestesia-Reanimación. Prof. Emérito. Universidad Autónoma. Madrid.

María Trinidad Herrero Ezquerro · Anatomía
Catedrática de Anatomía y Embriologia Humana. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Francisco Javier Burgos Revilla · Urología
Catedrático de Urología. Universidad de Alcalá.

Mónica Marazuela Azpíroz · Endocrinología, Metabolismo y Nutrición
Catedrática de Endocrinología y Nutrición. Universidad Autónoma de Madrid.

Celso Arango López · Psicología Médica
Catedrático de Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid.

Esteban Daudén Tello · Dermatología
Catedrático de Dermatología.Universidad Autónoma de Madrid.

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina de Brasil
Profesor titular Departamento de Oftalmologia de la Universidad Federal de Sao Paulo

Graciela Lago · Presidente Academia de Medicina de Uruguay
Asistente, Profesora Adjunta al Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina Universidad de la República, Uruguay.

Emilio Roessler Bonzi · Presidente Academia de Medicina de Chile

José Halabe Cherem · Presidente Academia Nacional de Medicina de México

Aristides Baltodano Agüero · Presidente Academia Nacional de Medicina de Costa Rica

índice

MITOCONDRIAS Y COMPORTAMIENTO 9
MITOCHONDRIA AND BEHAVIOR
Carmen Sandi

ACCIONES PROTECTORAS Y REPARADORAS TISULARES DEL CBD (CANNABIDIOL) Y EFECTOS INMUNITARIOS 12
PROTECTIVE AND REPARATIVE TISSULAR EFFECTS OF CBD (CANNABIDIOL) AND IMMUNE EFFECTS
Jesús A. F. Tresguerres; Beatriz Linillos-Pradillo; Sergio D. Paredes; Julia Centeno; Estefanía Díaz-Del Cerro; Mónica de la Fuente; Elena Vara; Lisa Rancan

IMPLEMENTACIÓN DE LA PCR DIGITAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. ESTUDIO PILOTO 21
IMPLEMENTATION OF THIRD-GENERATION DIGITAL PCR FOR NON-INVASIVE PRENATAL DIAGNOSIS OF SICKLE CELL DISEASE AND EARLY DETECTION
Sara Ferrer Benito; Miguel Gómez Álvarez; María Josefa Torrejón Martínez; Montserrat López Rubio; Rafael Andrés del Orbe Barreto; Jaime Arbeteta Juanis; María Josefa Muruzabal Siges; Eduardo José Salido Fiérrez; Aránzazu García Mateo; Valle Recasens; Jorge Martínez Nieto; Ana Villegas Martínez; Fernando Ataúlfo González Fernández; Ana Belén Ortega Montero; Laura García Moreno; Soraya Ramiro León; Paloma Ropero Gradilla; Celina Benavente Cuesta; Grupo Español de Eritropatología

ENFERMEDAD HOSPITALARIA POR GRIPE Y SUS COMORBILIDADES EN ESPAÑA (2016-2021) 30
HOSPITAL DISEASE BURDEN DUE TO INFLUENZA AND ITS COMORBIDITIES IN SPAIN (2016-2021)
Argelio Díaz Gil; Ruth Gil-Prieto; Valentín Hernández Barrera; Ángel Gil de Miguel

NUEVOS TIEMPOS, NUEVOS SISTEMAS PARA EL APRENDIZAJE DE LA CIRUGÍA 40
NEW TIMES, NEW SYSTEMS FOR LEARNING SURGER
José Antonio Rodríguez Montes

ANÁLISIS COMPARATIVO DE PROGRAMAS DE FORMACIÓN MÉDICA ESPECIALIZADA EN CIRUGÍA PLÁSTICA: ESPAÑA, COREA DEL SUR Y JAPÓN 45
COMPARATIVE ANALYSIS OF PLASTIC SURGERY TRAINING PROGRAMS: SPAIN, SOUTH KOREA, AND JAPAN
Miriam Vicente-Ruiz; Ángel Henares; Bernardo Hontanilla

CEFALEAS Y NEURALGIAS CRANEOFACIALES DESCRITAS POR AUTORES ESPAÑOLES 51
HEADACHES AND CRANIOFACIAL NEURALGIAS DESCRIBED BY SPANISH AUTHORS
M.ª Luz Cuadrado Pérez

ALCANCE Y DESAFÍOS DE LAS RELACIONES MENTE-CEREBRO EN EL CONTEXTO DEL DIÁLOGO ENTRE LA NEUROCIENCIA Y LA FILOSOFÍA 58
SCOPE AND CHALLENGES OF MIND-BRAIN RELATIONSHIPS IN THE CONTEXT OF THE DIALOGUE BETWEEN NEUROSCIENCE AND PHILOSOPHY
José Manuel Giménez Amaya; José Angel Lombo

APROXIMACIÓN BIOÉTICA A LA DEFINICIÓN DE PERSONA A TRAVÉS DEL DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA GLOBAL. IMPORTANCIA EN EL ÁMBITO DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS 64
BIOETHICAL APPROACH TO THE DEFINITION OF A PERSON THROUGH THE DIAGNOSIS OF WHOLE BRAIN DEATH. RELEVANCE IN THE FIELD OF ORGAN TRANSPLATATION
José María Domínguez Roldán

LIPOMA COLÓNICO COMO CAUSA INFRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL EN ADULTOS A PROPÓSITO DE UN CASO 73
COLONIC LIPOMA AS AN UNCOMMON CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION IN ADULTS: A CASE REPORT
Fatme Díaz Gasaly; Juan Mansilla Espinosa; Nelson Muñoz Pérez; Luis Pino Cisterna

MASTITIS GRANULOMATOSA 77
GRANULOMATOUS MASTITIS
Anca Oprisan; José Manuel Juan Gimeno; Rafael Rubio Micó

PREVENCIÓN EN EL NEONATO DE ENFERMEDADES QUE CURSAN CON DAÑO CEREBRAL IRREVERSIBLE, DERECHO HUMANO 81
PREVENTION OF IRREVERSIBLE BRAIN DAMAGE IN NEWBORNS, A HUMAN RIGHT
Federico Mayor Zaragoza

NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA 87

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de la términología médica, ANALES RANM recomienda consultar el Diccionario de términos médicos de la Real Academia Nacional de Medicina de España

LA OBRA DE REFERENCIA
DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA
EN ESPAÑOL

DICCIONARIO
DE
TÉRMINOS
MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

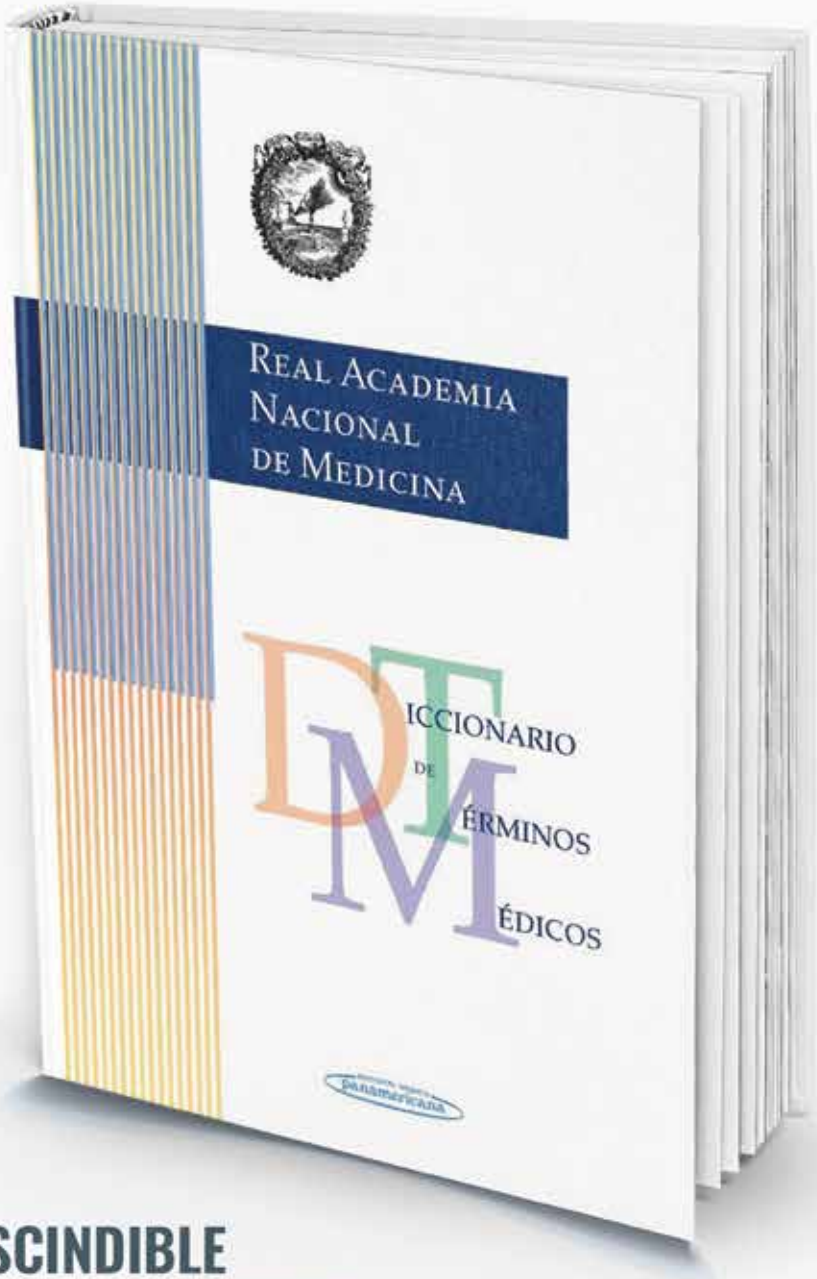
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

27000 OBSERVACIONES
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS
TÉRMINOS EN INGLÉS

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VERSIÓN ELECTRÓNICA



UNA OBRA IMPRESCINDIBLE
PARA TODOS LOS PROFESIONALES
DE LA SALUD

Real Academia Nacional
de Medicina de España

EDITORIAL MÉDICA
panamericana

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.ed01
Enviado: 04.01.24 | Revisado: 10.04.24 | Aceptado: 14.01.24

EDITORIAL

MITOCONDRIAS Y COMPORTAMIENTO

MITOCHONDRIA AND BEHAVIOR

Carmen Sandi[1]
1. *Laboratory of Behavioral Genetics, Brain Mind Institute, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Lausanne, Switzerland*

Las mitocondrias, tradicionalmente reconocidas por su papel esencial en el metabolismo energético de las células, están cobrando un nuevo -y quizás inesperado- protagonismo en el estudio del comportamiento y las enfermedades psiquiátricas. Este interés creciente se fundamenta en descubrimientos que revelan cómo estos organelos intracelulares no solo son vitales para las funciones celulares como la producción de ATP, la homeostasis iónica, el metabolismo de lípidos o las transducciones de señales, sino que sus funciones regulan, a su vez, circuitos neuronales involucrados en los comportamientos sociales, la ansiedad y las respuestas al estrés, entre otras conductas. Esta nueva línea de investigación no solo está redefiniendo nuestra comprensión de las bases neurobiológicas del comportamiento, sino también abriendo caminos para el desarrollo de innovadoras estrategias terapéuticas para el tratamiento de diversas psicopatologías (1,2).

Un grupo de investigaciones que ha sido clave en establecer un papel causal de las mitocondrias en la función cerebral y el comportamiento se enmarcó inicialmente en la investigación de la pregunta neurobiológica de cómo la ansiedad afecta la motivación. Responder a esta pregunta es importante ya que puede ayudar a profundizar nuestro entendimiento de las bases biológicas de la conducta y a esclarecer por qué la ansiedad constituye un factor de riesgo para la depresión, así como la comorbilidad entre ambas. Estos estudios pioneros, llevados a cabo en roedores, abordaron inicialmente la dinámica de la competición social, inspirados en la observación de que individuos —tanto humanos como ratas— con altos niveles de ansiedad suelen asumir roles subordinados en contextos competitivos, una condición vinculada también a una mayor vulnerabilidad a la depresión. Además, estos estudios ampliaron su foco para examinar comportamientos adicionales, como la capacidad de los sujetos para adoptar estrategias activas de afrontamiento ante la adversidad y su tendencia a preferir bebidas apetitosas, lo cual se interpreta como un indicador de la presencia o ausencia de anhedonia. El análisis se centró especialmente en el núcleo accumbens, una región crítica del estriado ventral que contiene neuronas espinosas medianas receptoras de dopamina, que constituyen un 95% de las células del núcleo accumbens y juegan un papel fundamental en la regulación de la motivación (3). Análisis de la morfología neuronal constataron que los animales ansiosos presentan menor complejidad dendrítica en las neuronas espinosas medianas que, como consecuencia, están peor conectadas con los circuitos glutamatérgicos que inervan estas neuronas.

En una fase siguiente, estos estudios demostraron que la propensión de los animales ansiosos tanto a desarrollar subordinación, como a tener una capacidad reducida para esforzarse por salir de situaciones negativas, se debe a alteraciones tanto en la estructura como en las funciones de las mitocondrias de las neuronas espinosas medianas del núcleo accumbens. Las alteraciones estructurales detectadas en estos orgánulos mitocondriales en los individuos ansiosos se pueden describir como una especie de hinchazón, de forma que al microscopio electrónico o confocal se constata que ocupan una parte del citoplasma de las dendritas neuronales considerablemente mayor que en el caso de animales menos ansiosos (Figura 1). A nivel funcional, se vio que las mitocondrias de los animales ansiosos exhiben una reducción de su máxima capacidad respiratoria, así como de la consiguiente producción de ATP, al tiempo que presentan un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (3,4).

Ahondando en la identificación de proteínas específicas, estos trabajos descubrieron que los animales más ansiosos presentan niveles más bajos que los animales menos ansiosos de mitofusina 2 (MFN2) en las neuronas espinosas medianas. La MFN2 es una proteína que desempeña un papel fundamental en los procesos de fusión de las mitocondrias, que son importantes para, por ejemplo, responder a demandas de energía de la célula, así como para el mantenimiento de las interacciones que las mitocondrias establecen con el retículo endoplásmico. También observaron que la deficiencia en MFN2 en los animales ansiosos estaba en la base tanto de la atrofia dendrítica de las neuronas espinosas medianas como del nivel de conectividad de estas neuronas en circuitos cortico-estriatales funcionales, así como de su desventaja competitiva y su reducida capacidad de esforzarse para salir de condiciones adversas (4, 5). Así pues, estos estudios identificaron la variabilidad en la función mitocondrial y, particularmente, de la expresión de MFN2 en el núcleo accumbens, como un mecanismo novedoso para explicar las diferencias individuales observadas en comportamientos relacionados con la ansiedad, así como su comorbilidad con conductas 'depresivas'.

Autor para la correspondencia
Carmen Sandi
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

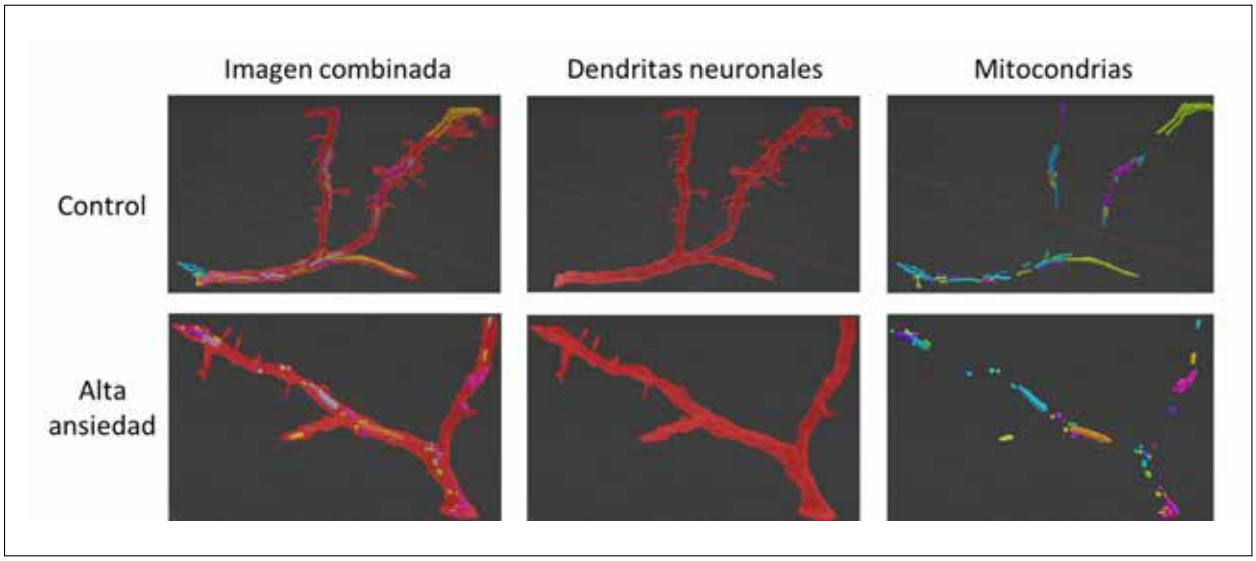


Figura 1. Reconstrucción representativa en 3D de dendritas de las células medianas espinosas del núcleo accumbens en un animal control (primera línea) y en un animal altamente ansioso (segunda línea). Las dendritas (rojo) contienen mitocondrias (diversos colores). Se observa una estructura más globular en las mitocondrias de los animales ansiosos.

Las investigaciones acerca de la relación entre el comportamiento y la función mitocondrial en los seres humanos se enfrentan a desafíos importantes, principalmente debido a la falta de acceso a medidas mitocondriales en el cerebro en vivo. No obstante, los hallazgos iniciales de estudios que utilizan medidas indirectas de la actividad cerebral y el metabolismo coinciden con la investigación en animales, indicando una conexión entre el metabolismo energético cerebral y las conductas de ansiedad y motivación. En efecto, trabajos realizados en seres humanos, utilizando la técnica de espectroscopía de resonancia magnética de protones (^{1}H-MRS), han revelado que los niveles de taurina en el núcleo accumbens están inversamente correlacionados con la ansiedad (6). Estas observaciones se alinean con hallazgos recientes que implican causalmente la disminución de la taurina en el organismo en los procesos de envejecimiento y senescencia celular, respaldando la idea de que la ansiedad y el estrés pueden acelerar estos procesos. Por su parte, también se ha constatado que los niveles de glutamina, y particularmente, un aumento en la relación glutamina/glutamato (7), así como los de glutatión (8) en el núcleo accumbens, están relacionados tanto con la disposición para realizar esfuerzo en tareas físicamente demandantes como con una percepción de que el esfuerzo realizado es menor. La glutamina es el principal precursor para la síntesis de glutamato, y este último, además del neurotransmisor excitatorio principal, es un precursor para la producción de glutatión. Entre las enzimas antioxidantes, el glutatión se destaca como el más importante en el cerebro, y se ha observado que niveles anómalos de este están asociados con trastornos relacionados con el estrés (9).

En conjunto, estos nuevos hallazgos concuerdan con la idea de que el cerebro, con su intensa demanda energética y su vulnerabilidad al estrés oxidativo, es especialmente sensible a la disfunción mitocondrial (10). Por ejemplo, el estrés oxidativo, resultado de un metabolismo disfuncional, se activa en respuesta a los estresores de la vida, incluidos los psicosociales, contribuyendo a las disfunciones neurobiológicas subyacentes a diversos trastornos de salud mental, como la ansiedad y la depresión (9). Por otra parte, esta línea de investigación y sus resultados están propulsando la identificación de estrategias nutricionales dirigidas a la función mitocondrial como intervenciones clave para modular las funciones mitocondriales cerebrales y, consecuentemente, mejorar los problemas cerebrales y comportamentales asociados (2,9).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Picard M., Sandi C. (2021) The social nature of mitochondria: Implications for human health. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 120:595-610.
2. Ülgen D.H., Ruigrok S., Sandi C. (2023) Powering the social brain: Mitochondria in social behaviour. Current Opinion in Neurobiology 79:102675.
3. Hollis F., van der Kooij M.A., Zanoletti O., Lozano L., Cantó C., Sandi C. (2015) Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. Proceedings of the Natio-

nal Academy of Sciences of the USA 112(50): 15486-15491.
4. Gebara E., Zanoletti O., Ghosal S., et al. (2021) Mitofusin-2 in the nucleus accumbens regulates anxiety and depression-like behaviors through mitochondrial and neuronal actions. Biological Psychiatry 89: 1033-1044.
5. Ghosal S., Gebara E., Ramos-Fernández E., et al. (2023) Mitofusin-2 in nucleus accumbens D2-MSNs regulates social dominance and neuronal function. Cell Reports 42(7):112776.
6. Strasser A., Xin L., Gruetter R., Sandi C. (2019) Nucleus accumbens neurochemistry in human anxiety: A 7 T 1H-MRS study. European Neuropsychopharmacology 29:365-375.
7. Strasser A., Luksys G., Xin L., Pessiglione M., Gruetter R., Sandi C. (2020) Glutamine-to-glutamate ratio in the nucleus accumbens predicts effort-based motivated performance in humans. Neuropsychopharmacology 45:2048-2057.
8. Zalachoras I., Ramos-Fernández E., Hollis F., el al. (2022) Glutathione in the nucleus accumbens regulates motivation to exert reward-incentivized effort. Elife 11:e77791.
9. Zalachoras I., Hollis F., Ramos-Fernández E., et al. (2020) Therapeutic potential of glutathione-enhancers in stress-related psychopathologies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 114: 134-155.
10. Picard M., McEwen B.S., Epel E., Sandi C. (2018) An energetic view of stress: Focus on mitochondria. Frontiers in Neuroendocrinology 49:72-85.

Si desea citar nuestro artículo:
Sandi C. Mitocondrias y comportamiento. An RANM. 2024;141(01): 9–11. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.ed01

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev01
Enviado*: 21.11.23 | Revisado: 26.11.23 | Aceptado: 20.12.23
*Fecha de lectura en la RANM

ORIGINAL

ACCIONES PROTECTORAS Y REPARADORAS TISULARES DEL CBD (CANNABIDIOL) Y EFECTOS INMUNITARIOS

PROTECTIVE AND REPARATIVE TISSULAR EFFECTS OF CBD (CANNABIDIOL) AND IMMUNE EFFECTS

Jesús A. F. Tresguerres[1,2]; Beatriz Linillos-Pradillo[3]; Sergio D. Paredes[2]; Julia Centeno[3]; Estefanía Díaz-Del Cerro[4]; Mónica de la Fuente[4]; Elena Vara[3]; Lisa Rancan[3].

1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Endocrinología Experimental*
2. *Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
3. *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
4. *Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal), Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

Palabras clave:
Inflamación;
Estres oxidativo;
Apoptosis;
Cannabidiol;
Envejecimiento;
Higado;
Pulmones;
Músculo sistema inmunitario.

Keywords:
Inflammation;
Oxidative stress;
Apoptosis ;
Cannabidiol;
Aging ;
Liver ;
Lung;
Muscle;
Immune system.

Resumen

Este trabajo pretende profundizar en los mecanismos moleculares involucrados en los daños tisulares secundarios al envejecimiento y el posible efecto protector del cannabidiol (CBD) frente a estas lesiones en músculo, hígado, pulmón y sistema inmunitario. Se administró CBD durante 2,5 meses a la dosis diaria de 10 mg / Kg de peso en la comida preparada especialmente para este fin en ratas macho viejas Long Evans de 15 meses. La mitad de ellas (n = 14) se alimentaron durante 2,5 meses con el CBD y la otra mitad (n=15) con comida standard. Se utilizan además machos jóvenes de 2 meses (n=10) y de 5 meses (n= 8) como controles. Tras el sacrificio se obtiene el tejido muscular, hepático y el pulmonar para investigar por PCR la expresión génica y por Western Blot la cantidad de proteína de los parámetros de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis más comunes. Los antioxidantes se midieron por ELISA. También se estudia en la sangre y en el bazo la función inmunitaria a través de la medida de la actividad Natural killer(NK), de la linfoproliferación y del estado redox de la misma. Se puede observar que el envejecimiento supone un incremento significativo de todos los parámetros de daño tisular en todos los tejidos estudiados con el consiguiente incremento de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis y que la administración crónica de CBD es capaz de disminuir significativamente estos parámetros tanto en músculo, hígado como en pulmón, así como de potenciar la función inmunitaria con lo que podemos deducir que el CBD es un excelente protector frente al daño tisular inducido por el envejecimiento.

Abstract

This paper intents to investigate in depth on the molecular mechanisms involved in the aging dependent tissular damage and the possible protective effect of cannabidiol CBD on these lesions in the muscle, liver, lungs and the immune system. CBD was administered for 10 weeks at the daily dosage of 10 mg/ Kg body weight / day in a special rat chow prepared for that purpose to 15 months old male Long Evans rats. Half of the animals (n=14) were given CBD during 2,5 months whereas the other half (n= 15) were given standard rat chow for the same time. Additional male rats of 2 (n=10) and 5 (n= 8) months of age fed with standard rat chow were used as young controls. Muscle, liver and lung tissues were obtained after sacrifice to investigate the gene expression by PCR and the protein expression by Western blotting of the main oxidative stress, inflammation and apoptosis markers. Antioxidants were measured by ELISA. In the blood and spleen several markers for immune function like NK activity, lymphoproliferation and oxidative situation were also measured. Aging is associated with the increase of markers for tissular damage that involve the enhancement of nearly all oxidative stress, inflammation and apoptosis parameters Chronic administration of CBD reduces significantly all these parameters in muscle, liver and lungs and potentiates the immune system increasing NK activity and lymphoproliferation and reducing also oxidative stress. CBD has demonstrated to be a very good protective substance against age generated tissular damage in muscle, liver and lungs and an immune system enhancer.

Autor para la correspondencia
Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: guerres@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento aparece porque las reacciones metabólicas que ocurren en las mitocondrias de nuestro cuerpo además de generar energía producen radicales libres que son los responsables del deterioro tisular. Precisamente entre los factores que juegan un papel importante en el envejecimiento [1], está la disfunción mitocondrial, que se caracteriza por un incremento del estrés oxidativo con aumento de la inflamación y consiguientemente, aumento también de la apoptosis lo que lleva al deterioro tisular y disminución de la funcionalidad de los órganos. Por todo ello, se acepta que son estos procesos los que contribuyen de manera evidente al deterioro tisular secundario al envejecimiento. Al comienzo de la vida, la producción de radicales libres es muy reducida, pero con los años se va incrementando de forma exponencial a la vez que disminuye la producción de antioxidantes, lo que supone un incremento del estrés oxidativo [2] y de la inflamación [3] que lleva también al aumento de la apoptosis.

El incremento del estrés oxidativo puede resultar tanto de un aumento en la producción de precursores de radicales de oxígeno reactivos, o de las propias especies reactivas del oxígeno (ROS), como de una reducción de los sistemas antioxidantes o de una combinación de todos ellos [4]. Con el avance del envejecimiento, las acciones de las ROS y de otros radicales son mucho más perjudiciales [5] porque los sistemas antioxidantes se ven disminuidos y por tanto existe una mayor probabilidad de que los ROS ejerzan su acción sobre sus moléculas diana que pueden ser proteínas, ácidos nucleicos y lípidos [6]. Con el envejecimiento, los niveles tisulares de antioxidantes que se producen de forma natural como el glutatión (GSH), la enzima superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) se reducen y por lo tanto, el estado antioxidante total está disminuido. Durante el proceso de envejecimiento se va a producir un deterioro progresivo de los diferentes órganos lo que va a conducir a la pérdida de sus funciones fisiológicas.

El proceso de deterioro no es igual en los diferentes individuos ni tampoco en los diferentes órganos y ello ha motivado la búsqueda de las causas de dichas diferencias con la intención de tratar de conseguir un enlentecimiento del proceso [7]. Aunque una parte de esta variabilidad pueda tener un origen genético, la verdad que es un proceso multifactorial en donde juegan un papel los estilos de vida y también otros factores externos [8], lo que ha conducido a la búsqueda de sustancias que puedan reducir las lesiones asociadas al envejecimiento y pudiesen conducir a una terapia antienvejecimiento [9].

Es imposible evitar el envejecimiento de nuestro organismo, pero es posible retardarlo. Muchos estudios han demostrado que un aporte suplementario de antioxidantes reduce la incidencia de ciertas enfermedades y mejora el estado de salud de los ancianos. La terapia con antioxidantes como la melatonina o el resveratrol [10–12] han demostrado ser capaces de reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis en diversos tejidos en animales viejos. También los cannabinoides parece que actúan de manera similar [5,13] incluso protegiendo algunos tejidos de la acción tóxica de sustancias que fomentan estrés oxidativo, inflamación y apoptosis [14].

CBD

El CBD es un cannabinoide presente en el cáñamo indio (*Cannabis indica*) y uno de los ingredientes fundamentales de la marihuana. Al revés de lo que ocurre con el Tetrahidrocannabinol (THC) carece de efectos psicotrópicos y su uso es legal en la mayoría de los países del mundo occidental [15].

Se ha sugerido que este compuesto podría participar activamente en la reducción de los fenómenos oxidativos responsables del envejecimiento impidiendo el efecto negativo de los radicales libres [14,16]. Aunque el CBD se aisló ya en los años 40 del pasado siglo y su estructura molecular se pudo establecer en los años 60, solo muy recientemente se ha incrementado de forma importante el interés en dicha sustancia [17,18]. Su mecanismo de acción no está todavía completamente claro hoy, aunque se conocen muchos receptores a través de los que ejerce su acción.

Los receptores de los cannabinoides propiamente tales según se fueron descubriendo se les fue nominando como CB1 o CB2 y finalmente CB3 [19]. Así como los receptores CB1 están fundamentalmente localizados en el sistema nervioso central (SNC) donde desempeñan acciones en los procesos de memoria, cognición, actividad motora y también están presentes en los nervios periféricos donde contribuyen a la percepción del dolor [20]. Los receptores CB2 están localizados en el sistema inmunitario donde juegan un papel importante en la regulación de las citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, el grado de afinidad del CBD por estos receptores es baja ya que su interacción más importante es con el THC y también con los endocannabinoides.

Por el contrario, la acción ansiolítica, relajante, antidepresiva e inductora de sueño parece que tiene lugar a través de la interacción del CBD sobre receptores de 5HT1(serotonina) [21,22] aumentando la disponibilidad de este neurotransmisor cerebral.

En el caso de los efectos antiálgicos y especialmente del dolor neuropático parece ocurrir a través de su interacción con receptores de potencial transitorio (TRP) de tipo vanilloide, que es el mismo tipo de receptor que utiliza la capsaicina para actuar favorablemente sobre el dolor neuropático [23].

Además de los mecanismos mencionados, el CBD parece actuar también inhibiendo la recaptación de

endocannabinoides como la anandamida y además también como modulador alostérico del receptor de GABA (tipo Valium) [24].

Los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) [25] intervienen en numerosas funciones fisiológicas lo que incluye la modulación del dolor, las respuestas al estrés, el aprendizaje y la memoria y tienen también efectos ansiolíticos, pero además, facilitan la curación acelerada de las heridas [26]. Tienen estructura lipídica como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y comparten sus receptores (CB1 and CB2) y también otros unidos a proteínas G con otros cannabinoides como el THC. Se sintetizan a partir de fosfolípidos de membrana por acción de la acil fosfatidiletanolamina fosfolipasa D (NAPE-PLD) y se metabolizan por la hidrolasa de las amidas de ácidos grasos (en inglés, fatty acid amide hydrolase FAAH) y también por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) [27]. Otros componentes de los cannabinoides, además de los anteriores, son la oleoiletanolamida (OEA) y la palmitoiletanolamida (PEA). Además de los receptores mencionados, los endocannabinoides utilizan también otros como el TRPV1 y el PPARα. Precisamente estos receptores son potenciales dianas terapéuticas para un amplio grupo de enfermedades que incluyen enfermedades degenerativas neurológicas como el Alzheimer o el Parkinson, pero también la depresión, la ansiedad y el dolor crónico [26].

Un elemento muy importante en la regulación de los endocannabinoides es precisamente la FAAH que cataboliza no solo anandamida sino también AEA, OEA, PEA y otros lípidos [28,29]. La FAAH es muy abundante en el hígado, en el cerebro [30,31] y también en las raíces nerviosas de los ganglios dorsales o lo que es igual en aquellas regiones relacionadas con la transmisión del dolor que incluyen la amígdala, el tálamo y la sustancia gris periacueductal [32].

En los últimos 20 años se han desarrollado muchas sustancias inhibidoras de la FAAH para intentar aumentar la acción de los endocannabinoides aunque ninguna ha podido llegar a alcanzar el ámbito de la clínica [33,34] por sus efectos secundarios. Sin embargo, muy recientemente se ha descrito una paciente en el Reino Unido que presentaba una ausencia total de percepción dolorosa desde el nacimiento que resultó carecer de FAAH por lo que sus niveles de endocannabinoides eran muy elevados y eso suponía la incapacidad de percibir ningún tipo de dolor [35].

Todos estos datos proporcionan precisamente la posibilidad de actuación del CBD como elemento protector tisular en base a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios y por ello, se decidió realizar este estudio para comprobar los posibles efectos beneficiosos del CBD tanto en tejidos como en el sistema inmunitario.

La investigación se ha llevado a cabo en ratas Long Evans (Janvier Labs, Le Genest Saint Isle, France) de dos y cinco meses de edad que han servido como jóvenes controles y otras de 15 meses de edad que se han usado como ratas viejas para investigar las alteraciones debidas a la edad y el efecto que sobre dichas alteraciones tiene la administración oral de CBD. Esta se llevó a cabo mediante la adición de CBD (CBD full spectrum Phexia, Madrid, España) durante 10 semanas a la comida de los animales.

Tras el período de tratamiento los animales fueron sacrificados por decapitación con guillotina. Tras el sacrificio se disecaron los órganos de interés, en este caso, sangre, bazo, músculo, hígado y pulmones, se congelaron en nitrógeno líquido y se mantuvieron a -80ºC hasta su análisis.

La realización de los análisis bioquímicos en hígado y pulmón han tenido lugar en los departamentos de Fisiología y de Bioquímica y Biología molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. El estudio de la función inmunitaria y en músculo se ha llevado a cabo en el departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal) de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid.

RESULTADOS Y DISCUSION

Estudio inmunitario

Se obtuvieron durante el sacrificio de los animales tanto jóvenes como viejos a las 10 semanas de tratamiento con CBD muestras de bazo, timo y fracción celular de células blancas de la sangre que fueron procesadas inmediatamente tras someter a las muestras a un proceso de cultivo ex vivo para determinar actividad NK , la linfoproliferación y el estrés oxidativo. Lo mismo se llevó a cabo en los dos grupos de animales jóvenes sin tratamiento [36].

A nivel del sistema inmunitario se ha podido observar una disminución de la actividad NK (asesinas por naturaleza) en las ratas viejas en comparación con los jóvenes controles y una disminución además de la linfoproliferación, tanto la inducida por concavalina A como la inducida por lipopolisacárido (LPS) La administración de CBD produjo efectos muy beneficiosos ya que se ha visto una potenciación significativa ($p<0,001$) de la actividad de las células NK que juegan un papel muy importante en la defensa frente a las células tumorales y una recuperación de las dos respuestas linfoproliferativas ($p<0,05$). Además, se ha podido constatar también un incremento del estrés oxidativo a nivel de las células sanguíneas con aumento de malondialdehído (MDA) ($p<0,001$) y de glutatión oxidado (GSSG) ($p<0,05$) con disminución de glutatión reducido (GSH) ($p<0,05$). El tratamiento con CBD presenta un efecto antioxidante muy potente en el sistema inmunitario, con disminución de MDA ($p<0,05$) y GSSG ($p<0,01$) e incremento del

GSH (p<0,05) lo que lleva en términos prácticos a un incremento de su capacidad de defensa del organismo.

Esto significa que el CBD sería capaz de potenciar el sistema inmunitario en los pacientes que lo reciban mejorando por lo tanto su capacidad de respuesta a infecciones de todo tipo.

Efecto sobre el músculo

En el sacrificio de los animales se obtienen muestras de los músculos digástrico y gastrocnemio que se congelan en el momento en nitrógeno líquido y luego se mantiene a -80ºC hasta su procesamiento.

Puede observarse que los animales viejos presentan un aumento de MDA (p<0,05) muscular tanto absoluto como cuando se establece una relación con los mg de proteína. Este efecto es neutralizado por el tratamiento con CBD con lo que consigue mejorar de forma evidente la capacidad funcional del musculo.

Efecto sobre el hígado

Se comprobó utilizando una tinción con hematoxilina-eosina si el envejecimiento era capaz de generar lesiones evidenciables a nivel del tejido hepático de los animales viejos y no se pudo detectar ninguna alteración significativa, ni tampoco en los animales tratados con CBD. Sin embargo, al analizar la concentración de mieloperoxidasa (MPO) en el parénquima hepático se detectó un aumento significativo en los animales viejos que se reducía significativamente hasta alcanzar los valores de los jóvenes al tratarlos con CBD. Esto supone la constatación en las ratas de 15 meses de edad de que el hígado presenta ya una infiltración de macrófagos y neutrófilos activados como primer paso de las lesiones que aparecerán algo más adelante [36,37]. Se han determinado parámetros relacionados con el estrés oxidativo como son la glutatión peroxidasa (GPx) y la glutatión S transferasa (GST), con la inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), y la interleucina 1 beta (IL-1β) y con la apoptosis como es la proteína X asociada a Bcl-2 (BAX) y el factor inductor de apoptosis (AIF).

Puede verse como los niveles de MDA, marcador de estrés oxidativo, están significativamente incrementados en los animales viejos (p<0,05) y como el tratamiento con CBD los retorna a los valores de las ratas jóvenes.

Puede observarse también que los niveles de interleucina IL-1β, marcador de inflamación, en el hígado se incrementan mucho con el envejecimiento (p<0,001) y como el tratamiento con CBD es capaz de evitar dicho incremento. De la misma forma ocurre con el tumor necrosis factor (TNF-α) que es otro marcador de inflamación, se incrementa mucho con el envejecimiento (p<0,001) y el tratamiento con CBD lo impide.

El factor nuclear kappa B (NF-κB) que es otro marcador muy importante de inflamación experimenta también un incremento significativo con el envejecimiento en todos sus heterodímeros (NFκB-p65, NFκB-p52, NFκB-p50), que sin embargo, se restablecen totalmente al tratar a las ratas con CBD (p<0,001).

Como parámetros relacionados con el estrés oxidativo tenemos también la GST, la GPx y la glutatión reductasa (GR). La primera sufre una reducción marcada con el envejecimiento (p<0,01) que es bloqueada por el tratamiento con CBD. La GPx y la GR disminuyen también significativamente (p<0,01) con la edad y de igual forma el tratamiento con CBD es capaz de evitarlo.

Finalmente, si estudiamos la apoptosis, vemos como los niveles de BAX que es una proteína proapoptótica se incrementan mucho con el envejecimiento y el CBD lo impide de manera muy evidente (p<0,0001).

Otro elemento que juega un papel importante en la apoptosis y también en la inflamación son las caspasas. Así podemos ver como la caspasa 1 (CASP-1) se incrementa con el envejecimiento (p<0,0001) en la rata Long Evans y el tratamiento con CBD la reduce. Puede observarse el aumento significativo del AIF con la edad y como el tratamiento crónico con CBD disminuye los valores hasta el nivel presente en los animales jóvenes (p<0,0001).

Todos los cambios inducidos por el tratamiento con CBD son altamente significativos como puede verse en los valores de p. Los valores pueden verse en la tabla 1.

De todos estos datos puede deducirse que el CBD es capaz de reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis en el hígado. También reduce el estrés oxidativo en el músculo y finalmente estimula al sistema inmunitario que está reducido en su función también con la edad.

Lo mismo que hemos visto antes en cuanto a la expresión de los genes de las distintos productos se ha observado también en la expresión de las proteínas correspondientes, aunque existen diferencias. NFκB aumenta con el envejecimiento (p<0,01) y el tratamiento con CBD lo disminuye (p<0,05). También aumenta AIF (p<0,05) y el tratamiento con CBD lo evita (p<0,01).

De todo lo mencionado hasta ahora se deduce que en el hígado de las ratas macho Long Evans viejas existe un aumento del estrés oxidativo asociado al envejecimiento con incrementos de MDA y de hemo-oxigenasa 1 (HO-1) a la vez que disminuye la actividad de los enzimas antioxidantes GR, GPx, y GST al compararlos con los jóvenes controles. La administración crónica de CBD ha sido capaz de revertir la situación reduciendo los niveles de radicales libres de oxígeno y restaurando lo niveles de actividad enzimática como se había demostrado ya con anterioridad en otros estudios [38], con lo que se consigue una efectiva protección celular [39].

Tabla 1. Representado valor medio ± Desviación estándar de los valores de qRT-PCR, a excepción de MDA expresado en nmol/mg de proteína.

	Hígado	Control	15 m	15 m + CBD
Estrés oxidativo	GST	0,999 ± 0,166	0,277 ± 0,087	1,216 ± 0,120
	GPx	0,757 ± 0,075	0,299 ± 0,101	1,162 ± 0,156
	GR	0,976 ± 0,079	0,267 ± 0,070	1,080 ± 0,164
Lipoperoxidación lipídica	MDA	1,39 ± 0,122	2,206 ± 0,354	1,217 ± 0,107
Inflamación	IL-1β	0,836 ± 0,064	6,148 ± 0,999	1,145 ± 0,211
	TNF-α	0,987 ± 0,229	4,175 ± 0,962	0,902 ± 0,188
	NF-κB	0,805 ± 0,138	5,789 ± 0,974	0,972 ± 0,094
Apoptosis	BAX	1,119 ± 0,190	4,583 ± 0,529	1,118 ± 0,149
	CASP1	0,885 ± 0,135	4,706 ± 0,704	0,973 ± 0,137
	AIF	0,974 ± 0,067	4,812 ± 0,283	1,054 ± 0,090

GR y GPx son enzimas responsables de la reducción y oxidación del GSH. También se protege a las células del daño oxidativo al restaurar los niveles de expresión de GST que se expresa de manera elevada en el hígado [38,40].

El CBD, es capaz de bloquear las reacciones oxidativas de los radicales libres, bien sea quelando éstos directamente o bien metabolizándolos en otras sustancias menos reactivas [39]. Esto ha podido verse anteriormente en modelos experimentales en ratones [14] y también en cultivos celulares in vitro [41]. Concretamente el CBD impide la formación de radicales superóxido. También ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de óxido nítrico (NO) en el hígado tras la administración de un citostático a ratones [42].

El CBD reduce además la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante el bloqueo de la reacción de Fenton mediada por metales [43].

La actividad antioxidante del CBD se inicia mediante la activación del factor Nrf2 (Nrf2 es un factor de transcripcion derivado del eritroide 2 que regula la defensa frente al estres oxidativo) [44] que es responsable de la transcripción de algunos antioxidantes potentes y de genes citoprotectores [6]. También es capaz de aumentar los diversos heterodímeros de la SOD que son responsables de su acción antiinflamatoria [45].

La interacción de los ROS con los ácidos grasos insaturados da lugar a la aparición de hidroperóxidos lipídicos y aldehídos, como el 4-hidroxinonenal (4-HNE), o el MDA [46]. También pueden formarse incluso isoprostanos [47]. Estos procesos activan el factor nuclear Nrf2 y además modifica el funcionamiento de las membranas celulares y potencia a algunos prooxidantes mediados por la vía del NFκB a la vez que inhibe los enzimas antioxidantes (ej, tiorredoxina reductasa y CAT) [48].

Todo ello conduce a la alteración de los procesos metabólicos que conduce a la disfunción celular e incluso a su muerte por apoptosis [49]. Además, el estrés oxidativo favorece la lipoperoxidación y la oxidación de proteínas lo que también contribuye a alterar la función celular a través de su influencia sobre el metabolismo [4,50].

En situaciones de inflamación el CBD es capaz de aumentar la actividad tanto de la GPx como de la GR, lo que conduce a una reducción importante de los marcadores de estrés oxidativo como el MDA [20], mientras que incrementa los valores de GSH.

En el estudio también pudimos constatar el incremento de los marcadores hepáticos de inflamación como NFκB-p65, NFκB-p52, NFκB-p50, IL-1β y TNF-α en el grupo de animales viejos, al compararlos con los jóvenes lo que confirma la presencia con la edad de un aumento de la inflamación además del incremento del ya mencionado estrés oxidativo. El tratamiento con CBD fue también capaz de reducir los niveles de estos parámetros hasta volver a alcanzar los niveles de expresión de las ratas jóvenes.

El CBD ha demostrado además ser capaz de modular al sistema endocannabinoide aumentando los niveles de anandamida, lo que modifica la interacción de los cannabinoides con sus receptores [51]; por lo que la acción antioxidante más importante del CBD ocurre precisamente por su interacción con dichos receptores. De hecho, los receptores activados por peroxisomas alfa (PPAR-α),

Pulmón	Control	15 m	15 m + CBD
GST	0,902 ± 0,125	0,75 ± 0,075	0,908 ± 0,144
GPx	1,115 ± 0,187	1,002 ± 0,162	0,704 ± 0,137
GR	1,160 ± 0,075	0,813 ± 0,086	1,467 ± 0,389
MDA	1,097 ± 0,109	1,631 ± 0,072	1,003 ± 0,050
IL-1β	0,902 ± 0,035	1,486 ± 0,352	0,675 ± 0,090
TNF-α	0,914 ± 0,132	1,334 ± 0,201	0,877 ± 0,110
NF-κB	0,860 ± 0,051	3,671 ± 0,220	0,980 ± 0,200
BAX	1,017 ± 0,063	1,103 ± 0,121	1,171 ± 0,077
CASP1	0,884 ± 0,123	1,011 ± 0,147	0,874 ± 0,114
AIF	0,927 ± 0,040	1,071 ± 0,060	0,849 ± 0,128

estimulan la producción de antioxidantes como la SOD [5]. Además dependiendo de su concentración el CBD, puede activar o inhibir distintos tipos de receptores cannabinoides (CB1 y CB2), o también otros tipos como los (TRP) o los nucleares como los (PPAR).

En el tejido hepático de los animales viejos también se incrementan los marcadores de apoptosis AIF, BAX, and CASP-1 tanto en su expresión génica como en la proteica medida por Western blot y el tratamiento con CBD es capaz de revertir sobre todo la expresión génica significativamente, con lo que se justifica suficientemente la disminución de las lesiones tisulares.

Los niveles del marcador antiapoptótico Bcl-2 no se modifican por el envejecimiento ni tampoco por el tratamiento con CBD como ya se había observado previamente. Por ello es más correcto utilizar la relación entre Bcl-2 y BAX que ésta sí que disminuye siempre durante los procesos apoptóticos [52] como ocurre también en nuestro estudio. El tratamiento con CBD es capaz de restaurar los niveles de dicha relación con lo que disminuye la muerte celular.

En nuestro modelo de rata macho Long Evans de 15 meses no se detecta a nivel histológico básico ninguna alteración tisular probablemente porque estamos todavía en una situación inicial de vejez. Sin embargo, sí se detecta un aumento de la MPO que es sinónimo de infiltración inmunitaria como primer paso para una eventual alteración histológica tanto sea con infiltración de macrófagos como de neutrófilos activados. Este incremento de MPO no aparece en el grupo de animales viejos tratados con CBD con lo que se confirma su efecto beneficioso.

Efectos a nivel del pulmón

A nivel del pulmón se han investigado los mismos parámetros relacionados con la edad que en el hígado y se ha podido evidenciar un aumento del estrés oxidativo por el aumento del MDA ($p<0,01$) que fue revertido de forma eficaz por el tratamiento con CBD. Aunque se vio también una disminución en los niveles de enzimas antioxidantes GST y GPx, sin embargo, no fue significativo. Por el contrario, la expresión génica de NFκB ($p<0,001$), TNF-α ($p<0,05$) y de IL-1β ($p<0,05$) están muy incrementadas en los animales de 15 meses con respecto a los jóvenes; lo que significa que el pulmón está muy inflamado como habíamos visto anteriormente en el pulmón de ratas viejas Wistar [53]. El tratamiento con CBD es capaz de disminuir significativamente dichos valores hasta recuperar los niveles de los jóvenes con lo que disminuyen los niveles de la inflamación. (Ver los valores en la tabla 1).

En cuanto al comportamiento de los marcadores de apoptosis AIF y CASP-1 estos también sufren un aumento significativo con la edad en el tejido pulmonar ($p<0,001$), que asimismo se reduce significativamente por la administración de CBD.

Sin embargo, los resultados de BAX no se modifican con la edad lo que haría pensar que el pulmón está algo menos afectado por el envejecimiento en virtud de su permanente situación prooxidante frente a la que tiene que defenderse, como habíamos observado anteriormente en ratas Wistar [53].

Todos estos datos indican que los pulmones que son órganos especialmente expuestos a la acción oxidante del aire atmosférico y de los elementos polucionantes que lleva en suspensión, presentan

también con el envejecimiento toda una serie de alteraciones oxidativas inflamatorias y apoptóticas ya detectadas anteriormente [54]. El tratamiento con CBD es capaz de neutralizar al menos en parte dichas alteraciones alcanzando de nuevo los valores de los animales jóvenes.

Podemos concluir que el tratamiento crónico con CBD en ratas Long Evans de 15 meses tiene un efecto muy positivo a nivel del músculo, del pulmón y más significativamente en el hígado y en el sistema inmunitario disminuyendo las lesiones tisulares inducidas por el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis asociadas a la edad.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013; 153: 1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
2. Kireev R, Bitoun S, Cuesta S et al. Treatment protects liver of zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis. Eur J Pharmacol. 2013; 701: 185-193. doi:10.1016/j.ejphar.2012.11.038.
3. Kireev RA, Vara E, Viña J, Tresguerres JAF. Melatonin and oestrogen treatments were able to improve neuroinflammation and apoptotic processes in dentate gyrus of old ovariectomized female rats. Age (Dordr). 2014; 36: 9707. doi:10.1007/s11357-014-9707-3.
4. Dalleau S, Baradat M, Guéraud F, Huc L. Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-Hydroxynonenal (HNE) in the balance. Cell Death Differ. 2013; 20: 1615-1630. doi:10.1038/cdd.2013.138.
5. Gallelli CA, Calcagnini S, Romano A et al. Modulation of the oxidative stress and lipid peroxidation by endocannabinoids and their lipid analogues. Antioxidants (Basel). 2018; 7: 93. doi:10.3390/antiox7070093.
6. Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, von Knethen A. Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses. Int J Mol Sci. 2017; 18: 2772. doi:10.3390/ijms18122772.
7. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. Nature. 2018; 56: 45-56. doi:10.1038/s41586-018-0457-8.
8. Steves CJ, Spector TD, Jackson SHD. Ageing, genes, environment and epigenetics: What twin studies tell us now, and in the future. Age Ageing. 2012; 41: 581-586. doi:10.1093/ageing/afs097.
9. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna, F. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities. Nat Rev Mol Cell Biol. 202; 22: 75-95. doi:10.1038/s41580-020-00314-w.
10. Tresguerres JAF, Kireev R, Forman K, Cuesta S, Tresguerres AF, Vara E. Effect of chronic melatonin administration on several physiological parameters from old wistar rats and SAMP8 mice. Curr Aging Sci. 2012; 5: 242-253. doi:10.2174/1874609811205030012.
11. Paredes SD, Rancan L, Kireev R et al. Melatonin counteracts at a transcriptional level the inflammatory and apoptotic response secondary to ischemic brain injury induced by middle cerebral artery blockade in aging rats. Biores Open Access. 2015; 4(1): 407-416. doi:10.1089/biores.2015.0032.
12. Paredes SD, Rancan L, Cruz García M, Vara E, Tresguerres JAF. Resveratrol and aging. En: Joseph M Wu and Tze-chen Hsieh, editors. Resveratrol: State-of-the-art science and health applications. Singapore: World Scientific; 2018; p. 257-273.
13. Oh YT, Lee JY, Lee J, Lee JH, Kim J-E, Ha J, Kang I. Oleamide suppresses lipopolysaccharide-induced expression of iNOS and COX-2 through Inhibition of NF-kappaB activation in BV2 murine microglial cells. Neurosci Lett. 2010; 474: 148-153. doi:10.1016/j.neulet.2010.03.026.
14. Pan H, Mukhopadhyay P, Rajesh M. Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 328: 708-714. doi:10.1124/jpet.108.147181.
15. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Braz J Psychiatry. 2006; 28: 153-157. doi:10.1590/s1516-44462006000200015.
16. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. Antioxidants (Basel). 2019; 9: 21. doi:10.3390/antiox9010021.
17. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S et al. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J Ethnopharmacol. 2018; 227: 300-315. doi:10.1016/j.jep.2018.09.004.
18. Lintzeris N, Driels J, Elias N, Arnold JC, McGregor IS, Allsop DJ. Medicinal cannabis in Australia, 2016: the cannabis as medicine survey (CAMS-16). Med J Aust. 2018; 20: 211-216. doi:10.5694/mja17.01247.
19. Tham M, Yilmaz O, Alaverdashvili M, Kelly MEM, Denovan-Wright EM, Laprairie RB. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. Br J Pharmacol. 2019; 176: 1455-1469. doi:10.1111/bph.14440.
20. Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. Eur J Pharmacol. 2007; 556: 75-83. doi:10.1016/j.ejphar.2006.11.006.

21. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. J Psychopharmacol. 1993; 7: 82-88. doi:10.1177/026988119300700112.
22. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: Role of 5-HT1A Receptors. Neuropharmacology. 2016; 103: 16-26. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.017.
23. Sagredo O, Ramos JA, Decio A, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A2A receptors. Eur J Neurosci. 2007; 26: 843-851. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05717.x.
24. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Transl Psychiatry. 2012; 2: e94. doi:10.1038/tp.2012.15.
25. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The Endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3: 771-784. doi:10.1038/nrd1495.
26. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. Int J Mol Sci. 2021; 22: 9472. doi:10.3390/ijms22179472.
27. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2020; 16: 9-29. doi:10.1038/s41582-019-0284-z.
28. Deutsch DG, Chin SA. Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. Biochem Pharmacol. 1993; 46: 791-796. doi:10.1016/0006-2952(93)90486-g.
29. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. Nature. 1996; 384: 83-87. doi:10.1038/384083a0.
30. Tsou K, Nogueron MI, Muthian S. Fatty Acid Amide Hydrolase is located preferentially in large neurons in the rat central nervous system as revealed by immunohistochemistry. Neurosci Lett. 1998; 254: 137-140. doi:10.1016/s0304-3940(98)00700-9.
31. Egertová M, Cravatt BF, Elphick MR. Comparative analysis of Fatty Acid Amide Hydrolase and Cb(1) Cannabinoid receptor expression in the mouse brain: Evidence of a widespread role for Fatty Acid Amide Hydrolase in regulation of endocannabinoid signaling. Neuroscience. 2003; 11: 481-496. doi:10.1016/s0306-4522(03)00145-3.
32. Lau BK, Drew GM, Mitchell VA, Vaughan CW. Endocannabinoid modulation by FAAH and monoacylglycerol lipase within the analgesic circuitry of the periaqueductal grey. Br J Pharmacol. 2014; 171: 5225-5236. doi:10.1111/bph.12839.
33. Bisogno T, Maccarrone M. Latest advances in the discovery of Fatty Acid Amide Hydrolase inhibitors. Expert Opin Drug Discov. 2013; 8: 509-522. doi:10.1517/17460441.2013.780021.
34. Tripathi RKP. A perspective review on Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) inhibitors as potential therapeutic agents. Eur J Med Chem. 2020; 188: 111953. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111953.
35. Mikaeili H, Habib AM, Yeung CWL et al. Molecular basis of FAAH-OUT-Associated human pain insensitivity. Brain. 2023; 146: 3851-3865. doi:10.1093/brain/awad098.
36. Díaz-Del Cerro, Félix J, Joyera N, Tresguerres JAF, De la Fuente M. El Cannabidiol: Posible estrategia para mejorar la inmunosenescencia y el estrés oxidativo del envejecimiento en ratas macho : 63º Congreso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG), Junio 2023, Pamplona, España.
37. Mazzoli A, Crescenzo R, Cigliano L et al. Early hepatic oxidative stress and mitochondrial changes following western diet in middle aged rats. Nutrients. 2019; 11: 2670. doi:10.3390/nu11112670.
38. Park JH, Ha H. Short-term treatment of Daumone improves hepatic inflammation in aged mice. Korean J Physiol Pharmacol. 2015; 19. 269-274. doi:10.4196/kjpp.2015.19.3.269.
39. Yang W, Burkhardt B, Fischer L et al. Age-dependent changes of the antioxidant system in rat livers are accompanied by altered MAPK activation and a decline in motor signaling. EXCLI J. 2015; 14: 1273-1290. doi:10.17179/excli2015-734.
40. Rancan L, Linillos-Pradillo B, Centeno J, Paredes SD, Vara E, Tresguerres JAF. Protective actions of cannabidiol on aging-related inflammation, oxidative stress and apoptosis alterations in liver and lung of long evans rats. Antioxidants (Basel). 2023; 12: 1837. doi:10.3390/antiox12101837.
41. Salminen LE, Paul RH. Oxidative stress and genetic markers of suboptimal antioxidant defense in the aging brain: a theoretical review. Rev Neurosci. 2014; 25: 805-819. doi:10.1515/revneuro-2014-0046.
42. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S et al. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 293: H610-619. doi:10.1152/ajpheart.00236.2007.
43. Fouad AA, Albuali WH, Al-Mulhim AS, Jresat I. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. Environ Toxicol Pharmacol. 2013; 36: 347-357. doi:10.1016/j.etap.2013.04.018.
44. Hamelink C, Hampson A, Wink DA, Eiden LE, Eskay RL. Comparison of cannabidiol, antioxidants, and diuretics in reversing binge ethanol-induced neurotoxicity. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 314: 780-788. doi:10.1124/jpet.105.085779.

45. Juknat A, Pietr M, Kozela E et al. Microarray and pathway analysis reveal distinct mechanisms underlying cannabinoid-mediated modulation of lps-induced activation of BV-2 microglial cells. PLoS One. 2013; 8: e61462. doi:10.1371/journal.pone.0061462.
46. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátkai S et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 2115-2125. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.033.
47. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014: 360438. doi:10.1155/2014/360438.
48. Milne GL, Yin H, Hardy KD, Davies SS, Roberts LJ. Isoprostane generation and function. Chem Rev. 2011; 111: 5973-5996. doi:10.1021/cr200160h.
49. Łuczaj W, Gęgotek A, Skrzydlewska E. Antioxidants and HNE in redox homeostasis. Free Radic Biol Med. 2017; 111: 87-101. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.033.
50. Środa-Pomianek K, Michalak K, Świątek P, Poła A, Palko-Łabuz A, Wesołowska O. Increased lipid peroxidation, apoptosis and selective cytotoxicity in colon cancer cell line lovo and its doxorubicin-resistant subline lovo/dx in the presence of newly synthesized phenothiazine derivatives. Biomed Pharmacother. 2018; 106: 624-636. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.170.
51. Sottero B, Rossin D, Poli G, Biasi F. Lipid oxidation products in the pathogenesis of inflammation-related gut diseases. Curr Med Chem. 2018; 25: 1311-1326. doi:10.2174/0929867324666170619104105.
52. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. Neurotherapeutics. 2015; 12(4): 699-730. doi:10.1007/s13311-015-0377-3.
53. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. Ann N Y Acad Sci. 2002; 959: 93-107. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb02086.x.
54. Puig Á, Rancan L, Paredes SD et al. Melatonin decreases the expression of inflammation and apoptosis markers in the lung of a senescence-accelerated mice model. Exp Gerontol. 2016; 75: 1-7. doi:10.1016/j.exger.2015.11.021.
55. Acuña-Castroviejo D, Carretero M, Doerrier C et al. Melatonin protects lung mitochondria from aging. Age (Dordr). 2012; 34: 681-692. doi:10.1007/s11357-011-9267-8.

Si desea citar nuestro artículo:
Fernández-Tresguerres Hernández JA, Linillos-Pradillo B, Paredes SD, Centeno J, Díaz-Del Cerro E, De la Fuente M, Vara E, Rancan L. Acciones protectoras y reparadoras tisulares del CBD (cannabidiol) y efectos inmunitarios. An RANM. 2024;141(01): 12–20. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev01

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev02
Enviado: 08.12.23 | Revisado: 14.12.23 | Aceptado: 17.12.23

ORIGINAL

IMPLEMENTACIÓN DE LA PCR DIGITAL PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. ESTUDIO PILOTO

IMPLEMENTATION OF THIRD-GENERATION DIGITAL PCR FOR NON-INVASIVE PRENATAL DIAGNOSIS OF SICKLE CELL DISEASE AND EARLY DETECTION

Sara Ferrer Benito[1,2]; Miguel Gómez Álvarez[1,2]; María Josefa Torrejón Martínez[3]; Montserrat López Rubio[4]; Rafael Andrés del Orbe Barreto[5]; Jaime Arbeteta Juanis[6]; María Josefa Muruzabal Siges[7]; Eduardo José Salido Fiérrez[8]; Aránzazu García Mateo[9]; Valle Recasens[10]; Jorge Martínez Nieto[1,2]; Ana Villegas Martínez[1]; Fernando Ataúlfo González Fernández[1,2]; Ana Belén Ortega Montero[1]; Laura García Moreno[1]; Soraya Ramiro León[11]; Paloma Ropero Gradilla[1,2]; Celina Benavente Cuesta[1,2]; Grupo Español de Eritropatología.

1. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*
2. *Instituto de Investigación Sanitaria HCSC*
3. *Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos*
4. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Príncipe Felipe. Alcalá de Henares (Madrid)*
5. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao*
6. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Guadalajara*
7. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*
8. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*
9. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Segovia*
10. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*
11. *Unidad de Genética. Hospital Universitario de Getafe*

Palabras clave:
Enfermedad células falciforme (ECF); Hemoglobina S (HbS); Diagnóstico prenatal no invasivo (DPNI); PCR digital (dPCR).

Keywords:
Sickle cell disease (SCD); Hemoglobin S (HbS); Non-invasive Prenatal diagnosis (NIPD); Digital PCR (dPCR).

Resumen

La Enfermedad de Células Falciformes (ECF) es una de las afecciones autosómicas recesivas más prevalentes, afectando a más de 600.000 recién nacidos al año a nivel global. En España, en el Registro Español de Hemoglobinopatías (REHem) hay inscritos 1142 casos. A pesar de la mejora de los tratamientos, la profilaxis y las vacunas, sigue siendo una enfermedad crónica y requiere cuidados de por vida. El trasplante alogénico es la única cura, siempre y cuando exista un donante HLA compatible.

La ECF es considerada, en algunas poblaciones una enfermedad rara, originada por la mutación de un solo nucleótido en el codón 6 GAG>GTG (HBB: c.20A>T) del gen β globina, genera la hemoglobina S (HbS), alterando la forma de los glóbulos rojos y obstruyendo la circulación, originando complicaciones graves en múltiples órganos. Las personas heterocigotas (β^S/β^A) tienen el "rasgo falciforme", generalmente asintomático. Los homocigotos (β^S/β^S) presentan una enfermedad sintomática, con infartos crónicos y agudos en órganos y tejidos, episodios de dolor intenso, infartos cerebrales, esplenomegalia, episodios hemolíticos masivos y síndrome torácico agudo, con riesgo de muerte prematura.

El diagnóstico prenatal ofrece a parejas embarazadas información sobre la salud genética del feto, permitiéndoles tomar decisiones informadas. Aunque las técnicas convencionales son invasivas y conllevan riesgos, se ha desarrollado el Diagnóstico Prenatal No Invasivo (DPNI) usando ADN libre fetal circulante (cffDNA) en la sangre materna para determinar el genotipo del feto. Sin embargo, la presencia conjunta de ADN materno y ADN fetal, y la baja concentración de este último, ha supuesto un desafío en los estudios no invasivos.

Presentamos los resultados de un estudio piloto donde se ha establecido el uso de la PCR digital (dPCR) para el DPNI de la ECF, una técnica altamente sensible que permite detectar mutaciones en muestras de baja frecuencia, presentándose como una alternativa segura para el diagnóstico de la ECF.

Abstract

Sickle Cell Disease (SCD) is one of the most prevalent autosomal recessive disease, affecting over 600,000 newborns globally each year. In Spain, the Spanish Registry of Hemoglobinopathies (REHem) has registered 1142 cases. Despite improvements in treatments, prophylaxis, and vaccines, it remains a chronic condition requiring lifelong care. Allogeneic transplantation is the only cure, contingent upon the availability of an HLA-compatible donor.

Autor para la correspondencia
Paloma Ropero
Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos s/n · 28040 Madrid
Tlf.: +34 913 303 321 | E-Mail: paloma.ropero@salud.madrid.org

SCD is considered a rare disease in some population, resulting from a mutation of a single nucleotide in codon 6 GAG>GTG (HBB: c.20A>T) of the β-globin gene, producing hemoglobin S (HbS), altering the shape of red blood cells and obstructing circulation, leading to severe complications in multiple organs. Heterozygous individuals (βS/βA) have the 'sickle cell trait,' typically asymptomatic. Homozygotes experience symptomatic disease, with chronic and acute infarctions in organs and tissues, episodes of intense pain, cerebral infarctions, splenomegaly, massive hemolytic episodes, and acute chest syndrome, causing a risk of premature death increasing the threat of premature mortality.
Prenatal diagnosis provides expecting couples with information about the fetus's genetic health, enabling informed decision-making. Although conventional techniques are invasive and carry risks, Non-Invasive Prenatal Diagnosis (NIPD) has been developed using cell free fetal DNA (cffDNA) in maternal blood to determine the fetus's genotype. However, the co-presence of maternal DNA and cffDNA, along with the low concentration of the latter, has been a challenge in non-invasive studies.
We present the results of a pilot study where the use of digital PCR (dPCR) has been established for NIPD of SCD, a highly sensitive technique allowing the detection of mutations in low-frequency samples, presenting itself as a safe alternative for SCD diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Células Falciformes (ECF) es una afección crónica que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica de intensidad moderada a grave, que suele manifestarse a partir del tercer o cuarto mes de vida. Además, conlleva una vasculopatía que da lugar a fenómenos de vasooclusión, provocando isquemia y daño crónico en varios órganos. Esta patología se ve interrumpida por episodios agudos, y los pacientes presentan una notable susceptibilidad a infecciones debido a la falta de funcionamiento del bazo, así como episodios de hemólisis masiva y el riesgo de síndrome torácico agudo, que puede llevar a la muerte prematura (1).

La ECF es ocasionada por una mutación en un solo nucleótido en el codón 6 (GAG>GTG) del gen β-globina (HBB: c.20A>T) (NM_000518.4). Esta mutación resulta en la producción de la hemoglobina S (HbS), caracterizada por la sustitución de un único aminoácido, donde Glu se convierte en Val en la posición β6(A3) (2). Este cambio permite que la HbS forme polímeros cuando está desoxigenada, lo que distorsiona la morfología de los glóbulos rojos, adoptando una característica forma de hoz que obstruye la circulación microvascular, desencadenando los síntomas clínicos mencionados previamente.

Según los datos epidemiológicos actuales, aproximadamente el 7% de la población mundial porta un gen de hemoglobina anormal, y cada año nacen más de 600,000 niños afectados por esta enfermedad. La gran mayoría de los casos de ECF (más del 83%) se deben a la alta prevalencia del gen de la drepanocitosis en regiones específicas, como Oriente Medio, Asia Meridional, el Mediterráneo y el África subsahariana. Las migraciones de población y los matrimonios mixtos entre diferentes grupos étnicos han introducido la ECF en prácticamente todos los países del mundo, independientemente de si son endémicos de la malaria o no, incluyendo el norte de Europa y otros lugares donde estas condiciones no existían previamente (3).

En España, de acuerdo con los datos del Registro Español de Hemoglobinopatías (REHem), hay inscritos 1.142 casos de ECF, y se ha observado un aumento progresivo de casos de anemia falciforme debido a los flujos migratorios procedentes del Caribe, Sudamérica y África. La detección temprana, el tratamiento profiláctico con penicilina y las vacunas han contribuido a mejorar la calidad de vida y aumentar la esperanza de vida de los pacientes con ECF. Sin embargo, esta sigue siendo una afección debilitante que requiere atención a lo largo de toda la vida, y el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico, siempre que exista un donante compatible HLA (4).

El diagnóstico prenatal de enfermedades brinda a las parejas embarazadas la oportunidad de obtener información precisa y rápida sobre la salud genética de su feto. Esto les permite tomar decisiones fundamentadas, ya sea considerar la interrupción del embarazo en caso de obtener resultados positivos o prepararse tanto emocional como médicamente para la llegada de su hijo cuando el aborto no es una opción. Aunque las técnicas convencionales, como la biopsia corial (CVS) o la amniocentesis, son efectivas, son invasivas y conllevan riesgos para el feto, aunque en menor medida para la madre (5-7).

Para abordar estos desafíos, se ha desarrollado el Diagnóstico Prenatal No Invasivo (DPNI), basado en el uso de ADN libre fetal (cell free fetal DNA - cffDNA) presente en la sangre materna procedente de las células trofoblásticas de la placenta (8-10). El ADN fetal varía en concentración a medida

que avanza el embarazo y en respuesta a factores maternos o fetales. En las últimas dos décadas, se ha avanzado significativamente en la comprensión del ADN libre fetal, ya que su presencia nos permite obtener información genética del feto a partir de sangre materna (11, 12).

A pesar de estos avances, el DPNI se enfrenta a desafíos debido a la coexistencia del ADN materno y del fetal, así como a la baja concentración de ADN libre fetal en la sangre materna, lo que ha dado lugar a falsos negativos y diagnósticos incorrectos en algunos casos. Sin embargo, el DPNI se ha convertido en una parte integral de la práctica clínica y se utiliza para determinar el sexo fetal (13), evaluar el factor RhD (14), realizar el cribado de aneuploidías comunes y diagnosticar mutaciones paternas o de novo (15).

Para enfermedades monogénicas, la aplicación del DPNI ha estado limitada a aquellas con herencia paterna y de novo debido a la mayor complejidad de distinguir los alelos maternos de los fetales. En estos casos, las técnicas de análisis varían según la base genética subyacente, incluyendo técnicas como la PCR Cuantitativa Fluorescente (QF-PCR), PCR en tiempo real (RT-PCR) y Minisecuenciación o SNaPshot (16).

No obstante, para enfermedades en las cuales ambos progenitores poseen la misma mutación, el DPNI no se basa en el principio de presencia/ausencia de la mutación, inútil en este contexto ya que la madre presenta el alelo *wildtype* y mutado y no se puede determinar si la mutación observada es materna o fetal, sino en el estudio de la dosis relativa mutacional (RMD) (12, 16), llevado a cabo mediante PCR digital (dPCR). La dPCR permite una cuantificación absoluta de los alelos wild type y mutado de forma altamente sensible y específica (17). Esta cuantificación permite conocer si existe equilibrio o desequilibrio alélico entre los alelos normal y mutado en la muestra observada, esperando que una mujer sin transfusiones ni embarazada se encuentre en equilibrio alélico, 50:50 entre los alelos *wildtype* y mutado. Esto unido a la presencia de ADN fetal en plasma materno, resulta en que pueda darse un desequilibrio dado por la contribución fetal al ADN total, de forma que si la madre y el feto comparten el mismo genotipo se mantiene el equilibrio alélico; mientras que si el feto es homocigoto habrá un aumento del alelo del que sea homocigoto el feto (18).

Presentamos los resultados preliminares de un estudio piloto en proceso de validación de un método de DPNI para la detección de la ECF mediante dPCR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional con intervención diagnóstica que incluyó a 9 mujeres embarazadas con rasgo falciforme (βA/βS) y mujeres no embarazadas con los tres posibles genotipos: 6 homocigotas *wildtype* (βA/βA), 8 heterocigotas (βA/βS), y 6 homocigotas para la mutación (βS/βS).

Se excluyeron aquellas mujeres que recientemente hubieran recibido transfusiones sanguíneas, trasplantes alogénicos, terapias inmunológicas o de células madre debido a posibles interferencias por ADN exógeno y gestaciones múltiples.

Las muestras fueron reclutadas en varios hospitales de Madrid, Clínico San Carlos, Universitario de Getafe, Universitario Príncipe de Asturias y en los hospitales Universitario de Cruces (Bilbao), Universitario de Guadalajara, Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), General de Segovia y Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

Las muestras fueron procesadas y caracterizadas molecularmente en el laboratorio de Eritropatología del servicio de Hematología del Hospital Clínico San Carlos. Se realizó un estudio hematimétrico convencional y un recuento de reticulocitos utilizando un contador automático de células (UniCel DxH 800, Coulter Cellular Analysis System, Beckman Coulter). La identificación y cuantificación de la HbS y las distintas fracciones de hemoglobina se llevaron a cabo mediante HPLC de intercambio iónico (Variant II, BioRad) y electroforesis capilar (Minicap Flex Piercing, Sebia).

Para el análisis molecular, se extrajo el ADN de sangre periférica mediante extracción automática de los leucocitos (EZ1, Qiagen) y se caracterizó empleando el kit comercial β-Globin StripAssay® MED (ViennLab). La obtención del ADN libre circulante se realizó recolectando sangre periférica entre la semana 10 y 20 de gestación en tubos K3EDTA Cell-free DNA BCT (Streck). Posteriormente, se extrajo el ADN libre circulante utilizando el kit comercial QIAamp Circulating Nucleic Acid kit (Qiagen).

La caracterización molecular del ADN libre circulante se llevó a cabo mediante dPCR [QuantStudio 3D Digital PCR System (Thermo Fisher)] con sondas TaqMan específicas para el alelo mutado (FAM) y el alelo *wildtype* (VIC) (Tabla 1). Esto permitió una cuantificación absoluta de ambos alelos mediante el software QuantStudio 3D AnalysisSuite Cloud Software (ThermoFisher) y determinar el RMD de la mutación (HBB: c.20A>T) mediante la siguiente fórmula:

RMD = [Nº eventos positivos marcados con FAM (mutado)]/(Nº de eventos positivos totales VIC +FAM).

Los valores de RMD obtenidos se tradujeron en valores de z-score utilizando una fórmula (19) basada en una población de referencia de mujeres heterocigotas no embarazadas, estableciendo rangos de equilibrio/desequilibrio para asociar al feto un genotipo determinado.

z-score = (x - μ) / σ

donde:
χ = RMD obtenido
μ = media de la población de referencia
σ = desviación estándar de la población de referencia

RESULTADOS

Análisis de RMD utilizando PCR digital

Se implementó la técnica de dPCR para determinar la RMD de alelos mutados en diferentes grupos de estudio. Los valores de RMD obtenidos demostraron una clara diferenciación entre las mujeres no embarazadas con distintos genotipos para la mutación HBB: c.20A>T. Aquellas que presentaban un genotipo homocigoto para la mutación, los valores de RMD se aproximaron a 1, con una media de 0.96, mientras que en las que el genotipo era *wildtype*, los valores de RMD estuvieron cercanos a 0, con una media de 0,02. Por último, en las heterocigotas se mantuvo el equilibrio alélico, y se observaron valores de RMD que oscilaron entre 0,442 y 0,493, con una media de 0,478 (Figura 1) (Tabla2).

Tabla 1. Secuencia de primers y sondas utilizadas en la PCR digital.

Primer directo	CCCCACAGGGCAGTAACG
Primer reverso	AGCAACCTCAAACAGACACCAT
Assay VIC	CTGACTCCTG**A**GGAGAA
Assay FAM	CTGACTCCTG**T**GGAGAA

En rojo se muestra el nucleótido que distingue la secuencia wildtype y la secuencia mutada, siendo la sonda unida al fluoróforo VIC la que detecta el alelo wildtype, y la sonda unida al fluoróforo FAM la que detecta la mutación de la hemoglobina S.

Se determinaron puntos de corte para clasificar con un 99% de confianza los genotipos fetales. Los valores de z-score inferiores a -2,6 se asociaron con mujeres embarazadas con feto homocigoto wildtype, mientras que aquellos superiores a +2,6 indicaron mujeres embarazadas con feto homocigoto mutado. Los valores entre -1,5 y +1,5 se asignaron a mujeres embarazadas con feto heterocigoto. Además, se mantuvo una zona intermedia donde el resultado se consideró no concluyente.

Una vez obtenido el diagnóstico en las gestantes, se verificó el resultado. Para ello se realizó el diagnóstico de los recién nacidos, mediante el cribado neonatal de las hemoglobinopatías por la prueba del talón, que se lleva a cabo de forma universal en todo el territorio nacional.

En el análisis estadístico descriptivo de los datos, las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencia. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que muestran una distribución asimétrica se resumen con la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Se utilizó el z-score para clasificar los pacientes en el grupo de embarazadas portadoras de HbS.

El procesamiento de los datos se llevó a cabo mediante el software estadístico IBM SPSS Statistics v.26 y Microsoft Excel.

El estudio se realizó con el consentimiento informado de todas las participantes y cuenta con la aprobación del CEIm Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

En el grupo de mujeres embarazadas, todas ellas portadoras de ECF, se detectaron resultados distintivos en función del genotipo fetal. Los resultados obtenidos mostraron variaciones en los valores de RMD que permitieron diferenciar eficazmente entre feto heterocigoto y feto *wildtype*. Específicamente, en mujeres con feto heterocigoto, los valores de RMD se mantuvieron entre 0,436 y 0,501, con una media de 0,475. Por otro lado, en mujeres con feto homocigoto *wildtype*, los valores de RMD fluctuaron entre 0,377 y 0,431, con una media de 0,397 (Figura 1) (Tabla 3).

Determinación del genotipo fetal mediante z-score

Los resultados obtenidos de la caracterización genética revelaron una distribución interesante en relación con los valores obtenidos. Se identificaron 5 resultados que se ubicaron en una zona verde, con valores comprendidos entre -5,93 y -2,66 en la escala de referencia utilizada. Estos resultados indican un

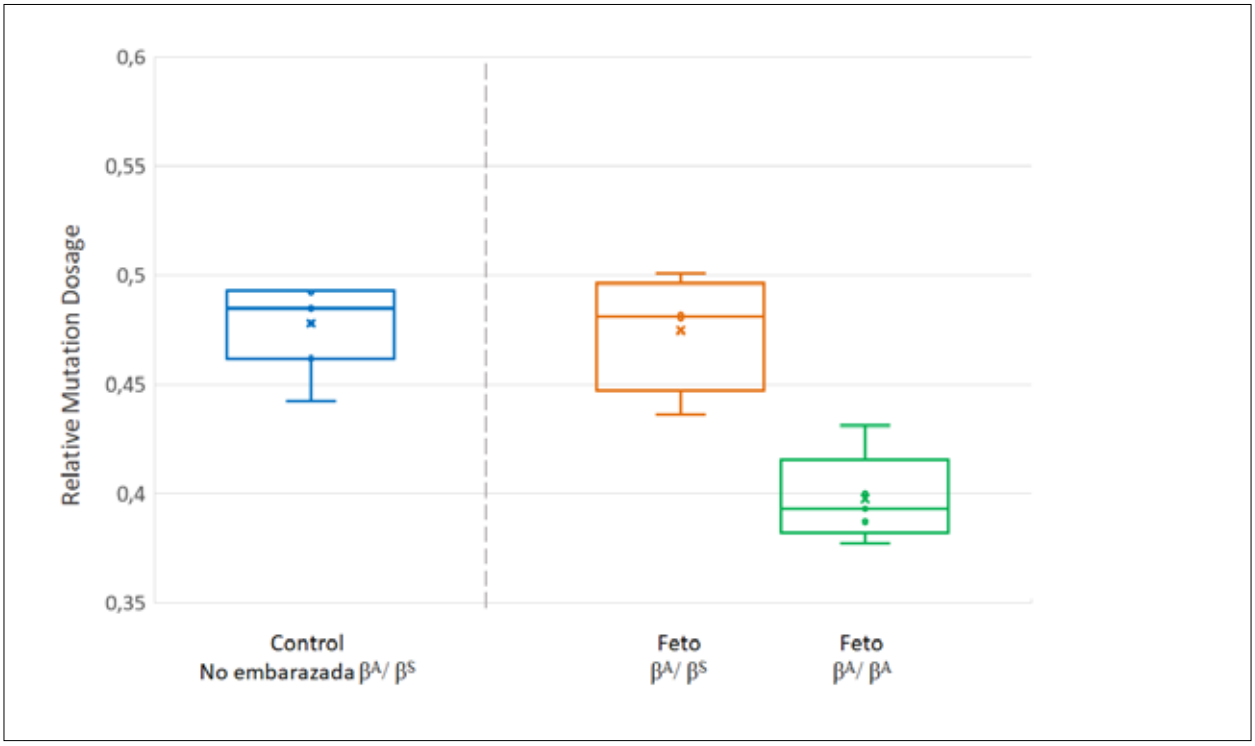


Figura 1. Valores RMD obtenidos mediante PCR digital. El gráfico representa los valores de RMD en grupos de embarazadas agrupadas en función del genotipo fetal (naranja = embarazadas β^A/β^S con feto β^A/β^S; verde = embarazadas β^A/β^S con feto β^A/β^A. Se muestra también los valores de RMD obtenidos en el grupo control (azul = mujeres no embarazadas β^A/β^S).

Tabla 2. Valores obtenidos de RMD obtenida en cada uno de los grupos control en mujeres no embarazadas.

Genotipo no embarazadas	RMD		
	Media	Valor mínimo	Valor máximo
β^A/β^A (n=6)	0,026	0,004	0,058
β^A/β^S (n=7)	0,478	0,442	0,493
β^S/β^S (n=6)	0,960	0,934	0,998

rango específico de valores z-score, que podría estar asociado con ciertos parámetros de normalidad o equilibrio en el contexto genético analizado. Además, se detectaron 3 resultados que se posicionaron dentro de una zona amarilla, presentando valores z-score que oscilaron entre 1,27 y 0,1. Esta zona amarilla representa otro espectro de valores que podrían sugerir un cierto grado de desequilibrio o variación en comparación con el estándar de referencia establecido. Un hallazgo particular fue la identificación de un único resultado en una zona gris, el cual mostró un valor de -2,36 en la escala de z-score. Esta zona gris podría indicar un punto intermedio o una situación particular que requiere un análisis más detallado, dado su alejamiento de los rangos convencionales establecidos en la referencia.

Estos hallazgos se visualizan de manera clara y precisa en la Figura 2, donde se sitúan los valores z-score de los resultados obtenidos. Esta representación gráfica facilita la comprensión y la visualización de la distribución de los valores obtenidos en cada zona específica, permitiendo una mejor interpretación de los datos.

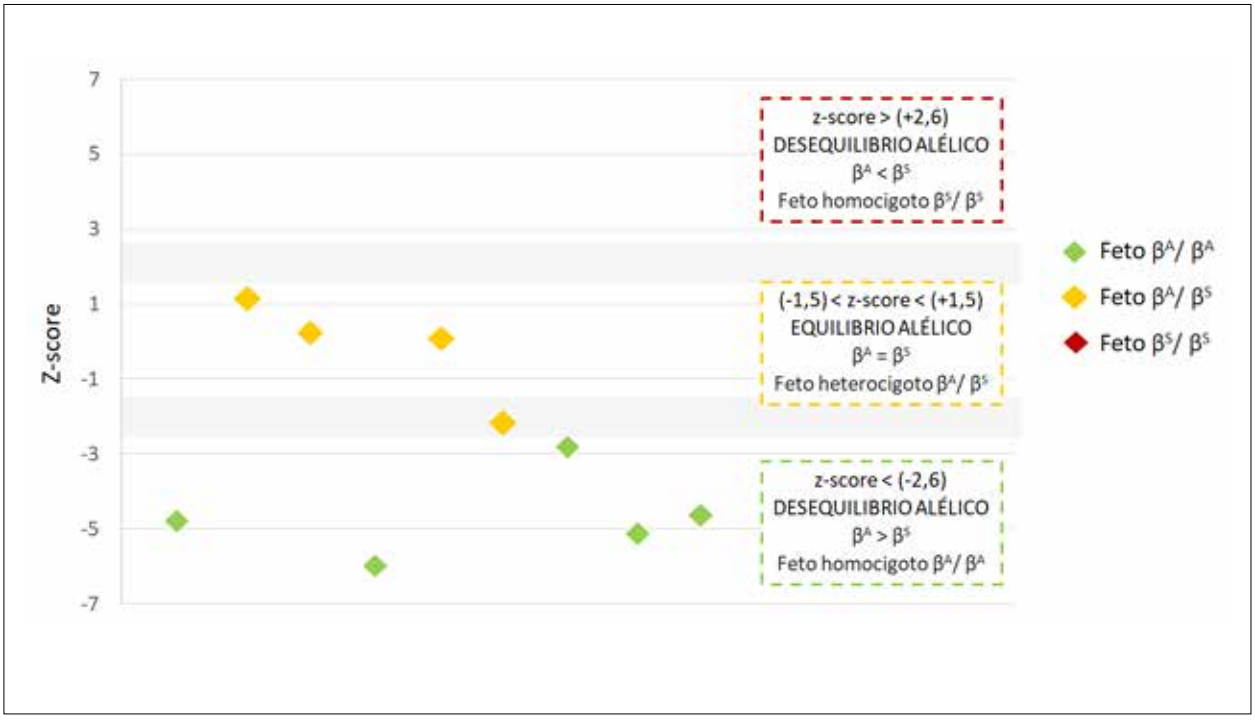


Figura 2. Valores de z-score obtenidos a partir de valores de RMD. Mostramos las tres regiones que caracterizan el genotipo fetal y dos regiones de incertidumbre (zona gris). Cada uno de los valores obtenidos se representa con un rombo y el color es determinado por el genotipo fetal comprobado tras el nacimiento (naranja = β^A/β^S; verde = β^A/β^A; granate = β^S/β^S)

Tabla 3. Valores de RMD y z-score obtenidos e interpretación de estos en cada una de las embarazadas del estudio.

Embarazada β^A/β^S (n=9)	RMD	z-score	Genotipo fetal obtenido	Genotipo postnatal
1	0,393	-4,78	β^A/β^A	β^A/β^A
2	0,501	1,27	β^A/β^S	β^A/β^S
3	0,482	0,17	β^A/β^S	β^A/β^S
4	0,377	-5,93	β^A/β^A	β^A/β^A
5	0,480	0,1	β^A/β^S	β^A/β^S
6	0,436	-2,36	INDETERMINADO	β^A/β^S
7	0,431	-2,66	β^A/β^A	β^A/β^A
8	0,387	-5,18	β^A/β^A	β^A/β^A
9	0,4	-4,62	β^A/β^A	β^A/β^A

En la tabla se muestran los valores obtenidos de RMD y z-score, y con ellos el genotipo fetal que se determina mediante esta técnica. También se muestra el genotipo fetal real obtenido tras el nacimiento.

Verificación y confirmación del genotipo fetal

Tras la aplicación de los puntos de corte, se verificó el genotipo fetal mediante otros métodos de diagnóstico incluyendo el cribado neonatal de las hemoglobinopatías. Esto permitió confirmar que los resultados obtenidos coincidieron con precisión en un 100% de los casos en los que se identificó el feto homocigoto *wildtype* y en un 100% de los casos en los que se identificó el feto heterocigoto. Sin embargo, un caso, clasificado en la zona intermedia, no pudo ser concluyente y requirió repetición del estudio y correspondió a una mujer embarazada con feto heterocigoto.

Teniendo 4 mujeres heterocigotas embarazadas con genotipo fetal heterocigoto, y habiendo clasificado con z-score el 75% en equilibrio alélico, se puede esperar que en el grupo de mujeres heterocigotos embarazadas con feto homocigoto sólo el 5% no lo clasifique como desequilibrio. Por lo que con estos datos nuestro estudio tiene una potencia del 70%.

Hasta la fecha no se han integrado casos de mujeres embarazadas con feto homocigoto mutado.

DISCUSIÓN

Hasta el momento, las enfermedades monogénicas de herencia recesiva no se han podido beneficiar del DPNI debido a la imposibilidad de separar el ADN materno y fetal, lo cual supone un desafío en la detección de variantes de herencia materna (20).

Este estudio destaca la dPCR como una técnica óptima y valiosa para la detección prenatal no invasiva (DPNI) de la anemia falciforme (ECF) en madres portadoras de la mutación (21). El análisis del RMD mediante dPCR reveló patrones distintivos entre mujeres no embarazadas heterocigotas y homocigotas para la mutación. En el grupo de mujeres embarazadas, nos basamos en el RMD y en la contribución fetal. Se espera mantener un equilibrio alélico en los casos de madre y feto heterocigotos, y observar un ligero desequilibrio en los casos en que el feto sea homocigoto (12, 18).

En los nueve casos estudiados de mujeres embarazadas portadoras de la mutación de la ECF, se observaron variaciones en los valores de RMD en función del genotipo fetal y de la cantidad de ADN fetal en plasma materno (12), lo que permitió una diferenciación efectiva entre heterocigoto y homocigoto *wildtype*.

Observamos valores muy similares al control en los casos de embarazadas de feto heterocigoto (media control = 0,478; media embarazada de feto heterocigoto = 0,475), indicativo de que se mantiene el equilibrio alélico. En cambio, en embarazadas con fetos homocigotos *wildtype*, los valores de RMD mostraron ligeras diferencias (media embarazada feto *wildtype* = 0,397), alejándose del equilibrio observado en el grupo control, dado por la aportación del ADN fetal, que aumenta ligeramente el número de copias del alelo *wildtype* y disminuyendo el RMD. Y aunque no hemos encontrado ningún caso en nuestro estudio, si la embarazada portara un feto homocigoto mutado se esperaría el caso opuesto, un pequeño desequilibrio pero que aumente el número de copias del alelo mutado aumentando el RMD, con valores cercano al 1. Por tanto, existen diferencias en la dosis relativa mutacional en función del genotipo fetal dadas por la presencia de ADN fetal en sangre materna, confirmando los resultados de Perlado y Hanson para el DPNI de enfermedades monogénicas recesivas (18, 23).

El RMD por sí sólo lo único que hace es revelar un patrón distintivo, pero que sin embargo y dado que la concentración de ADN fetal es baja, para poder diferenciar los genotipos fetales se requiere del cálculo del z-score, una medida de la diferencia entre el RMD de cada una de las embarazadas respecto al grupo control (24, 25). El valor que se obtiene de este parámetro será el que nos determine el genotipo fetal. En nuestro estudio se comprobó que todos los fetos que presentaron un z-score > -2,6 fueron correctamente clasificados como homocigotos para el alelo *wildtype* (5/5); también fueron correctamente clasificados aquellos que presentaron valores entre 1,3 y 0,1 como fetos heterocigotos (3/4), sólo uno no pudo ser correctamente clasificado ya que el valor que se obtuvo se situaba en la denominada zona intermedia (zona gris). Esta zona aporta seguridad en el diagnóstico evitando falsos positivos o negativos (18, 22).

Los resultados obtenidos a través de la aplicación de la técnica de dPCR para determinar el genotipo fetal en mujeres embarazadas portadoras de la mutación de la ECF ofrecen una perspectiva prometedora en el campo del DPNI. Estos resultados se alinean con investigaciones previas que han explorado métodos no invasivos para el diagnóstico de enfermedades monogénicas, enfocándose en la identificación precisa del genotipo fetal a partir de muestras de sangre materna (26).

La precisión y capacidad de diferenciación entre genotipos observada en este estudio son consistentes con las características fundamentales del análisis de la RMD mediante dPCR. Esto resalta la viabilidad de esta técnica como una herramienta valiosa para identificar de manera no invasiva el genotipo fetal en mujeres embarazadas portadoras de la mutación de la ECF. Además, estos resultados preliminares respaldan la idea de que la dPCR, al permitir la detección sensible y específica de alelos mutados, puede tener un impacto significativo en la práctica clínica al ofrecer una alternativa menos invasiva y más segura para el diagnóstico prenatal de esta enfermedad (23)

Sin embargo, es crucial considerar algunas limitaciones inherentes a este estudio piloto. La muestra utilizada fue limitada y, aunque los resultados son prometedores, se necesitan investigaciones adicionales con muestras más amplias para validar plenamente la precisión y seguridad de la técnica

en la determinación del genotipo fetal en casos de ECF. Además, la falta de inclusión de casos de mujeres embarazadas con feto homocigoto mutado en este estudio limita la generalización de los resultados y destaca la necesidad de investigaciones futuras que aborden esta área específica.

A nivel clínico, los hallazgos de este estudio tienen implicaciones significativas. La capacidad de determinar el genotipo fetal de manera no invasiva puede impactar en la toma de decisiones informadas por parte de los padres, permitiendo la planificación y preparación adecuadas para el cuidado del niño afectado por la ECF cuando la interrupción del embarazo no sea una opción. Además, esta técnica podría minimizar los riesgos asociados con procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal, como la amniocentesis o la biopsia corial, mejorando así la seguridad y bienestar tanto de la madre como del feto (5-7).

El éxito de esta investigación resalta la importancia de la continua exploración y desarrollo de herramientas de DPNI. La aplicación exitosa de la dPCR en la determinación del genotipo fetal para la ECF sugiere su potencial utilidad en otras enfermedades monogénicas hereditarias, abriendo la puerta a futuras investigaciones que exploren su aplicabilidad en una gama más amplia de condiciones genéticas.

En resumen, si bien este estudio piloto ofrece resultados alentadores en el uso de la dPCR para el DPNI de la ECF, se requiere más investigación para consolidar y validar plenamente la utilidad clínica de esta técnica en la determinación precisa del genotipo fetal en casos de esta enfermedad y su posible aplicación en otros trastornos genéticos.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este proyecto fue posible gracias al respaldo financiero otorgado por la beca concedida por el Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia en el año 2022.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010; 376(9757): 2018-2031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X
2. Epstein FH, Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med. 1997; 337(11): 762-769. doi: 10.1056/NEJM199709113371107
3. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: Modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. PLoS Med. 2013; 10(7): e1001484.
4. Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Current practice and 280 emerging trends. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 273-279. doi: 281 10.1182/asheducation-2011.1.273. PMID: 22160045
5. Kozlowski P, Knippel A, Stressig R. Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20,460 cases. Ultraschall Med. 2008; 29(2): 165-172. doi: 10.1055/s-2007-963217.
6. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. Obstet Gynecol. 2007; 110(3): 687-694. doi: 10.1097/01.AOG.0000278820.54029.e3. Erratum in: Obstet Gynecol. 2008;111(3):779. PMID: 17766619
7. Ropero P, González FA, Hernández A, Sánchez H, Cela E, Villegas A. Diagnóstico prenatal de hemoglobinopatias y talasemias. Med Clin (Barc). 2009; 132(2): 53-56.
8. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997; 350: 485-487. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0
9. Alberry M, Maddocks D, Jones M et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: Confirmation that the origin is the trophoblast. Prenat Diagn. 2007; 27(5): 415-418. doi: 10.1002/pd.1700
10. Everett TR., Chitty LS. Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal medicine: cffDNA in fetal medicine. Ultrasound Obst Gyn. 2015; 45(5): 499-507. doi.org/10.1002/uog.14746
11. Lo YM, Chan KC, Sun H et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. Sci Transl Med. 2010; 2(61): 61ra91. doi: 10.1126/scitranslmed.3001720. PMID: 21148127.
12. Lun FM, Tsui NB, Chan KC et al. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(50): 19920-19925. doi: 10.1073/pnas.0810373105.
13. Wu D, Hou Q, Li T et al. The use of cffDNA in fetal sex determination during the first trimester of pregnancy of female DMD carriers. Intractable Rare Dis Res. 2012; 1(4): 157-160. doi: 10.5582/irdr.2012.v1.4.157
14. Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. Ultrasound Obst Gyn. 2015; 45(1): 84-88. doi: 10.1002/uog.14723

15. Gruber A, Pacault M, El Khattabi LA et al. Non-invasive prenatal diagnosis of paternally inherited disorders from maternal plasma: Detection of NF1 and CFTR mutations using droplet digital PCR. Clin Chem Lab Med. 2018; 56(5): 728-738. doi: 10.1515/cclm-2017-0689
16. Rodríguez de Alba M, Bustamante-Aragonés A, Perlado S et al. Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic disorders. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12(Suppl1): S171-S179. doi: 10.1517/14712598.2012.674509.
17. Mao X, Liu C, Tong H, Chen Y, Liu K. Principles of digital PCR and its applications in current obstetrical and gynecological diseases. Am J Transl Res. 2019; 11(12): 7209-7222. eCollection 2019.
18. Hanson B, Scotchman E, Chitty LS, Chandler NJ. Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD): How analysis of cell-free DNA in maternal plasma has changed prenatal diagnosis for monogenic disorders. Clin Sci (Lond). 2022; 136(22): 1615-1629. doi: 10.1042/CS20210380
19. Andrade C. Z Scores, standard scores, and composite test scores explained. Indian J Psychol Med. 2021; 43(6): 555-557. doi: 10.1177/02537176211046525
20. Lench N, Barrett A, Fielding S et al. The clinical implementation of non-invasive prenatal diagnosis for single-gene disorders: Challenges and progress made. Prenat Diagn. 2013; 33(6): 555-562. doi: 10.1002/pd.4124.
21. Nectoux J. Current, Emerging, and future applications of digital PCR in non-invasive prenatal diagnosis. Mol Diagn Ther. 2018; 22(2): 139-148. doi: 10.1007/s40291-017-0312-x.
22. Barrett AN, McDonnell TC, Chan KC, Chitty LS. Digital PCR analysis of maternal plasma for noninvasive detection of sickle cell anemia. Clin Chem. 2012; 58(6): 1026-1032. doi: 10.1373/clinchem.2011.178939.
23. Perlado S, Bustamante-Aragonés A, Donas M, Lorda-Sánchez I, Plaza J, Rodríguez de Alba M. Fetal genotyping in maternal blood by digital PCR: Towards NIPD of monogenic disorders independently of parental origin. PLoS One. 2016; 11(4): e0153258. doi: 10.1371/journal.pone.0153258. eCollection 2016.
24. Zhou L, Zhang B, Liu J, Shi Y, Wang J, Yu B. The optimal cutoff value of Z-scores enhances the judgment accuracy of noninvasive prenatal screening. Front Genet. 2021; 12: 690063. doi: 10.3389/fgene.2021.690063. eCollection 2021.
25. Gu W, Koh W, Blumenfeld YJ et al. Noninvasive prenatal diagnosis in a fetus at risk for methylmalonic acidemia. Genet Med. 2014; 16(7): 564-567. doi: 10.1038/gim.2013.194.
26. Bustamante-Aragonés A, Rodríguez de Alba M, Perlado S et al. Non-invasive prenatal diagnosis of single-gene disorders from maternal blood. Gene. 2012; 504(1): 144-149. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.045.

Si desea citar nuestro artículo:
Ferrer Benito S, Gómez Álvarez M, Torrejón Martínez MJ, López Rubio M, del Orbe Barreto RA, Arbeteta Juanis J, Muruzabal Siges MJ, Salido Fiérrez EJ, García Mateo A, Recasens V, Martínez Nieto J, Villegas Martínez A, González Fernández FA, Ortega MonteroAB, García Moreno L, Ropero Gradilla P, Benavente Cuesta C, Grupo Español de Eritropatología. Implementación de la PCR digital para el diagnóstico prenatal no invasivo de la enfermedad de células falciformes. Estudio piloto. An RANM. 2024;141(01): 21–29. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev02

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev03
Enviado: 12.01.24 | Revisado: 24.01.24 | Aceptado: 02.02.24

ORIGINAL

ENFERMEDAD HOSPITALARIA POR GRIPE Y SUS COMORBILIDADES EN ESPAÑA (2016-2021)

HOSPITAL DISEASE BURDEN DUE TO INFLUENZA AND ITS COMORBIDITIES IN SPAIN (2016-2021)

Argelio Díaz Gil[1] ; Ruth Gil-Prieto[1] ; Valentín Hernández Barrera[1] ; Ángel Gil de Miguel[1,2]

1. *Departamento de Especialidades Médicas y Salud Pública. Facultad de CC de la Salud. URJC*
2. *Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España*

Palabras clave:
Gripe;
Hospitalizaciones;
Comorbilidades.

Keywords:
Influenza;
Hospitalizations;
Comorbidities.

Resumen

Fundamentos: La gripe es una enfermedad infecciosa de las vías respiratorias que frecuentemente se asocia con complicaciones que requieren hospitalización, incluso un ingreso en unidades de cuidados intensivos, y que pueden tener un desenlace fatal como la muerte; estas complicaciones se presentan sobre todo en personas con condiciones de riesgo y/o mayores de 65 años de edad y/o en menores de 1 año de edad. El objetivo de nuestro estudio es analizar la carga de enfermedad en los pacientes hospitalizados con un código diagnóstico CIE-10 de gripe (códigos J09, J10 y J11) en cualquier posición diagnóstica desde 2016 hasta 2021 en el sistema de vigilancia hospitalario español.

Métodos: La información sobre la edad, ingresos, duración de estancia hospitalaria, letalidad, mortalidad y comorbilidad con código diagnóstico de gripe entre el 1 de octubre de 2016 y el 30 de septiembre de 2021 se obtuvo del Sistema Nacional de Vigilancia de Datos Hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD).

Resultados: Se registraron 118.585 ingresos hospitalarios con código de gripe. Un total de 57.671 pacientes (48,63%) eran varones, mientras que 60.914 (51,37%) eran mujeres. La mediana de ingresos fue de 70,5 años. Se encontraron diferencias significativas en las tasas de hospitalización entre los distintos grupos de edad ingresados, siendo el de mayores de 65 años el grupo más amplio en este estudio. La tasa de hospitalización para todo el periodo fue de 42,13 casos por 100.000 habitantes. La tasa de mortalidad global para todo el periodo observado fue de 2,45 muertes por 100.000 habitantes, siendo más alta en el grupo de mayores de 85 años. La comorbilidad más frecuente en los pacientes estudiados fue la diabetes mellitus, seguida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la insuficiencia cardiaca congestiva. Este último grupo de comorbilidad presentó mayor letalidad. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 9,59 días.

Conclusiones: La gripe supone una importante carga hospitalaria en España. El sexo masculino, los grupos de mayor edad y las condiciones clínicas de riesgo asociadas mostraron una relación directa con la mortalidad hospitalaria. Esto sugiere que la vacunación antigripal debe ser implementada en la población con el fin de disminuir las comorbilidades asociadas, así como la mortalidad derivada de estas.

Abstract

Background: Influenza is an infectious disease that can lead to complications requiring hospitalization and may even result in death, particularly in patients at extreme ages. Our objective is to analyze hospitalized patients with an ICD-10 diagnostic code for influenza (codes J09, J10, and J11) in any diagnostic position from 2016 to 2021 in the Spanish hospital surveillance system.

Methods: Information on age, admissions, length of hospital stay, lethality, mortality, and comorbidity with a diagnostic code for influenza between October 1, 2016, and September 30, 2021, was obtained from the National Hospital Data Surveillance System (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD).

Results: A total of 118,585 hospital admissions with an influenza diagnose were recorded. Out of these, 57,671 patients (48.63%) were males, while 60,914 (51.37%) were females. The overall median age of admissions was 70.5 years. Significant differences were found among different age groups, with those over 65 years being the largest group in this study. The hospitalization rate for the entire period was 42.13 cases per 100,000 inhabitants. The overall mortality rate

Autor para la correspondencia
Ángel Gil de Miguel
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: angel.gil@urjc.es

for the observed period was 2.45 deaths per 100,000 inhabitants, being higher in the group over 85 years. The most common comorbidity in the studied patients was diabetes mellitus, followed by chronic obstructive pulmonary disease and congestive heart failure. The latter group showed higher lethality than those patients with any other comorbidity. The average length of hospital stay was 9.59 days.
Conclusions: Influenza is an important cause of hospitalization in Spain. Male gender, older age groups, and associated clinical risk conditions showed a direct relationship with hospital mortality. This suggests that influenza vaccination should be implemented in the population to reduce associated comorbidities, as well as the mortality resulting from them.

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad infecciosa que cursa principalmente con la rápida aparición de síntomas como fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, mialgia y fatiga extrema dando lugar, de esta manera, a un cuadro clínico que va desde síntomas leves hasta síntomas graves que podrían causar la muerte del paciente (1).

Hoy en día, la gripe está principalmente causada por las epidemias estacionales de los virus de la gripe A y B, si bien ocasionalmente se describen casos de infección por el tipo C. Estos microorganismos se propagan por vía respiratoria, principalmente por aerosoles y pequeñas partículas cargadas de virus que son expulsadas al aire por las personas infectadas al toser, estornudar o hablar (2).

Generalmente, al comienzo de la epidemia son los niños en edad escolar los que suelen tener una mayor incidencia, mientras que esta va desplazándose a niños en edad preescolar y adultos a medida que avanza la temporada y afecta a personas mayores durante la parte final de la epidemia (2,3).

En esta última temporada 2019/2020, los pacientes mayores de 65 años representaron casi el 75% de los casos graves en pacientes hospitalizados de gripe confirmada. La tasa de letalidad fue del 15% de los casos de gripe confirmados, y el 85% de las muertes se produjeron en el grupo de edad de más de 65 años (4). Se estima que en el mundo, entre 3 y 5 millones de personas padecen influenza grave con complicaciones que requieren hospitalización anualmente, y aproximadamente entre 250.000 y 500.000 personas mueren cada año debido a la influenza (5)

La complicación más frecuente de la gripe y la que causa más hospitalizaciones es la neumonía, pudiendo ser primaria o secundaria. La neumonía primaria se produce principalmente en personas con enfermedades cardiovasculares de base (6,7). Asimismo, se han registrado complicaciones no respiratorias que pueden afectar al sistema cardiovascular como son la insuficiencia cardiaca, la cardiopatía isquémica aguda y la miocarditis aguda (8).

METODOLOGÍA

Este estudio descriptivo observacional transversal de la base de datos del Sistema Nacional de datos hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD), que es elaborado anualmente por el Ministerio de Sanidad. El CMBD incluye información sobre altas hospitalarias, utilizando una lista de códigos clínicos para establecer el diagnóstico que justificó el ingreso basado en la versión española de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM). El CMBD registra más del 98% de las hospitalizaciones del país.

Para el cálculo de las tasas se utilizaron como denominadores las cifras de población obtenidas de la proyección del censo español de 2016 a 2021 proporcionada por el Centro Nacional de estadística.

Se recogieron todas las altas hospitalarias durante un periodo de 5 temporadas (del 1 de octubre de 2016 al 30 de septiembre de 2021) si incluían un diagnóstico de gripe en cualquier posición diagnóstica. Debido a que la CIE-10 no separa de forma clara los diferentes tipos de gripe, se han agrupado los códigos J09, J10 y J11 para analizarlos de forma conjunta. De esta forma, se estimó la carga de enfermedad de la gripe en el ámbito hospitalario en España estudiando la estancia media y los costes de hospitalización, todo ello subdividido por edad y sexo.

Se calculó el número medio de hospitalizaciones al año y su distribución por edades, dividiendo a los individuos en 7 intervalos en función de esta. Por otro lado, se calculó la incidencia anual de ingresos hospitalarios (número de ingresos por cada 100.000 habitantes), la duración media de la estancia hospitalaria, la tasa de mortalidad (número de muertes en los pacientes hospitalizados por gripe x 100.000 habitantes) y la tasa de letalidad (%) tomando como numerador el número de muertes por gripe y como denominador el número de pacientes ingresados por dicha enfermedad. Además, se analizaron y clasificaron otras condiciones clínicas descritas en el informe de alta utilizando los códigos CIE-10 sugeridos por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (9)

Para realizar un análisis multivariante, los pacientes se dividieron en grupos separados según criterios de edad y condiciones subyacentes, que son los incluidos en las indicación de vacunación antigripal, resultando seis grupos; a) pacientes menores de 40 años sin complicaciones clínicas, b) pacientes menores de 40 años con complicaciones clínicas, c) pacientes entre 40 años y 64 años sin complicaciones clínicas, d) pacientes entre 40 años y 64 años con complicaciones clínicas, e) pacientes de al menos 65 años de edad sin complicaciones clínicas y f) pacientes de al menos 65 años de edad con complicaciones clínicas.

En todas las pruebas estadísticas, el nivel de significación utilizado fue $p < 0,001$. Se utilizó el test de chi-cuadrado de Pearson para valorar las asociaciones y el modelo de regresión de Poisson para calcular las diferencias significativas en el caso de las tasas de hospitalización por grupo de edad y sexo. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico Stata 16.1 y SPSS para Windows, versión 27.0. Para la realización del análisis de las diferentes comorbilidades potencialmente asociadas a la gripe se utilizó el Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI)(10) .

La información de los pacientes se anonimizó previamente a la realización del análisis. Este estudio fue enviado, como parte del proyecto "BURDEN OF DISEASE FOR RESPIRATORY INFECTIONS IN SPAIN" al comité de ética local (Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos), el cuál dictaminó que en este caso concreto no era necesaria una aprobación ética formal.

RESULTADOS

Durante las cinco temporadas analizadas (2016-2017 a 2020-2021), se registraron 118.585 ingresos hospitalarios que incluían el código gripe en cualquier posición diagnóstica. Un total de 57.671 pacientes (48,63%) eran varones, mientras que 60.914 (51,37%) eran mujeres.

Tabla 1. Ingresos hospitalarios con diagnóstico de gripe, temporadas 2016-2017 a 2020-2021

Grupos de edad (años)	Número de ingresos (%)			Tasa de hospitalización x 100000 habitantes (IC95%)		
	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total
< 5 años	5948 (9,76%)	4683 (8,12%)	10631 (8,96%)	94,33 (91,93-96,73)	78,74 (76,49-80,99)	86,76 (85,11-88,41)
5-14 años	1901 (3,12%)	1390 (2,41%)	3291 (2,78%)	12,68 (12,11-13,25)	9,87 (9,35-10,39)	11,32 (10,93-11,71)
15-44 años	4429 (7,27%)	4816 (8,35%)	9245 (7,8%)	8,4 (8,15-8,65)	9,34 (9,08-9,6)	8,86 (8,68-9,04)
45-64 años	13164 (21,61%)	10098 (17,51%)	23262 (19,62%)	32,63 (32,07-33,19)	24,65 (24,17-25,13)	28,61 (28,24-28,98)
Mayor de 65 años	35472 (58,23%)	36684 (63,61%)	72156 (60,85%)	149,89 (148,33-151,45)	118,73 (117,52-119,94)	132,24 (131,28-133,2)
Mayor de 75 años	23122 (37,96%)	27969 (48,5%)	51091 (43,08%)	214,88 (212,11-217,65)	171,12 (169,12-173,12)	188,49 (186,86-190,12)
Mayor de 85 años	8784 (14,42%)	14535 (25,2%)	23319 (19,66%)	287,95 (281,94-293,96)	244,45 (240,48-248,42)	259,2 (255,88-262,52)
Total	60914 (100%)	57671 (100%)	118585 (100%)	44,13 (43,78-44,48)	40,2 (39,87-40,53)	42,13 (41,89-42,37)

La mediana de edad global fue de 70,5 años, sin diferencias significativas entre varones y mujeres. Se observo que el número de mujeres ingresadas mayores de 85 años (14.535) fue muy superior al grupo de varones mayores de 85 años ingresados (8.874).

A lo largo del periodo de estudio, un total de 10.631 pacientes ingresados (8,96%) eran menores de 5 años. 3291 pacientes ingresados (2,78%) se encontraban entre los 5 y los 14 años. El grupo de pacientes ingresados entre 15 y 44 años fue de 9245 (7,8%), mientras que los pacientes ingresados de entre 45 y 64 años fueron 23.262 (19,62%). Por otro lado, cabe destacar que un total de 72.156 pacientes ingresados (60,85%) eran mayores de 65 años, suponiendo el grupo más amplio de pacientes ingresados por gripe en este estudio. Estas diferencias por grupos de edad fueron todas significativas tanto en hombres, mujeres, como en total y se muestran en la Tabla 1. Los datos relativos a los grupos de sobre envejecimiento, como los pacientes mayores de 75 años y todos los pacientes mayores de 85 años, también de muestran en la Tabla 1.

La tasa de hospitalización para todo el periodo observado fue de 42,13 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 41,89-42,37). La tasa de hospitalización varió significativamente con la edad. El grupo de mayores de 85 años presentó la tasa de ingresos más elevadas con 259,2 por 100.000 habitantes (IC 95%: 255,88-262,52), y el grupo de 15 a 44 años presentó la tasa de ingresos más baja con 8,86 por 100.000 habitantes (IC 95%: 8,68-9,04). La Tabla 1 muestra las tasas de hospitalización correspondientes a cada grupo diagnóstico según la edad del paciente. Asimismo, se observaron diferentes tasas de hospitalización a lo largo de las distintas temporadas. La tasa de hospitalización más baja se observó en la temporada 2020-2021, con un 3,46 (IC 95%: 3,29-3,63), mientras que la tasa más alta se observó en la temporada 2018-2019, siendo esta de 76,69 por 100.000 habitantes (IC 95%: 75,9-77,48). La Figura 1 muestra las diferencias en las tasas de hospitalización entre las temporadas 2016-2017, 2018-2019, 2019-2020, 2020-2021. La tasa de hospitalización fue significativamente mayor en hombres que en mujeres (p<0.001).

Número de muertes (%)			Tasa mortalidad x 100000 habitantes (IC95%)			Tasa de letalidad (%)		
Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total
16 (0,44%)	15 (0,46%)	31 (0,45%)	0,25 (0,13-0,37)	0,25 (0,12-0,38)	0,25 (0,16-0,34)	0,27 (0,14-0,4)	0,32 (0,16-0,48)	0,29 (0,19-0,39)
7 (0,19%)	8 (0,24%)	15 (0,22%)	0,05 (0,01-0,09)	0,06 (0,02-0,1)	0,05 (0,02-0,08)	0,37 (0,1-0,64)	0,58 (0,18-0,98)	0,46 (0,23-0,69)
70 (1,94%)	95 (2,9%)	165 (2,4%)	0,13 (0,1-0,16)	0,18 (0,14-0,22)	0,16 (0,14-0,18)	1,58 (1,21-1,95)	1,97 (1,58-2,36)	1,78 (1,51-2,05)
685 (18,94%)	366 (11,19%)	1051 (15,26%)	1,7 (1,57-1,83)	0,89 (0,8-0,98)	1,29 (1,21-1,37)	5,2 (4,82-5,58)	3,62 (3,26-3,98)	4,52 (4,25-4,79)
2838 (78,48%)	2788 (85,21%)	5626 (81,68%)	11,99 (11,55-12,43)	9,02 (8,69-9,35)	10,31 (10,04-10,58)	8 (7,72-8,28)	7,6 (7,33-7,87)	7,8 (7,6-8)
2073 (57,33%)	2378 (72,68%)	4451 (64,62%)	19,27 (18,44-20,1)	14,55 (13,97-15,13)	16,42 (15,94-16,9)	8, 97 (8,6-9,34)	8,5 (8,17-8,83)	8,71 (8,47-8,95)
994 (27,49%)	1523 (46,55%)	2517 (36,54%)	32,58 (30,55-34,61)	25,61 (24,32-26,9)	27,98 (26,89-29,07)	11,32 (10,66-11,98)	10,48 (9,98-10,98)	10,79 (10,39-11,19)
3616 (100%)	3272 (100%)	6888 (100%)	2,62 (2,53-2,71)	2,28 (2,2-2,36)	2,45 (2,39-2,51)	5,94 (5,75-6,13)	5,67 (5,48-5,86)	5,81 (5,68-5,94)

Figura 1. Tasa de hospitalización entre las temporadas 2016-2017 a 2020-2021.
Notas. Todos los contrastes son con valores de p < 0,001, para casa uno de los sexos. El gráfico representa la tasa de hospitalización tanto en varones, mujeres, como en total en cada una de las temporadas estudiadas (2016-2017 a 2020-2021). Los datos han sido extraídos del Sistema Nacional de datos hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD).

A lo largo de todo el periodo de estudio se registraron 6.888 defunciones entre los pacientes ingresados, que correspondieron al 5,9% de los varones ingresados y al 5,67% de las mujeres ingresadas (p<0,001). La tasa de mortalidad global para todo el periodo observado fue de 2,45 muertes por 100.000 habitantes (IC 95%: 2,39-2,51) y fue más alta en el grupo de mayores de 85 años, con 27,98 muertes por 100.000 habitantes (IC 95%: 26,89-29,07). La tasa de mortalidad más baja fue la del grupo de 5 a 14 años, con una tasa de 0,05 por 100.000 habitantes (IC 95%: 0,02-0,08). Entre los pacientes ingresados, el grupo más representado fue el de mayores de 65 años, que alcanzó el 81,68% de los fallecimientos totales. Por otro lado, el grupo con mayor tasa de letalidad hospitalaria fue el de mayores de 85 años, con 10,79 (IC 95%: 10,39-11,19), seguido del grupo de mayores de 75 años, con una tasa de letalidad de 8,71 (IC 95%: 8,47-8,95). La mortalidad por grupos de edad en los pacientes hospitalizados se muestra en la Figura 2. La letalidad por grupos de edad en los pacientes hospitalizados se muestra en la Figura 3.

Además, se analizaron y clasificaron otras comorbilidades recogidas durante el ingreso. La comorbilidad más frecuente fue la "diabetes en tratamiento médico", codificada en 27.903 ocasiones (23,53%), seguida de la "enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)" en un 17,55%. La tercera comorbilidad que se detectó con más frecuencia fue la "insuficiencia cardiaca congestiva", con un total de 17696 casos (14,92%). La cuarta comorbilidad detectada con más frecuencia fue "cardiopatía isquémica" con 11560 casos (9,75%). La comorbilidad "ictus y patologías relacionadas" fue detectada en 5212 casos (4,4%), mientras que la "arteriopatía coronaria", estaba presente en un total de 4481 casos (3,78%). La letalidad hospitalaria fue mayor en aquellos pacientes con "insuficiencia cardiaca congestiva", con 2.130 defunciones (12,04%), seguida de "ictus y patologías relacionadas" en un 10,84% y de enfermedades isquémicas del corazón (8,85%). La frecuencia de cada comorbilidad y la mortalidad desencadenada por estas se describen en la Tabla 2.

En el análisis multivariante, en el que los pacientes se clasificaron en función de la edad y las enfermedades subyacentes, los resultados fueron los siguientes: a) 19.439 (16,4%) pacientes menores de 40 años sin enfermedades subyacentes como grupo de referencia, b) 872 (0,7%) pacientes menores de 40 años con enfermedades subyacentes, c) 15.616 (13,2%) pacientes de entre 40 y 65 años sin enfermedades subyacentes, d) 10.502 (8,9%) pacientes de entre 40 y 65 años con enfermedades subyacentes, e) 25.244 (21,3%) pacientes mayores de 65 años sin enfermedades subyacentes y f) 46.912 (39,6%) pacientes mayores de 65 años con enfermedades subyacente.

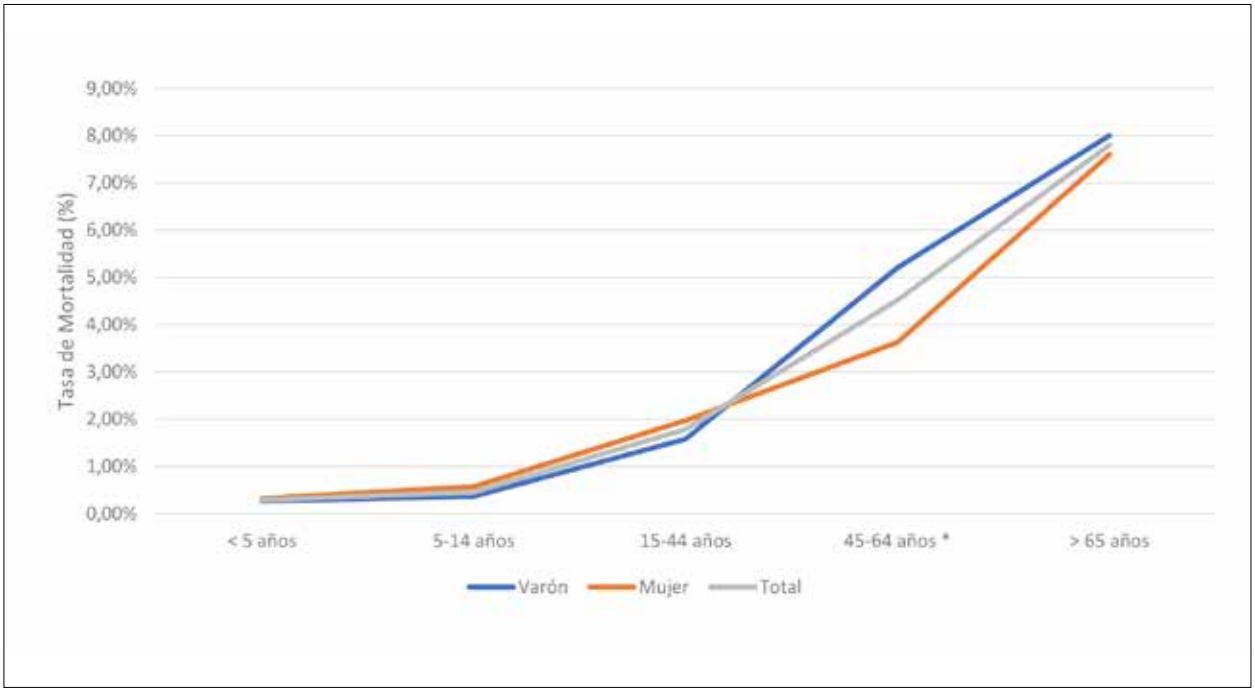


Figura 2. Mortalidad de pacientes hospitalizados (%) por grupo de edad y sexo, 2016-2021.
*Notas. * p <0,001, en la comparación de muertes por grupos de edad, para cada uno de los sexos. El gráfico representa la mortalidad de los pacientes hospitalizados por grupos de edad y sexo. Los datos han sido extraídos del Sistema Nacional de datos hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD).*

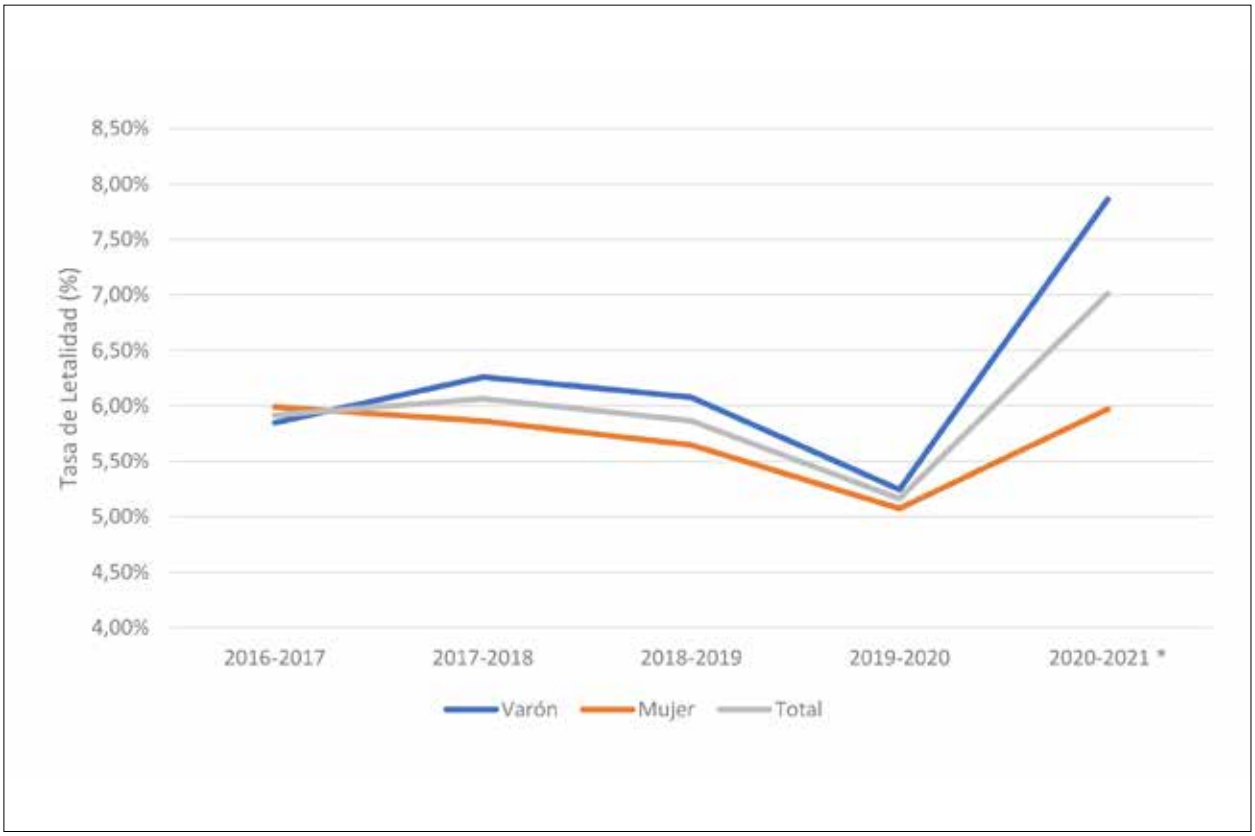


Figura 3. Letalidad de pacientes hospitalizados (%) por temporada y sexo, 2016-2021.
*Notas. * p<0,001, para todas las tendencias. El gráfico representa la letalidad de los pacientes hospitalizados en cada temporada estudiada por sexo. Los datos han sido extraídos del Sistema Nacional de datos hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD).*

Tabla 2. Frecuencia de cada condición clínica y mortalidad hospitalaria por sexo, temporadas 2016-2017 a 2020-2021.

Condición clínica subyacente	Número de diagnósticos (%)			Número de muertes (%)		
	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer	Total
Enfermedad Pulmonar Osbtructiva Crónica	15483 (25,42%)	5329 (9,24%)	20812 (17,55%)	1065 (6,88%)	247 (4,64%)	1312 (6,3%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	7865 (12,91%)	9831 (17,05%)	17696 (14,92%)	989 (12,57%)	1141 (11,61%)	2130 (12,04%)
Arteriopatía coronaria	3210 (5,27%)	1271 (2,2%)	4481 (3,78%)	263 (8,19%)	112 (8,81%)	375 (8,37%)
Diabetes en tratamiento médico	15001 (24,63%)	12902 (22,37%)	27903 (23,53%)	1012 (6,75%)	916 (7,1%)	1928 (6,91%)
Cardiopatía isquémica	7785 (12,78%)	3775 (6,55%)	11560 (9,75%)	653 (8,39%)	370 (9,8%)	1023 (8,85%)
Ictus y patologías relacionadas	2932 (4,81%)	2280 (3,95%)	5212 (4,4%)	323 (11,02%)	242 (10,61%)	565 (10,84%)

Las Odds ratio (OR) ajustadas de muerte hospitalaria, todas con un intervalo de confianza del 95% fueron: de 1,05 (1-1,11) para los varones, lo que supone que el riesgo de muerte hospitalaria es un 5% mayor en varones que en mujeres. Las siguientes OR se calcularon utilizando como grupo de referencia a los pacientes menores de 40 años sin enfermedades subyacentes y fueron de: 5,66 (3,7-8,68) para pacientes menores de 40 años con complicaciones, lo que significa que hay 5,66 veces más riesgo de muerte en pacientes menores de 40 años con comorbilidades; 7,1 (5,79-8,72) para pacientes de entre 40 y 64 años sin complicaciones, de manera que el riesgo de muerte se ve aumentado 7,1 veces en los pacientes de entre 40 y 64 años sin complicaciones; 9,21 (7,48-11,34) para pacientes de entre 40 y 64 años con complicaciones, por lo que el riesgo en pacientes de entre 40 y 64 años con complicaciones es 9,21 veces mayor; 12,42 (10,22-15,1) para pacientes mayores de 65 años sin complicaciones, lo que supone que aquellos pacientes mayores de 65 años sin complicaciones tienen un riesgo 12,42 veces mayor; y 16,35 (13,51-19,79) para pacientes mayores de 65 años con complicaciones, de manera que en este último grupo hay 16,35 veces más riesgo de muerte.

La duración media de la estancia hospitalaria fue de 9,59 días (IC 95%: 9,41-9,76), con un valor mínimo de 5,3 días (IC 95%: 5,01-5,59) en el grupo de edad de 5 a 14 años y un máximo de 11,22 días de estancia hospitalaria (IC 95%: 11-11,43) en el grupo de edad de 45 a 64 años. La estancia media fue de 9,64 días (IC 95%: 9,51-9,77) en el grupo de varones y de 9,53 días (IC 95%:9,2-9,86) en el grupo de mujeres. Las diferencias en la duración media de la estancia entre los grupos de varones y mujeres por edad se muestran en la Figura 4 y fueron significativas para todos los grupos de edad (p-valor < 0,001).

DISCUSIÓN

Hoy en día la gripe sigue suponiendo una gran sobrecarga para el sistema sanitario durante los periodos epidémicos, provocando de esta forma un aumento del gasto sanitario. Pese a que la gran parte de los casos de gripe no va a requerir ingreso hospitalario, esta puede ser una enfermedad grave e incluso mortal especialmente para poblaciones como niños, ancianos y grupos de riesgo.

En nuestro estudio, las tasas de hospitalización siguen una línea ascendente de la temporada 2016-2017 a la 2018-2109. Sin embargo, en la temporada 2019-2020 la tasa de hospitalización por gripe ya es considerablemente inferior a la última temporada citada. Esto se debe a que el final de la temporada 2019-2020 coincide con el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2. En la temporada 2020-2021 el descenso de la tasa de hospitalización por gripe es más pronunciado. Esto se puede ser explicado por un infra diagnóstico de los casos

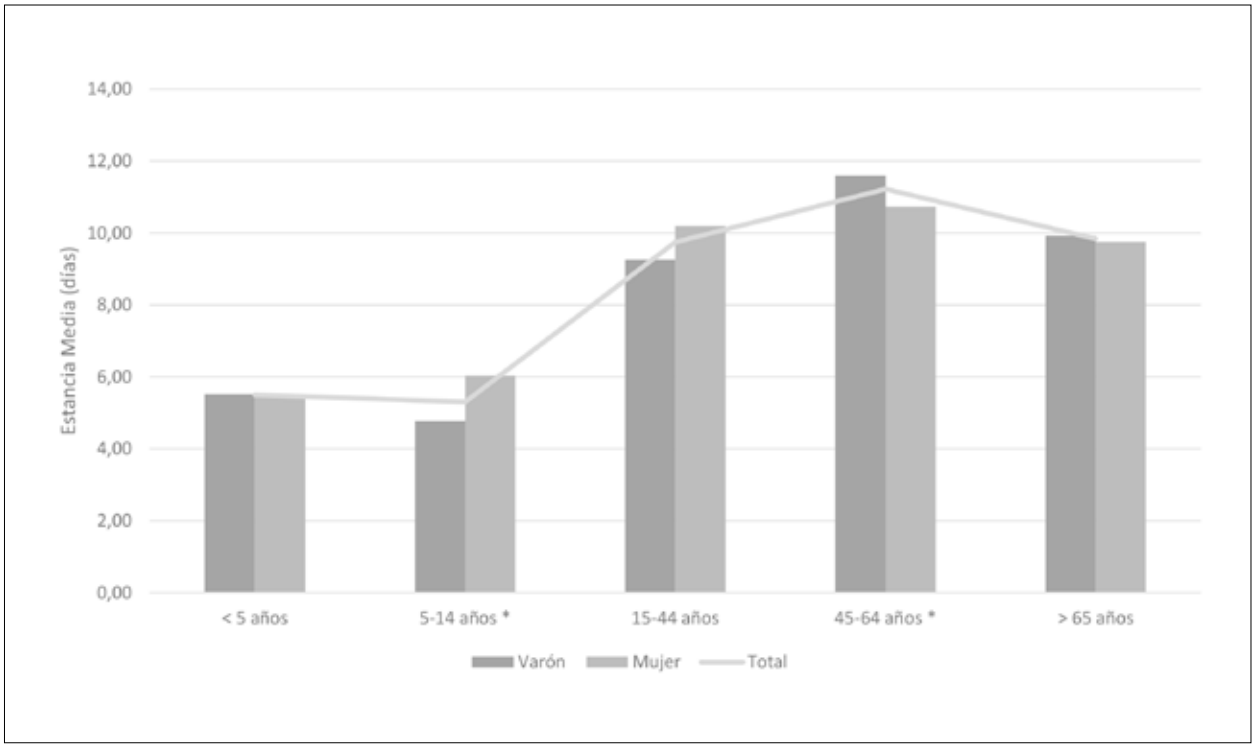


Figura 4. Estancia media hospitalaria (días) por grupos de edad, 2016-2021.
*Notas. * p< 0,001 comparación hombres vs mujeres. La estancia por grupos de edad es significativa con un p< 0,001, para hombres, mujeres y total. El gráfico representa la estancia media hospitalaria (días) por grupos de edad tanto en varones como en mujeres. Los datos han sido extraídos del Sistema Nacional de datos hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD).*

de infección por gripe durante la pandemia por SARS-CoV-2. Por otro lado, la implementación de restricciones como el uso de mascarillas, el lavado de manos, la realización de cuarentenas, el cierre de escuelas, la mejor ventilación de espacios y la distancia interpersonal puede haber contribuido a la disminución de casos, hospitalizaciones y muertes por influenza durante la temporada 2020-2021. También se debe tener en cuenta que el mayor éxito de la campaña de vacunación frente a influenza durante esta temporada podría haber disminuido la incidencia de la gripe. Según los datos recogidos por el Informe Anual de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España, durante la temporada 2020-2021, se observó que la circulación de SARS-CoV-2 fue considerablemente mayor que la del virus gripal y otros virus respiratorios, que han permanecido con niveles que podemos considerar iguales a los que tenemos habitualmente "intertemporada" es decir entre dos estaciones gripales, con excepción del VRS que presentó una onda epidémica atípica en el tiempo (11). Asimismo, debido al bajo nivel de al que ha circulado la gripe durante esta temporada, no fue posible identificar el tipo de gripe circulante con la vigilancia centinela (11). Por otro lado, según ha informado la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), la temporada 2022-2023 ha sido una temporada que mantiene el patrón epidemiológico similar a la prepandemia, con picos entre noviembre y marzo. Además, se ha podido observar que la mayor parte de las hospitalizaciones se dieron en pacientes menores de 1 año de edad y en los mayores de 65 años de edad (12).

A diferencia de como ocurre con otras enfermedades respiratorias, como es la enfermedad neumocócica, en la que la ratio varón-mujer es de 2,5:1 (13), no se han encontrado grandes diferencias entre sexos, si bien la tasa de hospitalización es ligeramente superior en varones en todas las temporadas estudiadas. La mayor diferencia, tanto en hospitalización como en mortalidad, se observa en pacientes mayores de 45 años. Esto probablemente se deba al mayor número de comorbilidades detectadas en varones durante este estudio. Los varones ingresados durante las 5 temporadas estudiadas presentaron una mayor incidencia de comorbilidad con EPOC, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e ictus. La única comorbilidad que tuvo mayor incidencia en mujeres durante las temporadas a estudio fue la insuficiencia cardiaca congestiva.

Por otro lado, se ha visto como los pacientes con infección por influenza tienen un aumento del riesgo cardiovascular durante los siguientes años. A nivel cardiovascular, los pacientes con gripe van a tener un mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular (FA), así como otras muchas entidades. El riesgo de padecer un ataque cardiaco es diez veces mayor en un paciente ingresado por influenza que en aquellos que no presenten dicha

entidad (14). Además, se ha visto que en temporada de gripe el número de ingresos por insuficiencia cardiaca aumenta en un 24%, provocando un desborde hospitalario. Estos sujetos con comorbilidades presentan más riesgo de requerir ventilación mecánica, de presentar lesión renal aguda y por tanto de muerte (15). Asimismo, el riesgo relativo de presentar una FA en pacientes ingresados por gripe es de 1,8 respecto a aquellos pacientes sin infección por influenza. Cabe destacar que cuando estas personas se vacunan de la gripe disminuye el riesgo de presentar FA. Por otra parte, se ha podido observar como los pacientes que están vacunados en el momento de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) van a tener un mejor pronóstico que aquellos pacientes que no se han vacunado (16). Del mismo modo, en el estudio realizado por Kwong JC et al. se observó como los pacientes con infección por influenza tienen un mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular agudo (17).

Por otra parte, en una revisión sistemática realizada por Giacchetta et al. se concluyó que los pacientes con enfermedades crónicas tienen un riesgo de complicaciones hasta tres veces mayor en comparación con las personas sanas (18).

Todo esto nos lleva a pensar que una posible medida a tomar sería la vacunación antigripal para, de esta forma prevenir complicaciones asociadas a la enfermedad gripal como son la EPOC, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica o diabetes mellitus. Por consiguiente, es interesante destacar que en el estudio "*impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease*" se observó que la vacunación frente a influenza después de un IAM es segura y además ofrece una protección equivalente a terapias estándar de prevención secundaria como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (19). Además, se menciona que la vacunación antigripal reduce los eventos cardiovasculares en los 12 meses siguientes a haber sufrido un IAM (20).

Por otro lado, en un estudio realizado por Pang Y, et al. entre las temporadas 2013-2016 se observó como aquellos pacientes vacunados contra la influenza presentaron un riesgo significativamente menor de muerte intrahospitalaria entre los pacientes mayores ingresados por enfermedades cardiovasculares y respiratorias. De esta forma se sugirió que la vacunación repetida contra la influenza tiene efectos protectores sobre las enfermedades cardiovasculares o respiratorias (21). Asimismo, en un estudio trasversal realizado en hospitales centinelas en Cataluña durante las temporadas gripales 2018-2020 se observó que el nivel de ingresos en UCI fue significativamente mayor en los casos no vacunados en comparación con los vacunados y, por consiguiente, la vacuna contra la influenza reduce los costes de hospitalización (22). También es de interés destacar que en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto riesgo cardiovascular la vacunación antigripal ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y la mortalidad en comparación con placebo (23,24).

Además, es importante destacar que, entre las indicaciones de vacunación antigripal aprobadas por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España el 12 de septiembre de 2023 para la temporada 2023-2024, se encuentran, en el grupo 3, aquellas personas menores de 60 años, con condiciones de riesgo como son la diabetes mellitus, síndrome de Cushing, obesidad mórbida, enfermedades crónicas cardiovasculares, neurológicas o respiratorias; así como otras muchas comorbilidades. Asimismo, se recomienda la administración conjunta de las vacunas frente a COVID-19 y gripe (25). Esto apoya la necesidad de llevar a cabo una adecuada vacunación antigripal, de forma que esto conseguiría disminuir de forma considerable el riesgo cardiovascular, así como otras muchas comorbilidades. También es importante destacar que, a pesar del aumento del coste del calendario vacunal en los últimos años, debido al gasto sanitario que supone el tratamiento de las enfermedades que pueden ser prevenidas por la vacunación, es rentable vacunar a las personas a lo largo de su vida principalmente a aquellas con factores de riesgo. Asimismo, no se debe olvidar que con el progresivo envejecimiento de la población, Una importante parte del coste sanitario producido por las enfermedades inmunoprevenibles podría disminuir si se aumentase la cobertura de vacunación en la edad adulta (26).

En conclusión, la gripe puede ser una enfermedad grave e incluso mortal, especialmente en pacientes de riesgo. En diversos estudios se ha detectado un riesgo elevado de eventos cardiacos graves tras una infección gripal, lo que subraya la influencia directa de la gripe en el agravamiento de comorbilidades cardiovasculares. En base a esto, se propone la vacunación como una intervención esencial y eficaz, no solo disminuyendo la incidencia y las complicaciones del virus de la gripe sino también reduciendo la mortalidad y los eventos cardiacos en pacientes con riesgo cardiovascular. Por consiguiente, esta práctica preventiva se perfila no solo como una acción de cuidado inmediato sino también como una inversión a largo plazo para la salud pública y la eficiencia del sistema sanitario, marcando la importancia de incorporar estrategias firmes de vacunación para mejorar el pronóstico y la calidad de vida en la población.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Arrazola Martínez P, Eiros Bouza JM, García-Sastre A, Gil-de-Miguel Á, Puig-Barberá J. Vacuna antigripal adyuvada: 20 años protegiéndonos de la gripe. España; 2023. 72 p.

2. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: Past and present. Annu Rev Med. 2000; 51: 407-421.
3. Delegado-Sanz C, Oliva J, Mazagatos C, Larrauri A. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2019-2020. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.
4. Delegado-Sanz C, Oliva J, Larrauri A. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2016- 2017 (Desde la semana 40/2016 hasta la semana 20/2017). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España.
5. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. The Lancet. 2018; 391(10127): 1285-1300.
6. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM et al. Influenza. Nat Rev Dis Primer. 2018; 4(1): 3.
7. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. Am J Med. 2008; 121(4): 258-264.
8. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. Influenza Other Respir Viruses. 2017; 11(5): 372-393.
9. Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. Protocolo de estudios de bases de datos de cohortes para medir la eficacia de la vacuna antigripal en la Unión Europea y los Estados miembros del Espacio Económico Europeo.
10. Quan H, Li B, Couris CM et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol. 2011; 173(6): 676-682.
11. Instituto de Salud Carlos III. Informe Anual de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda en España. Temporada 2020-2021. SiVIRA. Disponible en: Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios (isciii.es).
12. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) en España. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. 2023. Report 145.
13. Gil-Prieto R, Pascual-Garcia R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. Hum Vaccines Immunother. 2016; 12(7): 1900-1905.
14. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. Vaccine. 2021; 39(Suppl 1): A6- A14.
15. Pumarola T, Díez-Domingo J, Martinón-Torres F et al. Excess hospitalizations and mortality associated with seasonal influenza in Spain, 2008-2018. BMC Infect Dis. 2023; 23(1): 86.
16. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Circulation. 2021; 144(18): 1476-1484.
17. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med. 2018; 378(4): 345-353.
18. Giacchetta I, Primieri C, Cavalieri R, Domnich A, de Waure C. The burden of seasonal influenza in Italy: a systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and mortality. Influenza Other Respir Viruses. 2022; 16(2): 351-365.
19. Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2017; 24(9) :962-970.
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 2021; 42(34): 3227-3337.
21. Pang Y, Yu M, Lv M et al. Repeated influenza vaccination and hospitalization outcomes among older patients with cardiovascular or respiratory diseases. Hum Vaccines Immunother. 2021; 17(12): 5522-5528.
22. Soler-Font M, Aznar-Lou I, Basile L et al. Costs and factors associated with hospitalizations due to severe influenza in Catalonia (2017-2020). Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(22): 14793.
23. Maniar YM, Al-Abdouh A, Michos ED. Influenza vaccination for cardiovascular prevention: Further Insights from the IAMI Trial and an Updated Meta-analysis. Curr Cardiol Rep. 2022; 24(10): 1327-1335.
24. Modin D, Lassen MCH, Claggett B et al. Influenza vaccination and cardiovascular events in patients with ischaemic heart disease and heart failure: a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2023; 25(9): 1685-1692. doi: 10.1002/ejhf.2945.
25. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España. Actualización.
26. Fernández Conde S, Cifo Arcos D, Sánchez-Cambronero Cejudo L, Olmedo Lucerón C, Fernández Dueñas A, Cantero Gudino E, Limia Sánchez A. Actualización del coste de vacunar a lo largo de toda la vida en España para el año 2023. Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: e202312116.

Si desea citar nuestro artículo:
Díaz Gil A, Gil-Prieto R, Hernández Barrera V, Gil de Miguel Á. Enfermedad hospitalaria por gripe y sus comorbilidades en España (2016-2021). An RANM. 2024;141(01): 30–39. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev03

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev04
Enviado: 18.01.24 | Revisado: 02.02.24 | Aceptado: 10.02.24

REVISIÓN

NUEVOS TIEMPOS, NUEVOS SISTEMAS PARA EL APRENDIZAJE DE LA CIRUGÍA

NEW TIMES, NEW SYSTEMS FOR LEARNING SURGER

José Antonio Rodríguez Montes[1]
1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Cirugía General*

Palabras clave:
Nuevas tecnologías en cirugía;
Educación quirúrgica;
Aprendizaje de la cirugía.

Keywords:
New technologies in surgery;
Surgical education;
Surgical learning.

Resumen
Se analiza la evolución de la tradicional *tékhne* quirúrgica a la cirugía tecnológica actual y se concretan los problemas planteados en esta transición. Se expone la metodología educativa en cirugía, el origen de los programas de formación quirúrgica de excelencia vigentes, los problemas que se plantean para el aprendizaje de las nuevas tecnologías, así como las modalidades de aprendizaje basadas en la simulación y en la realidad virtual. Se concluye que, de todos los métodos disponibles, la simulación es la manera actual válida de aprender y que es necesario establecer programas universales de simulación en los planes de formación quirúrgica.

Abstract
The evolution from the traditional surgical t*ékhne* to the current technological surgery is analyzed and the problems raised in this transition are specified. The educational methodology in surgery, the origin of the current surgical training programs of excellence, the problems that arise for learning new technologies, as well as the learning modalities based on simulation and virtual reality are presented. It is concluded that of all available methods, simulation is the current valid way of learning and that it is necessary to establish universal simulation programs in surgical training plans.

El aprendizaje no es alcanzado por casualidad, debe ser procurado con ardor y atendido con diligencia.
Abigail Adams (1744-1818). Esposa y asesora del 2º Presidente de EEUU John Adams y madre del 4º Presidente, John Quincy Adams

EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA

En la evolución de la cirugía, según Laín Entralgo, se distinguen dos etapas de diferente duración: la pretécnica y la técnica. La pretécnica, caracterizada por una mezcla de empirismo y magia, se extiende desde los orígenes de la Humanidad hasta la Grecia de los siglos VI y V a.C. La técnica nace hace 2.500 años y en ella el médico intenta curar al enfermo sabiendo lo que hace y por qué lo hace; preguntándose lo que en sí mismo son el remedio, la enfermedad y el hombre. Durante este largo período trata de responder a estas preguntas a través de la Ciencia de la naturaleza (*physiologia*).

La primera etapa de la era técnica transcurre desde Alcmeón de Crotona (540-500 a.C.) e Hipócrates (460-377 a.C.) hasta los médicos helenísticos y posgalénicos. Con Alcmeón de Crotona se inicia una etapa basada en la *tékhne,* definida por la convicción de que la enfermedad se origina por fenómenos naturales susceptibles de ser modificados o revertidos, etapa que fue el germen de la medicina moderna. La segunda etapa está constituida por la incorporación de los helenismos a las grandes culturas de la Edad Media. El tercer período comienza en el siglo XIV y comprende desde la Baja Edad Media hasta la Primera Guerra Mundial (1914-1918) y se suele dividir en Renacimiento, Barroco, Ilustración, Romanticismo y Positivismo. Por último, la época actual, que comienza a partir de la Primera Guerra Mundial, en la que se implantan de modo definitivo las características de la era técnica.

¿Cómo se ha evolucionado de la tradicional *tékhne* quirúrgica a la cirugía tecnológica actual (Tecnociencia)?

La cirugía vigente se basa en el extraordinario desarrollo de la tecnología y en la concepción antropológica de la Medicina. Es en esencia una

Autor para la correspondencia
José Antonio Rodríguez Montes
Dpto. de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid
C/ Arzobispo Morcillo, 4 · 28029 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ja.rodriguezmontes@uam.es

continuación de la cirugía de la segunda mitad del siglo XIX, es decir, una cirugía científica basada en una Patología Quirúrgica, pero con rasgos y matices exclusivos que la caracterizan. Tres etapas de desarrollo quirúrgico han tenido lugar en el siglo XX (de 1900 a 1918; de 1919 a 1945 y de 1946 hasta el presente) en las que en cada una de ellas han habido hechos significativos que han influido en la historia de la cirugía. Los primeros 20 años del siglo XX representan una sucesión de la revolución que ocurrió en las ciencias básicas en el último tercio del siglo XIX; muchos avances se hicieron durante la Primera Guerra Mundial al adquirir protagonismo la cirugía. En los inicios del siglo XX se incrementan las bases científicas necesarias para continuar la evolución de la cirugía y el desarrollo de nuevos métodos. Después de la Segunda Guerra Mundial, la evolución de la cirugía se vió afectada por motivos socio-económicos y los avances tecnológicos, más que por logros individuales únicos.

Han sido los avances científicos y técnicos los que han facilitado la transición desde la tradicional *tékhne* quirúrgica a la cirugía tecnológica moderna. No obstante, la cirugía actual se sigue presentando como un *saber hacer manual e instrumental* que continuamente busca sus fundamentos en conocimientos derivados de diversas disciplinas científicas y que asienta sus crecientes posibilidades técnicas en la moderna tecnología. Es el *saber hacer* manual e instrumental (*cheirogiké epistetéme*) realizado con las manos del cirujano y sus instrumentos, sobre o dentro del cuerpo del paciente, el que se corresponde con la tradicional *tékhne* quirúrgica, y ha sido el rápido desarrollo de la moderna tecnología el que ha dado lugar a la cirugía tecnológica. En la tradicional *tékhne*, los componentes del acto quirúrgico son la mano del cirujano, los instrumentos quirúrgicos y el paciente, con el campo operatorio delimitado en su cuerpo; en la cirugía tecnológica lo que sucede es que el instrumento en la mano del cirujano ha sido sustituido por una tecnología compleja (tecnociencia) que se interpone entre la mano del cirujano y el campo operatorio.

¿Qué problemas se plantean en la transición de la tradicional *tékhne* a la cirugía tecnológica?

Acorde con Cristóbal Pera, se concretan a nivel de los tres componentes básicos: mano, instrumentos y paciente. A nivel de la mano del cirujano son exigibles nuevas destrezas para el manejo de la tecnología quirúrgica; a nivel de instrumentos, su sustitución por las nuevas tecnologías robóticas exige un alto coste económico, y a nivel del paciente, la cirugía tecnológica lo aleja físicamente del cirujano. Por ello, es esencial evitar que la cirugía se convierta en una competición entre consorcios de tecnologías y cirujanos con una proyección mediática desmesurada, y procurar que la mano del cirujano siga siendo el *instrumento de los instrumentos* (Aristóteles cita este dicho atribuyéndolo a Anaxágoras) y que los nuevos cirujanos dediquen tiempo suficiente para atender al paciente antes y después de la operación. Solo si esto ocurre, la cirugía seguirá siendo ciencia, arte, técnica y humanismo.

APRENDIZAJE DE LA CIRUGÍA

La metodología educativa de la cirugía, además de un programa teórico (área cognitiva), incluye los procedimientos *biótico* (aprendizaje por la vivencia), *práxico (a*prendizaje por la acción) y ergodidáctico (aprendizaje por la autoactividad). A partir del perfil inicial se deben definir qué cambios en los conocimientos (área cognitiva), en las habilidades (área de psicomotricidad) y en las actitudes (área de la afectividad) deben ser alcanzados. Al final del proceso educativo, el cirujano deberá haber adquirido conocimientos, capacidades y actitudes que no tenía previamente. .El objetivo es conseguir cirujanos competentes, lo que *significa que se poseen los conocimientos y habilidades que permiten una asistencia a los enfermos basada en los principios actuales de la medicina y de la cirugía,* ya que para un ejercicio profesional adecuado, el cirujano debe adquirir los conocimientos de la ciencia médica y, además, de las técnicas quirúrgicas, sin pretender, en modo alguno, limitarse a éstas; primero se requiere una buena formación médica para, sobre esta base, desarrollar la especialización quirúrgica. Este espíritu anima la conocida frase del cirujano estadounidense John Deaver (1855-1931) *un cirujano debe ser algo más que un médico y no algo menos,* dicho de otra manera, *el cirujano debe ser un médico que además opera,* aserto que ya hizo Guido Lanfranco, en 1296, en su obra Chirurgia Magna: *no se puede ser un buen médico sin entender la Cirugía; del mismo modo no se puede ser un buen cirujano sin conocimiento de la Medicina*.

Desde hace más de 150 años el aprendizaje quirúrgico en todo el mundo se ha cimentado en el modelo tradicional mentor-aprendiz iniciado por Bernhard von Langenbeck (1810-1887) en Alemania y perfeccionado por William Stewart Halsted (1852-1922) en E.E.U.U., lo que ha supuesto un antes y un después en la enseñanza de la cirugía. Hasta entonces, la educación quirúrgica -salvo en algunos pocos lugares de Europa- era errática, no estandarizada y muy poco regulada.

Langenbeck ideó y desarrolló en la *Charité* de Berlín un sistema donde los médicos en formación residirían en el hospital mientras asumían responsabilidad progresiva en el cuidado de los pacientes quirúrgicos. El modelo fue conocido por William Halsted quien lo adoptó en el Hospital Universitario Johns Hopkins a finales del siglo XIX (1) desde donde posteriormente se extendió a todos los Estados Unidos y al resto del mundo (2).

El programa de residencia de Halsted proporcionó la primera estructura educativa para los aprendices de cirugía, aunque basada en algunos elementos de la formación quirúrgica alemana

(3). El patrón germano consistía en ser asistente del jefe durante muchos años en una clínica quirúrgica universitaria hasta lograr el puesto de primer ayudante del profesor, posición en la que permanecían más años, hasta alcanzar una jefatura en una universidad menor u optaban por la práctica privada. Una de las grandes contribuciones de Halsted fue hacer del residente o del jefe de residentes, y no del profesor, el centro de atención. Mientras que en el modelo alemán todas las actividades recaían en el profesor, en el sistema de Halsted estaban enfocadas hacia el residente; el jefe de residentes era el responsable de todos los pacientes y quien realizaba la mayoría de las operaciones. En particular, del modelo alemán asumía la integración de las ciencias básicas y de las prácticas, la formación clínica, la presencia de profesores a tiempo completo y la competitividad. Sin embargo, a diferencia del modelo alemán; Halsted proponía más práctica clínica, menor dedicación a las ciencias básicas y más responsabilidad y autoridad en el residente.

Halsted realizó muchas aportaciones originales a la cirugía, por las que es conocido como "el padre de la cirugía norteamericana"; sin embargo, para muchos su mayor contribución se produjo en el campo educativo (1,4), aunque solo publicó un artículo al respecto (5) donde expone su programa de residencia. El tiempo medio de aprendizaje para alcanzar el puesto de jefe de residentes en su hospital era de ocho años con dedicación a tiempo completo: seis años como *assistant* y dos años como *house surgeon,* sin garantía de progresión (4). La supervisión la realizaba un residente superior en lugar del profesor y a medida que los residentes adquirían más experiencia, asumían mayor responsabilidad e independencia. Además, se esperaba de ellos que realizaran investigación. Había una estructura piramidal y una intensa competencia por avanzar al nivel superior. Ningún interno estaba casado y ningún residente se casaba hasta finalizar su formación. Las frases más citadas en Hopkins eran: “viaja más rápido quien viaja solo” y “la medicina es una amante que requiere atención las 24 horas del día” (6). Aunque el modelo halstediano era muy rígido y severo, logró excelentes resultados y ha sido la base de los programas formativos de excelencia vigentes con pocas modificaciones conceptuales (7), aunque se han añadido algunas otras modalidades de enseñanza. No obstante, todo el conjunto sigue basado en el principio *see one, do one, teach one* (observarlo, hacerlo, enseñarlo). El exitoso sistema MIR español, implantado en 1976, es una extrapolación del modelo norteamericano de “aprender trabajando” (8, 9).

Por otra parte, aunque la diéresis, exéresis y síntesis siguen siendo los elementos básicos del oficio, las nuevas tecnologías aplicadas en cirugía, como la cirugía mínimamente invasiva (cirugía laparoscópica, endoscópica, endoluminal) y la cirugía asistida por robots han cambiado definitivamente la forma en que muchas operaciones eran efectuadas, constituyéndose en la vanguardia de una nueva era de la cirugía.

El advenimiento y desarrollo de la realidad virtual y de la simulación como modalidades para la educación y entrenamiento en cirugía han afectado a la práctica quirúrgica actual en una forma cuyo futuro puede ser difícil de predecir.

Aquel que realiza una técnica cien veces al año, la hará mejor que aquel que la hace diez y aunque generalmente la práctica y la experiencia hacen la perfección en la cirugía “algunos cirujanos pueden repetir cien veces el mismo error y a eso lo llaman experiencia” (Charles Horace Mayo, 1926). Una técnica quirúrgica correcta requiere práctica, constancia y diligencia, objetivo alcanzable con la praxis de la misma en el animal de laboratorio, ya que los aspectos puramente técnicos tienen mucho en común. Sin embargo, por imperativo ético-legal (10, 11) y otros factores, en muchos casos el empleo de animales solo con fines de adiestramiento quirúrgico puede y debe ser sustituido por el uso de simuladores siguiendo los principios pedagógicos del aprendizaje motor de Fitts y Posner: etapa cognitiva, etapa integrativa y etapa autónoma (12).

MODALIDADES DE APRENDIZAJE

El informe *To err is human,* publicado en 1999, estimaba en casi 100.000 las muertes anuales ocurridas en hospitales de EEUU debido a errores en la práctica clínica (13). El Informe planteó la necesidad de intentar evitar estos errores mejorando la formación de los profesionales, y concluía que *las organizaciones de asistencia sanitaria deberían establecer programas de formación empleando métodos probados, entre ellos la simulación.* Desde entonces varias organizaciones, incluida la OMS (14, 15), han elaborado guías para implantar la cultura de la seguridad en la práctica clínica y se han hecho grandes esfuerzos para mejorar el aprendizaje de los cirujanos; entre otros, el desarrollo de laboratorios para el entrenamiento en las nuevas tecnologías mediante modalidades de aprendizaje diferentes a las clásicas, entre las que se incluyen la simulación (animal, sintética, computacional), modelos animales y cadavéricos, métodos informáticos y técnicas de realidad virtual.

Los modelos animales y cadavéricos son los que presentan mayor semejanza con la realidad. Pueden ser inanimados (cadáveres y órganos) y animados (animales vivos); estos últimos, aunque están disponibles, son costosos, y al igual que los inanimados, necesitan unidades especiales y, en el caso de cadáveres, autorización legal para su uso docente.

¿Qué se requiere para implantar un programa de aprendizaje por simulación?

Además de un presupuesto económico, se requiere un espacio físico adecuado, personal administrativo, instructores y profesores en número y nivel

suficientes, simuladores, modelos y materiales, así como un programa de formación adaptado a las necesidades de los cirujanos en formación. El presupuesto dependerá del tipo, numero y complejidad de los simuladores y del volumen del personal adscrito al programa.

¿Qué problemas se plantean para el aprendizaje de las nuevas tecnologías?

El aprendizaje de las nuevas tecnologías plantea problemas derivados de la variedad de técnicas y equipos, la frecuente aparición de nuevas plataformas robóticas, la adopción masiva de las nuevas tecnologías por todos los cirujanos (necesidad de entrenamiento y cirujanos totalmente vírgenes), a lo que se suma la reducción de la jornada laboral de los Residentes con la consecuente menor dedicación a la instrucción.

De todas las modalidades de aprendizaje, la simulación es la más conveniente. El entrenamiento basado en la simulación no solo corrige la carencia de experiencia clínica sino que se ha convertido en una herramienta de evaluación de competencias y el desempeño clínico (16, 17) por varias sociedades científicas, entre otras por el *Royal College of Physicians and Surgeons of Canada* y la *American Board of Anesthesiology.* Actualmente en muchos hospitales, la simulación clínica forma parte de la formación de sus profesionales sanitarios. La simulación es una metodología docente y el simulador su instrumento. Para cada objetivo docente hay un modelo de simulador apropiado. El mérito de un simulador no es su complejidad sino su utilidad para el objetivo docente que se propone. Con la simulación es posible adquirir habilidades cognitivas (16, 17) cuyo déficit se hace patente en situaciones críticas (18). Aunque clásicamente estas habilidades se adquirían con la práctica clínica, las normas de seguridad del paciente hacen inadmisible esta opción, por lo que es esencial instaurar el entrenamiento mediante la simulación como procedimiento de aprendizaje.

¿Qué ventajas aporta el aprendizaje basado en la simulación?

Es un aprendizaje basado en la solución de casos prácticos cuyo objetivo es incrementar la seguridad del paciente y mejorar los resultados clínicos; disminuye la curva de aprendizaje, siendo ésta cualitativamente mejor que el método clásico; las habilidades técnicas adquiridas son transferibles a la realidad; elimina los problemas éticos, ya que se puede repetir la técnica cuanto sea necesario y cuando se decida, sin que ello implique un riesgo para el paciente, lo que hace que se pueda aprender a través del error (16); permite mejorar el trabajo en equipo; es un medio seguro y controlado, ya que se interactúa con conocimientos, destrezas y factores humanos, y es muy valioso para adquirir, mejorar y mantener habilidades sin lesionar la identidad del profesional; permite simular situaciones clínicas y entornos diferentes y también el *feed-back* o *debriefing* en tiempo real, donde el cirujano puede reconocer sus errores, reflexionar sobre los mismos y corregirlos. Se considera parte clave del aprendizaje y es más eficaz que los métodos tradicionales para integrar los conocimientos y habilidades clínico-quirúrgicas complejas (19).

¿Qué inconvenientes tiene la simulación?

La simulación tiene varios inconvenientes (17): gran parte del peso de la enseñanza recae en el instructor; los medios técnicos disponibles limitan la enseñanza en esta área; la simulación imita pero no reproduce exactamente la realidad, cuestión que siempre hay que considerar; la simulación traslada de modo fidedigno las habilidades adquiridas a la práctica clínica; no obstante, la respuesta aprendida en una situación simulada aplicada a una situación real debe predecirse con cautela, puesto que la simulación puede provocar un exceso de confianza; y las situaciones de simulación pueden generar en el discente estrés e intimidación.

¿Cómo se evalúa en el cirujano el aprendizaje por simulación?

La evaluación del aprendizaje por simulación requiere realizar un video completo de la cirugía practicada y que sea revisado por expertos; proceso que tiene como inconvenientes la poca disponibilidad de revisores y que la evaluación es subjetiva. Para asegurar su éxito, el aprendizaje mediante simulación requiere establecer previamente un guión y objetivo lo más realistas posibles; deben ser repetitivos y parte del currículum en formación continua; el grado de dificultad debe adaptarse al nivel de competencia del cirujano y debe realizarse un *debriefing* o *feed-back* al final de toda sesión de simulación (20).

Recientes aportaciones a la simulación emanadas de las sociedades científicas robóticas recomiendan que la educación quirúrgica esté bien estructurada y siga un plan preestablecido, sobre todo en la cirugía mínimamente invasiva y especialmente en la cirugía asistida por robots. Este modelo se fundamenta en los pilares siguientes: *E-learning* (clases *on line* o presenciales sobre el manejo de los nuevos instrumentos), *Hands-on training* (simulaciones en modelos o consolas virtuales (*dry laboratory*) seguido de simulación en animales (*wet laboratory*), *Proctored Surgery* (cirugía en vivo en pacientes empezando por casos sencillos y supervisados siempre por un experto) y *Supervised "Alone" Surgery* (cirugía siendo cirujano independiente, pero revisando los videos por expertos (21, 22).

¿Qué factores han impulsado el uso de la simulación?

Entre otros, la seguridad y derechos del paciente, las crecientes demandas de responsabilidad médico-

legal, la restricción para la educación médica que por imperativo legal ha supuesto la reducción de la jornada laboral de los cirujanos en formación, los cambios en el modelo asistencial, la evidencia de que las habilidades en situaciones críticas infrecuentes sólo pueden adquirirse con simulación y la importancia de adquirir las habilidades clínicas y la capacidad de razonamiento clínico al mismo nivel que los conocimientos.

CONCLUSIONES

Acorde con la evolución de la cirugía y los conocimientos actuales, se puede concluir: 1.- los simuladores han cambiado la metodología de aprendizaje de los cirujanos; 2.- la simulación es el modo actual más aceptado y válido de entrenamiento quirúrgico; 3.- se requiere educación continua para la adopción de nuevas tecnologías, y 4.- es necesario establecer programas universales de simulación en los planes de formación quirúrgica.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Cameron JL. William Stewart Halsted: Our surgical heritage. Ann Surg. 1997; 225: 445-458.
2. Slama EM, Silbergleit A. William Stewart Halsted: Father of the model for our current surgical training programs. American College of Surgeons. 2016; 65-69.
3. Wright Jr JR, Schachar NS. Necessity is the mother of invention: William Stewart Halsted's addiction and its influence on the development of residency training in North America. Can J Surg. 2020; 63: E13-E19.
4. Tan SY, Uyehara P. William Stewart Halsted (1852-1922): Father of American surgery. Singapore Med J. 2010; 51: 530-531.
5. Kerr B, O'Leary JP. The training of the surgeon: Dr. Halsted's greatest legacy. Am Surg. 1999; 65: 1101-1102.
6. Halsted WS. The training of the surgeon. Bull Johns Hopkins Hosp. 1904 ;15: 267-275.
7. Potts lll JR. General surgery residency: Past, present, and future. Curr Probl Surg. 2019; 56: 170-172.
8. Tutosaus Gómez JD, Morán-Barrios J, Pérez Iglesias F. Historia de la formación sanitaria especializada en España y sus claves docentes. Educ Med. 2018; 19: 229-234.
9. Lozano Sánchez FS. Programa MIR ¿De dónde venimos? Angiologia. 2022; 94: 101-114.
10. Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. Diario Oficial de la Unión Europea de 10 de octubre de 2010; L 276/33-79.
11. Real Decreto 53/2013 por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluida la docencia. BOE núm 34 de 8 de febrero de 2013.
12. Fitts PM, Posner MI. Human performance. Belmont, CA: Brooks/Cole; 1967.
13. Konh LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human. Committee of Health Care in America. Institute of Medicine. National Academy Press Washington; 1999.
14. Ziv A, Erez D, Munz Y. The Israel Center for Medical Simulation: a paradigm for cultural change in medical education. Acad Med. 2006; 81: 1091-1097.
15. Blew P, Muir JG, Naik VN: The evolving Royal College examination in anesthesiology. Can J Anesth. 2010; 57: 804-810.
16. Stiegler MP, Neelankavil JP, Canales C, Dhillon A. Cognitive errors detected in anaesthesiology: a literature review and pilot study. Br J Anaesth. 2012; 108: 229-235.
17. Gomar Sancho C, Palés Argullos J. ¿Por qué la simulación en la docencia de las ciencias de salud sigue estando infrautilizada? Educ Med. 2011; 2: 101-103.
18. López Sánchez M, Ramos López L, Pato López O, López Álvarez S. La simulación como herramienta de aprendizaje. Cir May Amb. 2013; 18: 25-29.
19. Ruiz Gómez JL, Matín-Parra JI, González-Noriega M, Redondo-Figuero CG, Manuel-Palazuelos JC. La simulación como modelo de enseñanza en cirugía. Cir Esp. 2018; 96: 12-17.
20. Morgan PJ, Tarshis J, LeBlanc V et al. Efficacy of high-fidelity simulation debriefing on the performance of practicing anaesthetists in simulated scenarios. Br J Anaesth. 2009; 103: 531-537.
21. Rusch P, Ind T, Kimmig R, et al. Recommendations for a standardised educational program in robot assisted gynaecological surgery: Consensus from the Society of European Robotic Gynaecological Surgery (SERGS). Facts Views Vis Obgyn. 2019;11:29-41.
22. Collins JW, Levy J, Stefanidis D, et al. Utilising the Delphi Process to Develop a Proficiency-based Progression Train-the-trainer Course for Robotic Surgery Training. Eur Urol. 2019;75:775-785.

Si desea citar nuestro artículo:
Rodríguez Montes JA. Nuevos tiempos, nuevos sistemas para el aprendizaje de la cirugía. An RANM. 2024;141(01): 40–44. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev04

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev05
Enviado: 08.02.24 | Revisado: 14.02.24 | Aceptado: 07.03.24

REVISIÓN

ANÁLISIS COMPARATIVO DE PROGRAMAS DE FORMACIÓN MÉDICA ESPECIALIZADA EN CIRUGÍA PLÁSTICA: ESPAÑA, COREA DEL SUR Y JAPÓN

COMPARATIVE ANALYSIS OF PLASTIC SURGERY TRAINING PROGRAMS: SPAIN, SOUTH KOREA, AND JAPAN

Miriam Vicente-Ruiz[1]; Ángel Henares[1]; Bernardo Hontanilla[1].
1. *Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética. Pamplona, España.*

Palabras clave:
Formación especializada;
Cirugía plástica;
Programa formativo.

Keywords:
Specialty training;
Plastic surgery;
Training program.

Resumen
Este trabajo analiza y compara los programas de residencia en Cirugía Plástica, Estética y Reparadora en tres países: España, Corea del Sur y Japón. Los tres países presentan en común una formación universitaria en medicina similar con un examen nacional clasificatorio, un sistema de supervisión durante la residencia con la figura de un tutor y un papel importante de la formación en microcirugía. Las diferencias fundamentales son: los países asiáticos cuentan con un periodo de formación básica previo al inicio de la residencia y un examen preceptivo de certificación para obtener el título de especialista. Además, confieren una especial importancia a la participación en conferencias y a la publicación de artículos científicos. Por su parte, España garantiza la formación de sus residentes en los campos de cirugía de la mano, quemados y cirugía estética, además de ofrecer más oportunidades para la realización de rotaciones internacionales.

Abstract
This study analyzes and compares training programs in Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery in three countries: Spain, South Korea, and Japan. In common, they present a similar university training in medicine with a national qualifying exam, a supervision system during residency with the figure of a tutor, and an important role for training in microsurgery. As fundamental differences, Asian countries have a basic training period prior to the start of residency, in addition to a mandatory certification exam to obtain the specialist title. In addition, they give special importance to participation in conferences and the publication of scientific articles. In turn, Spain guarantees the training of its residents in the fields of hand surgery, burns and cosmetic surgery, in addition to offering more opportunities for international rotations.

INTRODUCCIÓN

La Cirugía Plástica en sus vertientes reconstructiva y estética es una especialidad médica en constante evolución que requiere de una formación sólida y diversificada. Sin embargo, las diferencias en los programas de residencia entre países pueden influir significativamente en la preparación de los cirujanos plásticos.

En este trabajo se pretende analizar y comparar los programas formativos en Cirugía Plástica en tres países: España, Corea del Sur y Japón, destacando las variaciones clave y su impacto en la formación de profesionales en esta disciplina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron y compararon los programas formativos oficiales de la especialidad de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, así como la legislación vigente a fecha de enero de 2024 en cuanto al régimen laboral de los médicos residentes y los requisitos de obtención del título de especialista, obtenidos de las autoridades competentes en España, Corea del Sur y Japón. En concreto se recogió información relativa a la formación universitaria en medicina, los requisitos de admisión, la duración y estructura del programa, la supervisión clínica, las actividades formativas, la experiencia internacional, los métodos de evalua-

Autor para la correspondencia
Bernardo Hontanilla
Dto. de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética
Avda. de Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, Navarra (España)
Tlf.: +34 948 255 400 | E-Mail: bhontanill@unav.es

ción y la formación en investigación durante la residencia, como aspectos esenciales que influyen en la formación de los cirujanos plásticos en estas naciones. Además, se revisó la literatura en materia de formación médica de esta especialidad, en especial a lo relativo a los distintos programas de residencia a nivel internacional.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se expone de manera comparativa la información relativa a los programas de residencia en España (1–3), Corea del Sur (4–7) y Japón (8,9).

Tabla 1. Comparativa de los programas de residencia de Cirugía Plástica en España, Corea del Sur y Japón.

	España	Corea del Sur	Japón
Examen Nacional de Acceso a la Universidad	Si	Si	Si
Duración Estudios de Medicina	6 años	6 años	6 años
Prácticas Durante la Carrera	Si	Si	Si
Tipos de prácticas	Observación	Observación	Observación
Examen Clasificatorio Nacional	Si	Si	Si
Tipo de Examen	Test	Test + Casos Clínicos	Test
Entrevista para la Selección de Candidatos	No	Si	Si
Internado	No	1 año	2 años
Formación Especializada	5 años	4 años	4 años
Especialista Supervisor	Si	Si	Si
Actividades Formativas Obligatorias	No	Conferencias Científicas (1 al año)	Seminarios Académicos (mínimo 4)
Formación en Microcirugía	Obligatoria	Obligatoria	Obligatoria
Formación en: • **Cirugía de la Mano** • **Quemados** • **Cirugía Estética**	Obligatoria	No obligatoria	No obligatoria
Rotaciones Internacionales Durante la Residencia	3-6 Meses	Variable	No
Exámenes Durante la Residencia	No	Anualmente	No
Examen de Certificación	No	Si	Si
Tipo de Examen	NA	Test + Habilidades	Test + Casos Clínicos
Requisitos para Certificación	NA	Una comunicación científica	Un artículo científico

Formación Universitaria en Medicina

En España, Corea del Sur y Japón, los estudiantes que desean ingresar en el grado de Medicina deben realizar un examen nacional de acceso a la universidad, tras lo cual podrán acceder en función de su puntuación a los seis años de estudios universitarios para obtener el título de médico. En estos tres países, además de la formación teórica que reciben en forma de clases magistrales, los estudiantes realizan prácticas en hospitales y centros sanitarios, siendo prácticas de observación directa en las que el estudiante participa en todo el proceso asistencial, pero sin asumir ninguna responsabilidad en el cuidado del paciente.

Requisitos de admisión al programa de formación

En los tres países existe un examen clasificatorio nacional que los médicos deben tomar al final de sus estudios universitarios de Medicina. En España y Japón este examen se compone únicamente de preguntas tipo *test*, mientras que los médicos coreanos deben además completar un examen oral consistente en casos clínicos que deben resolver. En España la selección de candidatos se basa exclusivamente en la puntuación obtenida en este examen clasificatorio, combinado con el expediente académico, mientras que en los países asiáticos estas puntuaciones son tenidas en cuenta, pero no son determinantes, ya que la selección se realiza además en función de un examen práctico y entrevistas entre los directores del programa de formación y los candidatos.

Duración y estructura del programa

En Corea del Sur y Japón, previo al acceso a la formación especializada los residentes deben completar uno o dos años de internado, respectivamente. El internado se compone de rotaciones por distintos servicios del hospital, siendo obligatorio el paso por Medicina Interna, Ginecología y Obstetricia, y Pediatría en ambos países. En Corea del Sur es obligatorio además rotar en Cirugía General, y en Japón en el servicio de Urgencias. El resto de rotaciones son adjudicadas según las preferencias del residente y las plazas disponibles en cada servicio.

En España, el residente accede directamente a la formación especializada, si bien es cierto que el primer año de residencia se compone fundamentalmente de rotaciones en Cirugía General, Cirugía Ortopédica y Traumatología, y Cuidados Intensivos, pudiendo rotar durante el segundo año en otros departamentos como Dermatología, Cirugía Vascular u Otorrinolaringología. En Corea del Sur los residentes también realizan estas rotaciones durante los dos primeros años de formación especializada, mientras que en Japón estas rotaciones se han realizado durante los dos años de internado por lo que durante la residencia no se realizan más rotaciones fuera del departamento de Cirugía Plástica.

De esta manera, la duración total de la residencia, incluyendo la formación básica o internado y la formación especializada, sería de cinco años en España y Corea del Sur, y seis años en Japón.

Supervisión clínica

Según la legislación de los tres países, el residente es un profesional en formación por lo que debe contar con una adecuada supervisión en todo momento y asumir de manera progresiva tareas de mayor complejidad y responsabilidad, acorde a su año de residencia. Existe en todas ellas una figura de especialista supervisor o tutor, que asume la tarea de formar y supervisar a los residentes, a la vez que asegura que se cumple de manera correcta el programa de formación y realiza un seguimiento de los progresos del residente.

Actividades formativas

Los tres programas destacan la importancia del propio estudio personal para adquirir los conocimientos teóricos necesarios, y recomiendan la asistencia a cursos, congresos y reuniones científicas. En España no existe la obligatoriedad de asistir a actividades formativas durante la residencia, mientras que en Corea del Sur es obligatorio acudir a una conferencia científica anual y en Japón es necesario haber acudido al menos a cuatro seminarios patrocinados por sociedades académicas en el periodo de los cuatro años de residencia.

Formación en áreas específicas

El entrenamiento en microcirugía queda recogido como parte esencial de la formación de los futuros especialistas en los tres países. Sin embargo, en cuanto a las áreas específicas de cirugía de la mano, manejo de quemados y cirugía estética, sólo el programa formativo español recoge la obligatoriedad de formarse en estos campos durante la residencia, debiendo realizarse rotaciones en centros externos nacionales o internacionales en caso de no poder recibir esta formación en el propio hospital. En Corea y Japón, la formación en estos campos no es obligatoria, aunque existe la posibilidad de realizar rotaciones en otros centros dentro del propio país o realizar una subespecialización tras la residencia.

Experiencia Internacional

La legislación española contempla la posibilidad de realizar rotaciones externas, ya sea en centros nacionales o internacionales, siempre que estos centros estén debidamente acreditados y supongan un beneficio para la formación del residente. El límite máximo se establece en cuatro meses continuados dentro de cada periodo de evaluación anual, si bien lo habitual es que las rotaciones internacionales dentro de la especialidad de Cirugía Plástica se desarrollen en un periodo de

entre tres y seis meses durante los dos últimos años de residencia. Por su parte Corea del Sur concede la realización de una estancia internacional en un centro de referencia a realizar una vez durante la residencia, la duración de esta varía en función del centro, pero habitualmente ronda entre dos y ocho semanas. Japón, en cambio, no contempla la posibilidad de rotaciones internacionales durante el periodo de formación especializada.

Métodos de evaluación

En los países asiáticos existe un examen de certificación al final de la residencia que los residentes deben aprobar para poder obtener el título de "Especialista en Cirugía Plástica". Estos exámenes se componen fundamentalmente de preguntas tipo *test*. En Japón, además, el candidato debe presentar una serie de casos clínicos en los que haya participado a partir de los cuales se le plantearán preguntas de manera oral, mientras que en Corea se incluye una parte práctica en la que se evalúan habilidades técnicas como sutura microquirúrgica, marcajes preoperatorios o colocación de placas de osteosíntesis.

En Corea del Sur, además, los residentes deben completar unos exámenes de evaluación anuales similares al examen de certificación, pero cuya puntuación no tiene trascendencia en su expediente, sino que sirven como entrenamiento para el examen de final de residencia. Además, deben acreditar un número mínimo de pacientes tratados en el ámbito de hospitalización y consultas, así como un número mínimo de intervenciones en las que ha participado como requisitos para poder acceder al título de especialista.

Formación en investigación

Todos los programas subrayan la importancia de la formación en investigación durante la residencia y animan a que el residente participe en todas las actividades investigadoras del departamento, sin especificar los medios específicos por los que se deba formar a los residentes en este campo. El sistema japonés incluye la obligatoriedad de haber publicado al menos un artículo relacionado con Cirugía Plástica como primer autor en una revista de impacto para poder presentarse al examen de certificación nacional, mientras que el coreano requiere la presentación de al menos una comunicación en una reunión científica.

DISCUSIÓN

Los programas de formación especializada para médicos residentes se elaboran con el fin de proporcionar a los médicos recién graduados una capacitación específica y garantizar que los futuros especialistas adquieren las habilidades clínicas, conocimientos y experiencia necesarios para ejercer de manera competente su campo de especialización. En un intento de estandarizar los currículos formativos entre las distintas regiones y fomentar la cooperación en la formación de residentes a nivel internacional, se han publicado numerosos trabajos que estudian sistemas residencia consolidados como el americano y el europeo (10,11) y los comparan con otros de más reciente desarrollo como el de China (12) o algunos países africanos (13). En estos trabajos se ha observado una gran heterogeneidad entre los sistemas de especialización, incluso dentro de regiones que comparten una cultura y un contexto histórico similar, como es el caso de los países ibero-latinoamericanos (14) o europeos (11). Esta heterogeneidad responde a diversos factores, como las necesidades de salud específicas de cada región, los recursos disponibles, las políticas gubernamentales y las estructuras de atención médica. Además, las diferencias culturales y normativas también pueden influir en la manera en que se estructuran y enfocan estos programas en diferentes países.

El estudio de los programas formativos nos permite comprender la estructura organizativa de los residentes de Cirugía Plástica de un país, pero no alcanza a captar la realidad del día a día de los residentes, sus aspiraciones o intereses. Con este fin se realizó en 2021 una encuesta a 290 residentes de 46 países en la que se observó que, a pesar de las grandes diferencias en los sistemas de formación entre países, la mayoría de los residentes mostraba un gran interés por la investigación y la formación internacional (15). Este estudio constituye además la muestra más amplia publicada de distintos programas de residencia, con representación de todos los continentes, por lo que permite sacar conclusiones a nivel global. Los investigadores encontraron que la duración más habitual de los programas de residencia era de cinco años, siendo más cortos en Asia (3-4 años) y más prolongados en Norteamérica y Medio Oriente (6 años), lo que concuerda con lo observado en nuestro estudio. Y, en cuanto a las horas de trabajo, se observaron diferencias muy notables entre regiones, siendo las más acusadas entre Asia, con jornadas de 80 horas semanales, y Oriente Medio, de menos de 40 horas. Estas diferencias, además, se relacionaron negativamente con el interés de los residentes en investigación, mostrando mayor tasa de interés aquellos con menor carga laboral.

Como se ha mencionado previamente, la formación en investigación durante la residencia es un aspecto muy valorado tanto por los propios residentes como por los organismos oficiales, como se ha visto en los programas formativos de países como España, Japón o Corea del Sur. En ellos, se subraya el papel fundamental de la investigación en la formación de los futuros especialistas, para fomentar el pensamiento crítico y estimular la innovación en medicina. A pesar de todo, los residentes aquejan una falta de oportunidades, de entrenamiento específico y de tiempo dentro de su jornada laboral para dedicarse a ello, como se ha constatado en varios estudios (15,16). La obligatoriedad que establ-

ecen los programas japonés o coreano puede suponer un estímulo, pero sin un apoyo institucional adecuado difícilmente se podrá lograr que la investigación se integre verdaderamente en el día a día de los residentes.

En cuanto a la formación internacional, existe un creciente interés por parte de los residentes en realizar parte de su formación fuera de sus países de residencia (15), como un medio de enriquecimiento o desarrollo profesional, exposición a diversos sistemas sanitarios y de residencia o la posibilidad de establecer conexiones globales en el campo de la propia especialidad. En este contexto, un creciente número de programas de observación clínica (*Observerships*) y de super-especialización (*Fellowships*) están siendo ofertados por centros de reconocido prestigio dentro de la especialidad, atrayendo a un número también creciente de candidatos internacionales y convirtiéndose en opciones profesionales cada vez más demandadas (17).

La especialidad de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora no está limitada a una región anatómica determinada y engloba una serie de subespecialidades dentro de ella, destacando la cirugía de la mano, el manejo de los quemados y la cirugía estética, entre otros (2). Las oportunidades de formación dentro de los distintos campos están supeditados a las directrices de cada programa y varían enormemente entre los distintos países, como hemos descrito en este trabajo. La formación específica en cirugía estética durante la residencia constituye un *gap* educativo de la mayoría de programas de especialidad actuales, siendo en parte compensado por la amplia oferta de *Fellowships* en este campo (18). Sin embargo, es preciso implementar una formación integrada en cirugía estética durante los años de residencia, para garantizar la seguridad del paciente y mejorar la calidad asistencial. En cuanto a la formación en cirugía de la mano o del quemado la mayoría de países europeos cuentan, al igual que España, con rotaciones específicas en estos campos (11), contrastando con países asiáticos como Japón o Corea del Sur que carecen de ellos.

En este estudio se han analizado programas de residencia en tres países donde la especialidad de Cirugía Plástica está bien consolidada, contando todos ellos con numerosos centros de prestigio internacional y profesionales reconocidos globalmente en este campo. En estos países, además, los programas de formación médica especializada están integrados en estructuras educativas y contextos socioeconómicos similares, lo que permite realizar una comparación dirigida fundamentalmente a los aspectos formativos diferenciales de cada sistema. Sin embargo, estos hallazgos están limitados por el estudio de estos tres únicos países, no pudiendo extrapolar los resultados a nivel global. Además, se ha recabado la información a partir de los programas nacionales oficiales y la legislación vigente, no pudiendo garantizar que éstos se correspondan íntegramente con la realidad del día a día de los residentes del país. Esperamos que un mejor conocimiento de los distintos programas formativos contribuya a la mejora recíproca de los sistemas de formación especializada a nivel nacional, mediante un aprendizaje mutuo, fomentando los intercambios y la cooperación internacional, y promoviendo estándares de excelencia en la formación de los futuros cirujanos plásticos.

CONCLUSIÓN

Los sistemas de formación especializada en España, Corea del Sur y Japón presentan en común una formación universitaria en medicina, que es similar, con un examen nacional clasificatorio, un sistema de supervisión durante la residencia, con la figura de un tutor, y un papel importante de la formación en microcirugía. Los países asiáticos cuentan con un periodo de formación básica previo al inicio de la residencia, además de un examen preceptivo de certificación para obtener el título de especialista. Además, confieren una especial importancia a la participación en conferencias y a la publicación de artículos científicos. Por su parte, España garantiza la formación de sus residentes en los campos de cirugía de la mano, quemados y cirugía estética, además de ofrecer más oportunidades para la realización de rotaciones internacionales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a Yuji Yoshikawa y So Min Oh por su inestimable ayuda en la obtención de datos de los sistemas de formación japonés y surcoreano, respectivamente.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Real Decreto 127/1984, de 11 de enero, por el que se regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista. Boletín Oficial del Estado, número 23, (de 31 de enero de 1984).
2. Orden SAS/1257/2010, de 7 de mayo, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Boletín Oficial del Estado, número 119, (de 15 de mayo de 2010).

3. Real Decreto 1146/2006, de 6 de octubre, por el que se regula la relación laboral especial de residencia para la formación de especialistas en Ciencias de la Salud. Boletín Oficial del Estado, número 240, (de 07/10/2006).
4. Park DH. Training course to become a plastic surgeon in Korea. Arch Plast Surg. 2020; 47(1): 1-2.
5. [Reglas de entrenamiento estándar]. Asociación de residentes médicos de Corea [Internet]. 2024 [Citado 4 enero 2024]. Disponible en: https://youngmd.org/84
6. [Ley para mejorar el entorno formativo y el estatus de los médicos residentes]. Centro de Información Jurídica Nacional [Internet]. 2019 [Citada 4 enero 2024]. Disponible en: https://www.law.go.kr/lsInfoP.do?lsiSeq=206696&efYd=20200116#0000
7. [Plan de estudios anual de formación para residentes]. Centro de Información Jurídica Nacional [Internet]. 2019 [Citada 4 enero 2024]. Disponible en: https://www.law.go.kr/admRulInfoP.do?admRulSeq=2100000176462#AJAX
8. [Sistema de especialistas en cirugía plástica]. Sociedad Japonesa de Cirugía Plástica [Internet]. 2021 [Citada 4 enero 2024]. Disponible en: https://jsprs.or.jp/specialist/seido/specialist/index.html
9. [Normas detalladas del sistema de especialistas en cirugía plástica]. Sociedad Japonesa de Cirugía Plástica [Internet]. 2020 [Citada 4 enero 2024]. Disponible en: https://jsprs.or.jp/specialist/seido/specialist/index.html
10. Kamali P, Van Paridon MW, Ibrahim AMS et al. Plastic surgery training worldwide: Part 1. The United States and Europe. Plast Reconstr Surg - Glob Open. 2016; 4(3): 1-9.
11. Vissers G, Kisyova R, McArthur GJ, Atkins J, Tondu T, Thiessen F. Plastic surgery training in Europe. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2022; 75(5): 1765-1779.
12. Zheng J, Zhang B, Yin Y et al. Comparison of plastic surgery residency training in United States and China. Ann Plast Surg. 2015; 75(6): 672-678.
13. Stoehr JR, Chappell AG, Hassan A, Nthumba P, Salyapongse AN. Plastic surgery across continents: a comparison of residency training in Subsaharan Africa and the United States. Ann Plast Surg. 2021; 87(1): 3-11.
14. Mayer HF, Jacobo OM, Grattarola G. Plastic surgery training in Ibero-Latin America: a cross-sectional survey study. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 2021; 74(7): 1633-1701.
15. Lindqvist EK, Noordzij N, Chopra S, Navia A, Cappuyns L, Khalaf A et al. Plastic surgery training across seven continents: Results from the First Global Trainee Survey. Plast Reconstr Surg-Glob Open. 2022; 10(10): E4520.
16. Navia A, Berner JE, Ramirez J, Will P, Tejos R, Dagnino B et al. Evaluation of research opportunities and limitations for plastic surgery residents: an international survey. Ann Plast Surg. 2021; 87(5): 488-492.
17. Abdelrahman M. The microsurgery fellowship at Chang Gung Memorial Hospital: Blossom of caterpillars. Plast Reconstr Surg-Glob Open. 2015; 3(4): 1-6.
18. Papas A, Montemurro P, Hedén P. Aesthetic training for plastic surgeons: Are residents getting enough? Aesthetic Plast Surg. 2018; 42(1): 327-330.

Si desea citar nuestro artículo:
Vicente-Ruiz M, Henares Á, Hontanilla B. Análisis Comparativo de Programas de Formación Médica Especializada en Cirugía Plástica: España, Corea del Sur y Japón. An RANM. 2024;141(01): 45–50. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev05

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev06
Enviado: 23.01.24 | Revisado: 28.01.24 | Aceptado: 04.02.24
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

CEFALEAS Y NEURALGIAS CRANEOFACIALES DESCRITAS POR AUTORES ESPAÑOLES

HEADACHES AND CRANIOFACIAL NEURALGIAS DESCRIBED BY SPANISH AUTHORS

M.ª Luz Cuadrado Pérez[1]
1. *Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid*

Palabras clave:
Síndrome de Tolosa-Hunt; Síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del líquido cefalorraquídeo; Cefalea numular; Cefalea troclear; Epicránea fugax; Neuralgias craneofaciales.

Keywords:
Tolosa-Hunt syndrome; Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis; Nummular headache; Trochlear headache; Epicrania fugax; Craniofacial neuralgias.

Resumen
Los médicos españoles han realizado contribuciones importantes a la nosología de las cefaleas mediante la descripción de diversos síndromes. En 1954, Eduardo Tolosa Colomer publicó el primer caso de síndrome de Tolosa-Hunt, un cuadro clínico caracterizado por dolor orbitario y parálisis de músculos extraoculares debido a la presencia de una inflamación granulomatosa en el seno cavernoso. En 1980, José Félix Martí Massó describió el cuadro de pseudomigraña con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo, que se manifiesta con episodios de cefalea tipo migraña, déficits neurológicos transitorios y elevación de los linfocitos en el líquido cefalorraquídeo, generalmente con un pronóstico benigno. Desde el año 2002, Juan Pareja y su grupo han identificado varias entidades, entre las cuales se incluyen: la cefalea numular, caracterizada por dolor localizado en una pequeña área del cráneo con forma de moneda; la cefalea troclear primaria, con origen en la tróclea, en el ángulo superointerno de la órbita; la epicránea *fugax*, que se manifiesta con episodios de dolor paroxístico irradiado a lo largo de la superficie de la cabeza, siguiendo una trayectoria lineal o en zigzag, y la oftalmodinia y la rinalgia idiopáticas, que se presentan con dolor en el globo ocular o en la nariz sin causa aparente. Asimismo, Juan Pareja ha descrito varias neuralgias de ramas terminales del trigémino, que se caracterizan por provocar dolor limitado al territorio cutáneo correspondiente y que típicamente responden al bloqueo anestésico del nervio. Por último, la cefalea opresiva paroxística, descrita por el mismo autor, se manifiesta con episodios breves de dolor de cabeza unilateral, de cualidad opresiva, sin síntomas acompañantes. Todas estas descripciones han sido documentadas en publicaciones científicas y la mayoría de ellas han tenido un impacto considerable en la práctica clínica.

Abstract
Spanish physicians have made important contributions to the nosology of headaches by describing various syndromes. In 1954, Eduardo Tolosa Colomer published the first case of Tolosa-Hunt syndrome, a clinical picture characterized by orbital pain and paralysis of extraocular muscles due to the presence of granulomatous inflammation in the cavernous sinus. In 1980, José Félix Martí Massó described pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis, which manifests with episodes of migraine-type headache, transient neurological deficits, and elevated lymphocytes in the cerebrospinal fluid, usually with a benign prognosis. Since 2002, Juan Pareja and his group have identified several entities including: nummular headache, characterized by pain localized in a small coin-shaped area of the skull; primary trochlear headache, originating in the trochlea, in the superointernal angle of the orbit; epicrania *fugax*, which manifests with episodes of paroxysmal pain radiating along the surface of the head, following a linear or zigzag trajectory, and idiopathic ophthalmodynia and rhinalgia, which present with pain in the eyeball or nose with no apparent cause. Juan Pareja has also described several trigeminal terminal branch neuralgias, which are characterized by pain limited to the corresponding cutaneous territory and which typically respond to anesthetic blockade of the nerve. Finally, paroxysmal pressing headache, described by the same author, is manifested by brief episodes of unilateral pressing pain without accompanying symptoms. All these descriptions have been documented in scientific publications, and most of them have had a significant impact on clinical practice.

Autor para la correspondencia
M.ª Luz Cuadrado Pérez
Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid
Facultad de Medicina, Plaza de Ramón y Cajal S/N · 28040 Madrid
Tlf.: +34 91 394 14 81 | E-Mail: mlcuadrado@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de las cefaleas, han sido muchos los síndromes descritos por médicos españoles. En 1954, el neurocirujano Eduardo Tolosa Colomer publicó el primer caso de síndrome de Tolosa-Hunt. En 1980, el neurólogo José Félix Martí Massó comunicó cuatro casos de un síndrome novedoso, la pseudomigraña con pleocitosis. Por último, desde el año 2002 el neurólogo Juan Pareja y su equipo han descrito y han caracterizado un número importante de entidades (Figura 1). Esta revisión no tiene como objetivo abordar de forma exhaustiva cada uno de los cuadros descritos, sino esbozar la riqueza y relevancia de las contribuciones realizadas por nuestros médicos en este campo de la Medicina.

En 1954, Eduardo Tolosa publicó el caso clínico de un varón de 47 años con un cuadro de oftalmoplejía dolorosa, cuyo estudio *post mortem* reveló la presencia de una inflamación granulomatosa en el seno cavernoso, que afectaba a la arteria carótida interna y a los nervios craneales adyacentes (2). Unos años más tarde, en 1961, el neurocirujano estadounidense William Hunt describió seis casos nuevos y demostró el efecto de los corticosteroides (3). En 1966 esta entidad recibiría formalmente el nombre de síndrome de Tolosa-Hunt (4), y en 1988 se integraría en la primera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (5).

El síndrome de Tolosa-Hunt se caracteriza por dolor orbitario asociado a parálisis de los músculos extraoculares, y está provocado por una inflamación granulomatosa inespecífica e idiopática del seno cavernoso. Es importante descartar otras causas de oftalmoplejía dolorosa, lo que implica la realización de pruebas de laboratorio y de imagen, incluyendo resonancia magnética con contraste, además de un seguimiento clínico. En ciertos casos puede ser necesario realizar además una biopsia. Los síntomas mejoran rápidamente con la instauración de tratamiento con corticoides. No obstante, algunos pacientes presentan recurrencias y pueden requerir tratamientos prolongados con corticoides u otros inmunosupresores, e incluso radioterapia (6).

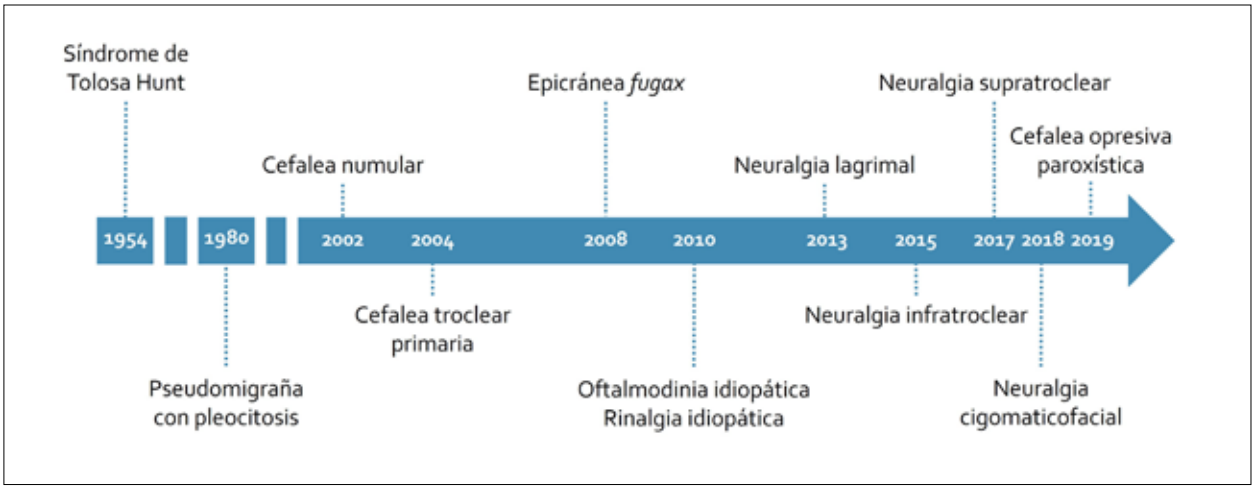


Figura 1. Cefaleas y neuralgias craneofaciales descritas por autores españoles (para cada entidad se especifica el año de su primera descripción).

SÍNDROME DE TOLOSA-HUNT

Eduardo Tolosa Colomer, padre del eminente neurólogo Eduardo Tolosa Sarró, fue un neurocirujano destacado y uno de los pioneros de la Neurocirugía de nuestro país. Nació en Barcelona en 1900, se licenció en Medicina en la Universidad de Barcelona y se doctoró en la Universidad Central de Madrid. Tras completar su formación en Neurología y Neurocirugía en París y en Madrid, focalizó su atención en la Neurocirugía. Ocupó el cargo de director del Servicio de Neurocirugía del Instituto Neurológico Municipal de Barcelona, y trabajó como neurocirujano en otros centros, como el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo y el Hospital Valle de Hebrón, donde ejerció como jefe de servicio. Su actividad asistencial y científica fue muy extensa, con aportaciones muy importantes en la patología tumoral, los traumatismos craneoencefálicos y la cirugía estereotáxica (1). A él le debemos también la primera descripción de lo que hoy identificamos como síndrome de Tolosa-Hunt.

SÍNDROME DE CEFALEA Y DÉFICITS NEUROLÓGICOS TRANSITORIOS CON LINFOCITOSIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (PSEUDOMIGRAÑA CON PLEOCITOSIS)

José Félix Martí Massó es un neurólogo de renombre en nuestro país. Nació en 1947 en Constantí, en la provincia de Tarragona, completó su formación académica como licenciado y doctor

en la Universidad de Navarra y se formó como médico especialista en la Clínica Universitaria de Navarra. Posteriormente fue el responsable del Servicio de Neurología del Hospital Nuestra Señora de Aránzazu de San Sebastián (actual Hospital Universitario Donostia). Ha dejado un legado muy importante en el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas, y en particular de las bases genéticas de la enfermedad de Parkinson. Martí Massó también es reconocido por su descripción original de la pseudomigraña con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (7).

En 1980, un grupo de neurólogos de la Clínica Mayo presentó en la Academia Americana de Neurología una serie de siete pacientes con un cuadro clínico caracterizado por cefalea de tipo migrañoso, déficits neurológicos focales transitorios y pleocitosis en el LCR (8). De forma prácticamente simultánea, Martí Massó y otros neurólogos de la Universidad de Navarra presentaron en la Reunión de Primavera de la Sociedad Española de Neurología cuatro pacientes con un cuadro clínico idéntico. Los casos de la Clínica Mayo se publicaron un año más tarde en la revista *Neurology* (9), donde el grupo de Navarra describiría también sus primeros casos, en una carta al editor (10). En 1984, el grupo español publicó una serie más extensa, que incluyó 10 pacientes (11). Desde entonces, la Neurología española ha seguido haciendo aportaciones relevantes al conocimiento de esta enfermedad. De hecho, en 1997 un grupo de investigadores españoles publicó la mayor serie de casos de pseudomigraña con pleocitosis que existe hasta el momento (12).

Actualmente, esta enfermedad se denomina síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis del LCR, y es más conocida por su acrónimo HaNDL (del inglés, *syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis*). Este síndrome fue incorporado a la Clasificación Internacional de las Cefaleas en su segunda edición, en 2004 (13). El HaNDL se caracteriza por uno o varios episodios de cefalea similar a la migraña, que se acompaña de déficits neurológicos transitorios (como hemiparesia, hemihipoestesia o afasia) y de una elevación del número de linfocitos en el LCR. Se ha sugerido para este cuadro una posible causa infecciosa o inflamatoria, si bien la etiología precisa aún es desconocida. Las pruebas de neuroimagen (tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía computarizada por emisión de fotón único) pueden revelar la presencia de zonas de hipoperfusión, pero no se detectan lesiones isquémicas ni oclusiones vasculares. Por otra parte, el electroencefalograma puede mostrar un enlentecimiento de la actividad eléctrica en el hemisferio cerebral afectado, pero no se registran patrones de actividad epiléptica. A pesar de ser un cuadro clínico muy impactante, el pronóstico del HaNDL es generalmente benigno. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se enfoca exclusivamente en el alivio de los síntomas (14).

CEFALEAS Y NEURALGIAS CRANEOFACIALES DESCRITAS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

El neurólogo español Juan Pareja ha desempeñado un papel muy destacado en el enriquecimiento de la semiología y la nosología de las cefaleas. Nació en Alcalá la Real, en Jaén, en 1954, el mismo año en el que se describió el síndrome de Tolosa-Hunt. Estudió Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona, hizo la especialidad de Neurología en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid y complementó su formación con estancias en Siracusa, en Minneapolis, y en la ciudad noruega de Trondheim, donde defendió su tesis doctoral. Ha trabajado como neurólogo en distintos hospitales del país, y su actividad más reciente la ha desarrollado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón y en el Hospital Quironsalud de Madrid (fuentes propias). En una época en la que la Medicina se ha vuelto altamente tecnificada, Juan Pareja ha sabido identificar nuevas entidades simplemente escuchando y observando a sus pacientes. Ese era precisamente el método que utilizaba su maestro, el neurólogo noruego Ottar Sjaastad (15), que años atrás había definido la hemicránea paroxística, la hemicránea continua y la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT).

Juan Pareja ha descubierto y ha caracterizado una serie de síndromes en el margen de unos pocos años. En 2002 describió la cefalea numular, a lo que seguirían las descripciones de la cefalea troclear primaria, la epicránea *fugax*, la oftalmodinia idiopática y la rinalgia idiopática, la neuralgia lagrimal, la neuralgia infratroclear, la neuralgia supratroclear y, por último, la cefalea opresiva paroxística.

Cefalea numular

El término cefalea numular deriva etimológicamente de la palabra *nummus*, que en latín significa moneda. Juan Pareja describió esta cefalea por primera vez en 2002, en una serie de 13 pacientes, como un dolor de cabeza circunscrito que permanecía restringido a un área pequeña del cráneo con forma de moneda (16). En los años siguientes se publicaron decenas de casos nuevos, procedentes de distintas partes del mundo (17,18), y hoy se incluye en el capítulo 4 de la tercera edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, junto a otras cefaleas primarias (19).

Se considera que la cefalea numular es poco frecuente, pero no es un cuadro clínico excepcional. De momento no disponemos de estudios epidemiológicos con base poblacional, pero sí sabemos que hay más de 500 casos descritos en la literatura. En la distribución por sexos ha habido un predominio femenino, y la edad de inicio ha sido muy variable, extendiéndose desde los 4 hasta los 86 años (18).

Característicamente, el dolor de la cefalea numular permanece confinado en un área pequeña del cráneo, que los pacientes suelen delimitar perfec-

tamente con el dedo. El área sintomática es de forma circular o, con menor frecuencia, ovalada, y sus diámetros suelen medir entre 1 y 6 centímetros (19). Tanto la forma como el tamaño permanecen estables con el transcurso del tiempo. El dolor puede ser continuo o intermitente. Muchos pacientes tienen un dolor basal leve o moderado sobre el que se superponen exacerbaciones de dolor intenso, que a menudo se desencadenan por la aplicación de estímulos sobre la zona. En el área sintomática es habitual detectar signos de disfunción sensitiva, como hiperestesia o hipoestesia, incluso cuando el paciente no siente dolor. Además, en una minoría de pacientes se observan cambios tróficos, como atrofia cutánea, pérdida de pelo, enrojecimiento y elevación local de la temperatura (17,18).

La cefalea numular normalmente se clasifica como primaria, lo que significa que no se atribuye a ninguna enfermedad o lesión subyacente. No obstante, en una minoría de pacientes se ha asociado a lesiones extracraneales, lesiones óseas o lesiones intracraneales adyacentes al cráneo. Estas formas secundarias apoyan la hipótesis de que la cefalea numular puede tener su origen en los tejidos epicraneales, es decir, en cualquier capa del cuero cabelludo o el cráneo. La patogenia de la cefalea numular no es bien conocida. No obstante, la restricción de los síntomas a un área limitada del cráneo indica que se trata de un proceso local, y no de un proceso generalizado. De hecho, en los pacientes con cefalea numular se detecta un descenso de los umbrales de dolor solamente en el punto sintomático. Se ha propuesto que su origen se podría localizar en los tejidos epicraneales, con implicación de las fibras nerviosas que atraviesan el cráneo (18).

Como tratamiento agudo, para los episodios de mayor dolor, pueden emplearse analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Cuando el dolor es persistente, puede estar indicado un tratamiento preventivo. Actualmente, los dos tratamientos preventivos con mayor nivel de evidencia son las infiltraciones locales de toxina botulínica y la gabapentina, pero de momento no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados (18,20).

Cefalea troclear primaria

La tróclea es la polea en la que se refleja el tendón del músculo oblicuo superior y está localizada en el ángulo superointerno de la órbita. En algunos pacientes la tróclea puede ser fuente de dolor como consecuencia de un proceso inflamatorio, es decir, una trocleítis. Hay, además, pacientes que presentan dolor troclear sin que se detecten signos de inflamación en el examen físico o en las pruebas de imagen. Esto es precisamente lo que describieron el oftalmólogo Julio Yangüela y el neurólogo Juan Pareja en el año 2004 en una serie de 18 pacientes, con el nombre de cefalea troclear primaria (21).

En total, son 64 los casos publicados de cefalea troclear primaria (21-24). En este tipo de cefalea el dolor adquiere su intensidad máxima en la región troclear, pero se extiende a otras áreas, sobre todo a la región periorbitaria y frontal. Los pacientes generalmente lo describen como un dolor continuo, que a menudo se exacerba con los movimientos oculares. En la exploración física, la palpación de la tróclea desencadena dolor. Además, y de forma característica, el dolor aumenta si el paciente realiza movimientos verticales de los ojos mientras el explorador mantiene la presión sobre la tróclea. El tratamiento de elección es la infiltración troclear, que se lleva a cabo inyectando una mezcla de un corticoide y un anestésico local en la vecindad de la tróclea (21,22,24).

Epicránea *fugax*

La epicránea *fugax* es una cefalea de descripción relativamente reciente. En 2008 Juan Pareja la describió en 10 pacientes como un dolor de cabeza paroxístico que se iniciaba en un punto determinado de la parte posterior de la cabeza y que rápidamente se irradiaba hacia adelante, con trayectoria lineal o en zigzag, hasta alcanzar la frente, el ojo o el lado homolateral de la nariz (25). Sólo dos años más tarde se identificaría una nueva variante, en la cual el dolor se desplazaba en sentido inverso (26). En los años siguientes se publicaron nuevos casos y nuevas series, la mayoría por parte de autores españoles. Estas publicaciones dieron consistencia a este nuevo síndrome y a las dos variantes descritas, la posteroanterior y la anteroposterior (18,27). En la última edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas, la epicránea *fugax* se ha incluido dentro del Apéndice (19).

Se considera que la epicránea *fugax* es una cefalea infrecuente, pero realmente su incidencia y prevalencia en la población general son desconocidas. Hasta la fecha, se han publicado más de 120 casos, con un predominio de mujeres, y una edad de inicio variable entre los 19 y los 84 años (18).

La epicránea *fugax* se manifiesta con paroxismos de dolor de características dinámicas, que el paciente percibe en movimiento. El dolor se desplaza rápidamente con trayectoria lineal o en zigzag, atravesando territorios de distintos nervios en tan sólo uno o unos pocos segundos. La cualidad del dolor a menudo es eléctrica, de modo que el paciente lo percibe como un rayo o una descarga. Según el sentido del movimiento se han distinguido dos formas clínicas principales: la posteroanterior, que es más frecuente, y la anteroposterior (19). Habitualmente el dolor es el único síntoma de los ataques, pero algunos pacientes presentan síntomas autonómicos acompañantes, como lagrimeo o inyección conjuntival en el lado del dolor. Entre los episodios, es común que persista cierto grado de molestia o hipersensibilidad en el punto de origen de los paroxismos (18,19,27).

En los últimos años se han comunicado algunas formas atípicas de epicránea *fugax*; por ejemplo, formas con trayectorias que no son las descritas

inicialmente. También se ha caracterizado una variante facial en la que el dolor se desplaza por la cara, bien hacia arriba o bien hacia abajo. Incluso se han documentado casos en los que el dolor se ha propagado desde la cabeza hacia otras partes del cuerpo (18,27).

Teóricamente, la epicránea *fugax* es una cefalea primaria, por lo que en principio no es atribuible a ninguna enfermedad subyacente. Sin embargo, se han publicado algunos casos secundarios a lesiones intracraneales, además de un caso originado en una cicatriz quirúrgica del cuero cabelludo. La patogenia de la epicránea *fugax* es desconocida. El dolor podría originarse en generadores periféricos o centrales, pero es probable que su propagación se deba a mecanismos centrales. Dentro del sistema nervioso central, el llamado complejo trigémino-cervical recibe aferencias de distintos territorios y podría servir de vía de transmisión de los estímulos de dolor entre las distintas áreas craneales y faciales (18).

En los pacientes con epicránea *fugax* debemos pautar tratamiento cuando los episodios son frecuentes y no remiten. Los fármacos más empleados pertenecen al grupo de los antiepilépticos. Se han registrado respuestas terapéuticas favorables con varios de ellos, principalmente con gabapentina y lamotrigina (18,27).

Oftalmodinia y rinalgia idiopáticas

La oftalmodinia idiopática y la rinalgia idiopática son dos tipos de dolor facial de etiología desconocida. Juan Pareja los describió en una serie de pacientes en el año 2010 (28), y publicó una segunda serie en 2015 (29).

En total, se han comunicado 20 casos de oftalmodinia y 14 de rinalgia. Estas entidades se caracterizan por un dolor localizado en el globo ocular o en la nariz, que normalmente es continuo, y que no se acompaña de alteraciones en la exploración oftalmológica u otorrinolaringológica. En los casos publicados se han observado respuestas positivas al tratamiento con AINEs, amitriptilina, gabapentina y pregabalina (28,29).

Neuralgia lagrimal

Una de las líneas de investigación de Juan Pareja y de sus colaboradores ha consistido en describir y caracterizar varias neuralgias de ramas terminales del trigémino, entre ellas la neuralgia lagrimal. El nervio lagrimal es una de las ramas terminales de la división oftálmica (V1) del nervio trigémino. Este nervio emerge hacia la superficie por el ángulo superoexterno de la órbita para recoger la sensibilidad de la parte lateral del párpado superior y el área adyacente de la sien.

La neuralgia lagrimal fue descrita por primera vez en el año 2013, en dos pacientes (30), y posteriormente se han comunicado nuevos casos (31-34). En total, son ocho los casos publicados, dos de ellos desencadenados por procedimientos oftalmológicos. Los pacientes presentaban un dolor continuo o intermitente limitado al territorio cutáneo del nervio lagrimal, en la parte más externa del párpado superior o en la sien, o bien en ambas localizaciones. En la exploración es característico encontrar hipersensibilidad del nervio a la palpación, en el ángulo superoexterno de la órbita. El bloqueo del nervio lagrimal mediante inyección de un anestésico local se sigue de un alivio inmediato del dolor, contribuyendo a confirmar el diagnóstico. La acción analgésica del bloqueo puede extenderse más allá de su efecto anestésico, lo que lo convierte además en una buena opción terapéutica (30-34).

Neuralgia infratroclear

El nervio infratroclear es rama del nervio nasociliar, que es a su vez una de las ramas del nervio oftálmico (V1). Emerge por debajo de la tróclea y por encima del canto medial del ojo, y da ramas para recoger la sensibilidad de la mitad medial del párpado superior y el ángulo superointerno de la órbita, la parte superior del dorso de la nariz y la carúncula lagrimal.

Juan Pareja describió la neuralgia infratroclear en el año 2015 en siete pacientes (35), y posteriormente se han publicado otros casos (36,37). Hasta la fecha se han documentado 15, algunos de ellos secundarios a traumatismos o trocleítis. El dolor se ha localizado en uno o varios de los territorios cutáneos inervados por el nervio infratroclear, y puede ser episódico o continuo. Característicamente se acompaña de hipersensibilidad al palpar el nervio en su punto de emergencia, junto a la pared interna de la órbita y por encima del canto medial. En varios pacientes se han llevado a cabo bloqueos del nervio infratroclear, logrando un alivio transitorio o prolongado del dolor (35-37).

Neuralgia supratroclear

El nervio supratroclear es una de las dos ramas del nervio frontal, rama a su vez del nervio oftálmico (V1). Este nervio emerge a través del ángulo superointerno de la órbita para recoger la sensibilidad de la región medial e inferior de la frente.

En 2017 un grupo de neurólogos liderado por Juan Pareja publicó la primera serie de neuralgia supratroclear, que incluyó 15 pacientes (38). Recientemente, se han documentado dos casos adicionales (39,40), sumando un total de 17, algunos de ellos secundarios a traumatismos, trocleítis u otras causas. La neuralgia supratroclear cursa con dolor continuo o intermitente en la región medial e inferior de la frente, que en ocasiones se extiende hasta la región medial de la ceja o el ángulo superointerno de la órbita. La palpación del nervio en el tercio medial del borde supraorbitario resulta dolorosa. Algunos casos se han controlado con bloqueos anestésicos del nervio, únicos o repetidos (38-40).

Neuralgia cigomaticofacial

El nervio cigomaticofacial deriva del nervio cigomático, una de las ramas de la división maxilar del nervio trigémino (V2). Siguiendo la línea iniciada junto a Juan Pareja, en 2018 nuestro grupo comunicó el primer caso de neuralgia cigomaticofacial. Se trataba de una mujer que había recibido radioterapia por una orbitopatía distiroidea, que presentaba un dolor intermitente en la región del pómulo y la zona adyacente del párpado inferior, junto con hipersensibilidad a la palpación del orificio de salida del nervio. El bloqueo anestésico produjo una remisión completa y mantenida del dolor (41).

Cefalea opresiva paroxística

En 2019, Juan Pareja publicó una serie de 14 pacientes con una cefalea no descrita previamente, a la que denominó cefalea opresiva paroxística. El cuadro clínico se caracterizaba por episodios de cefalea opresiva unilateral de minutos de duración, sin otros síntomas acompañantes. En algunos casos el dolor se controló con analgésicos simples, AINEs, amitriptilina o duloxetina (42).

CONCLUSIONES

Desde la descripción inicial del síndrome de Tolosa-Hunt en 1954, los médicos españoles han enriquecido significativamente la nosología de las cefaleas con la identificación y la caracterización de nuevos síndromes. Algunos de estos síndromes están bien arraigados en la literatura médica, mientras que otros son descubrimientos más recientes y aún se encuentran en proceso de validación. Más allá del ámbito científico y académico, estas descripciones han tenido un impacto relevante en la práctica clínica, mejorando de manera notable nuestra capacidad para diagnosticar y tratar diferentes tipos de cefaleas.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Unitat dÉstudis Acadèmics. Galeria de metges catalans [Internet]. Barcelona: Col·legi Oficial de Metges de Barcelona. [Citado 19 de febrero de 2024]. Recuperado a partir de: https://www.galeriametges.cat/galeria-fitxa.php?icod=HJD
2. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoidal aneurysm. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1954; 17: 300-302.
3. Hunt WE, Meagher JN, LeFever HE, Zeman W. Painful ophthalmoplegia. Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. Neurology. 1961; 11: 56-62.
4. Smith JL, Taxdal DS. Painful ophthalmoplegia. The Tolosa-Hunt syndrome. Am J Ophthalmol. 1966; 61: 1466-1472.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988; 8(Suppl 7): 1-96.
6. Kmeid M, Medrea I. Review of Tolosa-Hunt syndrome, recent updates. Curr Pain Headache Rep. 2023; 27: 843-849.
7. Oficina de Comunicación de la Universidad del País Vasco. José Félix Martí Massó, Premio Euskadi de Investigación 2014 [Internet]. Leioa (Bizkaia): Campusa, Noticias de la Universidad del País Vasco. [Citado 19 de febrero de 2024]. Recuperado a partir de: https://www.ehu.eus/es/-/n_20150429_marti-masso
8. Swanson JW, Bartleson JD, Whisnat JP. A migrainous syndrome with CSF pleocytosis. Neurology. 1980; 30: 418.
9. Bartleson JD, Swanson JW, Whisnat JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. Neurology. 1981; 31: 1257-1262.
10. Martí Massó JF, Obeso JA, Carrera N, Martínez Lage JM. Pseudomigraine with CSF lymphocytosis. Neurology. 1983; 33: 524-525.
11. Martí Massó JF, Obeso JA, Carrera N, de la Puente E. Seudomigraña con LCR inflamatorio: un síndrome benigno. Med Clin (Barc). 1984; 83: 665-667.
12. Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. Brain. 1997; 120: 1105-1113.
13. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24(Suppl. 1): 9-160.
14. Al-Chalabi M, Hedge P, Asghar F et al. Transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis syndrome: a comprehensive systematic review of 93 patients from 57 studies. Cephalalgia. 2023; 43: 3331024231157694.
15. Stovner LJ, Fredriksen T, Sand T. Obituary for Ottar Sjaastad, founding editor of Cephalalgia. Cephalalgia. 2022; 42: 1447-1449.
16. Pareja JA, Caminero AB, Serra J et al. Numular headache: a coin-shaped cephalgia. Neurology. 2002; 58: 1678-1679.
17. Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero AL. Nummular headache: an update and future prospects. Expert Rev Neurother. 2018; 18: 9-19.
18. Cuadrado ML. Epicranial headaches part 2: Nummular headache and epicrania fugax. Cephalalgia. 2023; 43: 3331024221146976.
19. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.

20. García-Iglesias C, Puledda F, Echavarría-Íñiguez A et al. Treatment of primary nummular headache: a series of 183 patients from the NUMITOR study. J Clin Med. 2022; 12: 122.
21. Yangüela J, Sánchez-del-Rio M, Bueno A et al. Primary trochlear headache: a new cephalgia generated and modulated on the trochlear region. Neurology. 2004; 62: 1134-1140.
22. Smith JH, Garrity JA, Boes CJ. Clinical features and long-term prognosis of trochlear headaches. Eur J Neurol. 2014; 21: 577-585.
23. Chanlalit W, Teeyapant C, Soodchuen S. Trochlear pain: Clinical characteristics and treatment outcomes. J Neurol. 2018; 265: 376-380.
24. Sánchez Ruiz P, Martín Villaescusa C, Duat Rodríguez A, Cantarín Extremera V, Ruiz-Falcó Rojas ML. Cefalea troclear primaria. Un dolor periorbitario con diagnóstico y tratamiento específicos. Arch Soc Esp Oftalmol. 2020; 95: 150-152.
25. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-de-las-Peñas C et al. Epicrania fugax: an ultrabrief paroxysmal epicranial pain. Cephalalgia. 2008; 28: 257-263.
26. Cuadrado ML, Gómez-Vicente L, Porta-Etessam J, Marcos-de-Vega MA, Parejo-Carbonell B, Matías-Guiu J. Paroxysmal head pain with backward radiation: Will epicrania fugax go in the opposite direction? J Headache Pain. 2010; 11: 75-78.
27. Cuadrado ML, Guerrero ÁL, Pareja JA. Epicrania Fugax. Curr Pain Headache Rep. 2016; 20: 21.
28. Pareja JA, Cuadrado ML, Porta-Etessam J et al. Idiopathic ophthalmodynia and idiopathic rhinalgia: Two topographic facial pain syndromes. Headache. 2010; 50: 1286-1295.
29. Pareja JA, Montojo T, Guerrero ÁL, Álvarez M, Porta-Etessam J, Cuadrado ML. Idiopathic ophthalmodynia and idiopathic rhinalgia: a prospective series of 16 new cases. Headache. 2015; 55: 1430-1435.
30. Pareja JA, Cuadrado ML. Lacrimal neuralgia: So far, a missing cranial neuralgia. Cephalalgia. 2013; 33: 1198-1202.
31. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Jorquera M, Porta-Etessam J, Pareja JA. A new lacrimal neuralgia, a new nerve blockade procedure. Cephalalgia. 2014; 34: 1030-1031.
32. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á. Symptomatic lacrimal neuralgia after ophthalmic surgery. Headache. 2015; 55: 323-325.
33. Cuadrado ML, Gutiérrez-Viedma Á, Silva-Hernández L, Orviz A, García-Moreno H. Lacrimal nerve blocks for three new cases of lacrimal neuralgia. Headache. 2017; 57: 460-466.
34. Sánchez-Miranda I, González-Orero A, Gutiérrez-Viedma Á, Bilbao-Calabuig R, Cuadrado ML. Neuralgia lagrimal recurrente desencadenada por procedimientos oftalmológicos. Neurología. 2018; 33: 414-415.
35. Pareja JA, Casanova I, Arbex A, Cuadrado ML. Infratrochlear neuralgia. Cephalalgia. 2015; 35: 1202-1207.
36. García-Moreno H, Cuadrado ML. Infratrochlear nerve block for a new infratrochlear neuralgia. Cephalalgia. 2016; 36: 395-396.
37. Villar-Quiles RN, García-Moreno H, Mayo D et al. Infratrochlear neuralgia: a prospective series of seven patients treated with infratrochlear nerve blocks. Cephalalgia. 2018; 38: 585-591.
38. Pareja JA, López-Ruiz P, Mayo D et al. Supratrochlear neuralgia: a prospective case series of 15 patients. Headache. 2017; 57: 1433-1442.
39. Mathew PG, Cooper W. The diagnosis and management of posttraumatic headache with associated painful cranial neuralgias: a review and case series. Curr Pain Headache Rep. 2021; 25: 54.
40. Méndez de Haro L, Guerrero Peral Á, García Azorín D. Neuralgia del nervio supratroclear: Primer caso de neuralgia de ramo terminal facial como forma de presentación de una vasculitis. Neurología. 2021; 36: 653-654.
41. Gómez-Mayordomo V, Gutiérrez-Viedma Á, Porta-Etessam J, Rubio-Rodríguez C, Cuadrado ML. Zygomaticofacial neuralgia: a new cause of facial pain. Headache. 2018; 58: 455-457.
42. Pareja JA, Álvarez M, Cárcamo A, Liaño T, Rodríguez-Caravaca G, Cuadrado ML. Paroxysmal pressing headache: a new short-lasting headache. Cephalalgia. 2019; 39: 921-926.

Si desea citar nuestro artículo:
Cuadrado Pérez ML. Cefaleas y neuralgias craneofaciales descritas por autores españoles. An RANM. 2024;141(01): 51–57. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev06

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev07
Enviado*: 30.05.23 | Revisado: 11.06.23 | Aceptado: 28.06.23
*Fecha de lectura en la RANM

REVISIÓN

ALCANCE Y DESAFÍOS DE LAS RELACIONES MENTE-CEREBRO EN EL CONTEXTO DEL DIÁLOGO ENTRE LA NEUROCIENCIA Y LA FILOSOFÍA

SCOPE AND CHALLENGES OF MIND-BRAIN RELATIONSHIPS IN THE CONTEXT OF THE DIALOGUE BETWEEN NEUROSCIENCE AND PHILOSOPHY

José Manuel Giménez Amaya[1]; José Angel Lombo[2]
1. *Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra*
2. *Pontificia Università della Santa Croce, Roma, Italia*

Palabras clave:
Mente-cerebro;
Neurociencia;
Filosofía;
Ética;
Vulnerabilidad;
Cuidado.

Keywords:
Mind-brain;
Neuroscience;
Philosophy;
Ethics;
Vulnerability;
Care.

Resumen
Las así llamadas «relaciones mente-cerebro» se muestran como un lugar privilegiado para entender al ser humano de manera unitaria en sus aspectos biológicos y psíquicos. Desde aquí se descubre la necesidad de un enfoque interdisciplinar que permita comprenderlo de una manera integral. Este enfoque puede realizarse, al menos, en dos direcciones, tomando como modelo el diálogo entre la neurociencia y la filosofía. La primera de ellas, sigue un recorrido de la neurociencia a la filosofía y abarca, sobre todo, el tema del conocimiento, principalmente en los llamados sentidos internos. La segunda se extiende desde la filosofía a la neurociencia a través de la profundización en temas como la atención, la memoria y los hábitos. Desde esta visión, surge una comprensión de las relaciones mente-cerebro en la que el abordaje interdisciplinar es sumamente importante. A partir de esto, proponemos una posible aplicación de esas relaciones al ámbito ético, inspirados por el filósofo Alasdair MacIntyre en su análisis de la vulnerabilidad humana en un contexto de co-dependencia social.

Abstract
The so-called «mind-brain relationships» are shown to be a privileged place for understanding the human being in a unitary way in its biological and psychic aspects. This reveals the need for an interdisciplinary approach to understand the human being in an integral way. This approach can be carried out, at least, in two directions, taking as a model the dialogue between neuroscience and philosophy. The first one goes from neuroscience to philosophy and covers, above all, the subject of knowledge, mainly in the so-called inner senses. The second extends from philosophy to neuroscience by exploring topics such as attention, memory and habits. From this vision, an understanding of mind-brain relationships arises in which the interdisciplinary approach is extremely important. From it, we propose a possible application of these relationships to the ethical sphere, inspired by the philosopher Alasdair MacIntyre in his analysis of human vulnerability in a context of social co-dependence.

INTRODUCCIÓN

Las relaciones mente-cerebro son hoy un campo de encuentro privilegiado de una antigua discusión que cruza la historia del pensamiento humano: la interacción entre lo inmaterial y lo corpóreo. Se trata de un tema que siempre ha estado presente, en distintos contextos, a lo largo de la historia de la filosofía, y que recientemente ha atraído la atención de la ciencia experimental. Por tanto, en este tema se da una peculiar convergencia de dichos ámbitos del saber, la cual ha llevado a planteamientos progresivamente más interdisciplinares (1).

En esta relación interdisciplinar pueden distinguirse tres fases principales. Por una parte, en el pensamiento antiguo, se da una continuidad entre el saber empírico y la reflexión sapiencial. En un segundo momento, sin embargo, con el desarrollo de la ciencia moderna (sobre todo a partir del siglo XV), comienza un proceso de divorcio entre la filosofía y la ciencia experimental.

En una fase más reciente (desde finales del siglo XIX y a lo largo del siglo XX), esa separación ha resultado cada vez más insatisfactoria, situación que ha abierto el camino al diálogo y a la cooperación (1,2).

Autor para la correspondencia
José Manuel Giménez Amaya
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

De esta manera, en el momento actual tanto la filosofía como la ciencia experimental, al ocuparse de las relaciones mente-cerebro, buscan respuestas que rebasan los planteamientos de un saber aislado. Así, los estudios sobre el cerebro humano a lo largo del siglo XX han provocado la demanda de una colaboración entre distintas disciplinas biológicas, dando lugar a lo que hoy se conoce como neurociencia. Entendemos, por este saber, el análisis interdisciplinar sobre el sistema nervioso en su conjunto y de sus implicaciones en el comportamiento humano, tanto normal como patológico.

El carácter interdisciplinar de la neurociencia ha propiciado, de una manera creciente, una interacción con saberes de corte humanístico. En este contexto, las relaciones mente-cerebro han recibido nueva luz, dando lugar a desarrollos cada vez más amplios, los cuales comportan, de un modo concreto, un fecundo diálogo entre las ciencias físico-biológicas y la filosofía.

Esta interdisciplinaridad puede ser considerada, al menos, en dos direcciones. De una parte, en los últimos decenios, se han publicado estudios en los que el enfoque neurocientífico demanda una relación más estrecha con la filosofía. Entre estos, cabe destacar aquellos orientados a esclarecer lo que el pensamiento clásico denominaba «sentidos internos»: síntesis perceptiva, imaginación, estimación de valor y memoria (3). De otra parte, existen temas filosóficos de especial relevancia para la comprensión del ser humano que están siendo analizados cuidadosamente desde una perspectiva neurocientífica. Tal es el caso de la atención, la memoria, y las destrezas, rutinas y hábitos (4,5,6).

De acuerdo con esta doble dirección de la interdisciplinariedad, a la que hemos apuntado, haremos a continuación, en primer lugar, una exposición de los mencionados sentidos internos como punto de encuentro de las reflexiones de la neurociencia y la filosofía. En segundo lugar, llevaremos este análisis al ámbito de la acción humana en aquellos temas que demandan un preciso estudio neurocientífico, como los ya mencionados de la atención, memoria, destrezas, rutinas y hábitos.

Como veremos, desde las consideraciones precedentes, surge una peculiar comprensión de las relaciones mente-cerebro. A partir de esa comprensión, propondremos una aplicación de esas relaciones al ámbito ético. Para ello, nos inspiramos en el conocido filósofo moral británico Alasdair MacIntyre en su análisis de la corporalidad y la racionalidad en un contexto de co-dependencia social (7,8). Se trata, sin embargo, de unas conclusiones que planteamos en un nivel meramente hipotético.

ESTUDIOS NEUROCIENTÍFICOS QUE DEMANDAN UNA REFLEXIÓN FILOSÓFICA

Está fuera de dudas que el conocimiento es uno de los temas neurocientíficos que requieren una especial profundización por parte de la filosofía. En efecto, la neurociencia explica, en buena medida, el conjunto de fenómenos implicados en la actividad de conocer, principalmente en los niveles moleculares, celulares, sinápticos, neurofisiológicos o de neurobiología de sistemas. Sin embargo, parece bastante claro que dichos elementos no son suficientes para explicar enteramente dicha actividad. En ese sentido, algunos autores han señalado la necesidad de tener en cuenta dimensiones que podríamos llamar «inmateriales», es decir, aquellos procesos que no llevan consigo una transformación de tipo físico en la realidad captada. Al mismo tiempo, estas dimensiones se encuentran en profunda conexión con las antes mencionadas de tipo más directamente físico-biológico, que son mesurables. Consiguientemente, se observa una continuidad entre ambos planos implicados en la propia actividad de conocer.

La conexión apuntada está presente ya en los estadios más primarios del conocimiento, que corresponden a la recepción sensorial y a su transmisión dentro del sistema nervioso periférico y central. Sin embargo, la articulación entre los aspectos biológicamente medibles y aquellos de índole inmaterial se pone de manifiesto, de manera más clara, en los niveles del sistema nervioso central jerárquicamente más elevados, de carácter asociativo.

Ya en la antigüedad, Aristóteles había propuesto un estudio de los sentidos que conectaba las dimensiones fisiológicas con otras inmateriales (relacionadas con lo que él llamará «formas») (9). Desde esta perspectiva, se desarrollarán estudios, sobre todo en el medioevo, que buscarán describir el conocimiento sensible de una manera integrativa de las dimensiones mencionadas. En este ámbito, destacan autores como el médico y filósofo persa Avicena, el biólogo y filósofo Alberto Magno y el teólogo y filósofo Tomás de Aquino (10).

En nuestra opinión, todos estos autores salen al paso, al menos, de dos problemas neurocientíficos de especial relevancia. El primero consistiría en la distinción entre la captación de dimensiones más o menos discretas de los objetos (luz, sonido, olores, etc.) y otras claramente asociativas (los distintos aspectos sensibles en una captación unitaria). El segundo se refiere a la aprehensión de aspectos valorativos ligados a representaciones de los objetos, los cuales pueden ser articulados y conservados en la experiencia a través del tiempo.

Con esta perspectiva histórica, se abre la posibilidad fecunda de considerar el análisis neurobiológico en el marco de un enfoque de carácter más holístico y sapiencial. En este ámbito, puede ser útil discernir dos líneas de consideración de la sensibilidad humana: en primer lugar, la distinción entre un nivel externo de sensaciones diferenciadas y otro nivel interno de conocimiento asociativo; y, en segundo lugar, dentro de ese conocimiento asociativo, la discriminación de las dimensiones representativas respecto a otras de tipo valorativo.

Los autores de la tradición aristotélica, a la que hemos hecho referencia, se referirán a estas dos líneas distinguiendo, de una parte, entre la sensibilidad externa (los cinco sentidos descritos clásicamente) y la interna; y, dentro de esta última, entre los sentidos internos representativos (unificación sensorial e imaginación) y los valorativos (estimación y memoria) (3).

De este modo, para entender mejor el conocimiento humano, la investigación neurobiológica puede beneficiarse notablemente de un marco conceptual que distinga los sentidos externos y los internos y, dentro de estos, entre los representativos y los valorativos. Desde aquí, puede intentar comprender cómo los sentidos internos se articulan unitariamente en las redes neuronales de las cortezas asociativas.

ESTUDIOS FILOSÓFICOS QUE REQUIEREN UN ANÁLISIS NEUROCIENTÍFICO

En un ámbito más propio de la antropología filosófica, los temas que en nuestra opinión reclaman una articulación interdisciplinar con la neurociencia son, al menos, los tres siguientes: la atención, la memoria (ya mencionada también en el apartado anterior) y los hábitos.

En efecto, en el conjunto de la actividad de la persona, pueden observarse varios procesos distintos entre sí, que configuran, sin embargo, una unidad, a saber, la acción humana (3,11). La continuidad entre ellos es posible, a nuestro parecer, en virtud de una circularidad entre el conocimiento y la acción, que acontece a través de la concentración selectiva de la información (atención) y de la conservación tanto de los datos valorativos (memoria), como de los esquemas comportamentales (hábitos). Las investigaciones sugieren que, en estos ámbitos, la interacción entre la reflexión filosófica y los análisis neurocientíficos es altamente valiosa (12,13,14). Pasemos, a continuación, a describirlos brevemente desde un punto de vista antropológico.

Por lo que se refiere al proceso atencional, conviene subrayar, ante todo, que se trata de una actividad compleja, que implica siempre distintos grados de conocimiento (por ejemplo, sistemas de alerta, selección de valores y orientación hacia objetivos), la intencionalidad más o menos voluntaria y una preparación para la acción (4,12).

De una parte, nuestro conocimiento está abierto a la recepción, en principio ilimitada, de estímulos de muy diverso tipo. Esta apertura constituye una disposición básica, necesaria para la supervivencia, y que puede ser entendida, de alguna manera, como un estado de alerta. Sin embargo, el propio carácter ilimitado de la recepción sensorial requiere una selección de los datos que permita actuar en la realidad concreta, sobre la cual versa la experiencia del sujeto. Esta selección se funda en distintos aspectos de valor y, por tanto, requiere una estimación de lo conocido, tanto en el plano interno como en el externo. Además, el resultado de dicha estimación motiva la afectividad del individuo, y a través de ella, permite la ulterior aplicación del conocimiento a la acción. Esta aplicación puede ser más o menos voluntaria o instintiva de acuerdo con el nivel de motivación y con la afectividad.

De esta manera, la capacidad atencional está en la base de la dirección voluntaria de las acciones, y, a su vez, esta dirección al fin es lo que da un sentido unitario a todo el obrar humano. Junto con la atención, este proceso unificador requiere, además, la conservación de la experiencia en la elaboración de su valor y en la estabilización de las acciones ya realizadas. Todo ello requiere articular, de forma armónica, la atención con la memoria y los hábitos, que pasamos a describir a continuación.

Por una parte, la memoria es esencial para la integración del conocimiento sensible. Como hemos afirmado antes, este tiene dos dimensiones fundamentales, a saber, una representativa y otra valorativa, de las que la segunda presupone la primera. La memoria consiste, precisamente, en la conservación de la experiencia sensible en su dimensión valorativa, y establece, por tanto, una continuidad integrativa del conocimiento con la afectividad. Gracias a la memoria, el individuo reconoce su propia continuidad en el proceso de sus acciones, unificando e integrando su experiencia externa e interna. (3,13).

Junto a lo anterior, la memoria es importante también en la dinámica atencional, ya que conserva y elabora la información previamente seleccionada. Gracias a esa elaboración, la memoria otorga contenido a la afectividad y predispone a la acción respecto a los objetos conocidos y deseados. Además, la actividad sobre esos objetos proporciona una nueva fuente de información y valoración sobre la realidad, que, a su vez, enriquece progresivamente nuestra experiencia. La memoria, por tanto, no solo unifica los datos externos, sino que, de hecho, da continuidad global a toda la experiencia sensible y contribuye, de este modo, a la configuración de la conciencia de sí.

Por otra parte, los hábitos constituyen también un importante tema filosófico que demanda una interacción con los análisis neurocientíficos (6,14,15). Para entenderlo, es importante tener en cuenta el papel que estos tienen en la conducta humana en su conjunto. En efecto, el ser humano persigue, con su acción, unos objetivos a través de unos medios, y estos medios pueden ser tanto de tipo natural como adquiridos o comportamentales.

En el plano natural, los medios pueden consistir en instrumentos externos (físicos, tecnológicos, socioculturales, etc.), o bien internos (constitución psicosomática, temperamento, etc.), y es en este ámbito donde se encuentra lo que se suele indicar con el término neurobiológico de «destrezas», las cuales están más o menos abiertas a desarrollos plásticos. En cambio, en el plano de lo adquirido,

dichos medios se incorporan al sujeto progresivamente con su experiencia, y aquí la plasticidad neurobiológica juega un papel muy importante. Dichos medios, a su vez, pueden estar conectados más directamente con dimensiones psicobiológicas (rutinas), o bien pueden ser de tipo propiamente racional (hábitos). Las primeras se encuentran también en los animales, mientras que las segundas son propiamente humanas y atañen a esferas tanto científicas como técnicas y éticas.

La idea de hábito ha sido ampliamente tratada por la psicología experimental (15,16). Desde esa perspectiva, los hábitos no se distinguen netamente de las rutinas, o bien lo hacen en un ámbito puramente social y convencional. De acuerdo con esta visión, los hábitos aparecen como comportamientos estereotipados, que pueden contribuir a la convivencia humana. Por ello mismo, tienden a ser considerados como modos de conducta más o menos fijos e invariables, semejantes a automatismos.

Sin embargo, desde el punto de vista de la antropología filosófica, los hábitos se muestran como cualidades internas que van potenciando nuestras actividades. Así, desde este punto de vista, se escapan a una concepción tanto determinista como mecanicista, es decir, que los reconozca bien como automatismos perfeccionados o como meros mecanismos conductuales. Por ello, los hábitos, así considerados, no implican simplemente una conducta estereotipada y determinada desde fuera del sujeto, sino la estabilización de un comportamiento controlado por el propio individuo. Desde aquí, puede entenderse el vínculo entre los hábitos y la toma de decisiones, en la medida en que aquellos permiten un dominio progresivo de las propias acciones del sujeto, en el contexto de su comportamiento libre.

Conviene subrayar que las perspectivas de la psicología experimental y la antropología filosófica no son excluyentes sino más bien convergentes. La primera, analiza una dimensión de nuestro actuar (las rutinas) que implica los comportamientos estereotipados con una base neurobiológica. La segunda, por su parte, estudia la estabilidad de nuestro actuar en cuanto disponible al propio sujeto. En ambos casos, se da una estabilidad en la conducta, pero, en las rutinas, esta aparece como rígida y determinada de modo que tiende a ser inflexible. En cambio, los hábitos están disponibles al propio sujeto y proporcionan una unidad a su comportamiento. Sin embargo, la propia fijeza de las rutinas no solo no excluye los hábitos, sino que sirve como base e instrumento a la estabilidad de estos.

Así, en la medida en que los hábitos estabilizan y unifican el comportamiento humano y están disponibles para el individuo, permiten a este dirigir sus propias acciones de una manera que puede describirse como «potenciada» o «incrementada» respecto a su propia capacidad natural. Con todo, esta potenciación no es necesariamente positiva, sino que también puede ser negativa, y, en este caso, se habla de un defecto adquirido que tiende a impedir los fines del sujeto. En cambio, la potenciación positiva constituye un instrumento coherente con los propios objetivos que se propone el individuo.

En ese sentido, los hábitos constituyen una dimensión antropológica fundamental como base del obrar moral, pues permiten pasar de la estabilización a la dirección del comportamiento de una manera que configure la afectividad y facilite la toma de decisiones voluntarias. Además, en esa conexión, se manifiesta también la continuidad entre el ámbito neurobiológico (correspondiente a las rutinas) y el de lo moral, es decir, los hábitos entendidos como perfeccionamiento interno del sujeto que lo lleva a una plena realización humana.

De acuerdo con lo dicho en este apartado, podemos distinguir una secuencia entre adquisición de información por medio de la atención, la conservación de esta en la memoria y su aplicación y desarrollo –a partir de esa conservación– en los hábitos. Desde aquí, podemos acceder a la comprensión de la identidad humana en el tiempo. Y la neurociencia nos ayuda a una mejor comprensión de dicha identidad, investigando en profundidad los mecanismos neurobiológicos que están en la base de la atención, del almacenamiento y disposición de la memoria sensible y de la organización de las rutinas y destrezas.

CORPORALIDAD Y RACIONALIDAD: DIMENSIÓN ÉTICA DE LA BIOLOGÍA HUMANA

Lo dicho en los apartados anteriores, pone de manifiesto la necesidad de comprender el ser humano de una manera integral. Ese enfoque, al intentar abarcar tanto las dimensiones biológico-corpóreas como aquellas psíquicas o inmateriales, señala la relevancia de las relaciones mente-cerebro. En este sentido, la antropología filosófica ofrece a la medicina, en nuestra opinión, una perspectiva privilegiada, al iluminar la comprensión de la realidad unitaria del ser humano no solo en su composición estructural, sino también en su desarrollo y en sus posibles deficiencias.

En efecto, desde sus albores, la medicina ha procurado entender y resolver los problemas relativos a la salud y a la enfermedad, y, para ello, ha elaborado una propia antropología (17,18,19). Así, la comprensión unitaria del ser humano, que es un aspecto nuclear de esta antropología, ha conducido progresivamente a profundizar en las relaciones mente-cerebro. De esta manera, la idea misma de salud implica el completo bienestar no solo físico, sino también mental y social.

El concepto de salud, así entendido, hace referencia implícitamente a un estado que se considera óptimo, hacia el cual se orienta la ciencia y la práctica médicas. Dicho estado aparece –al menos en ese ámbito– como una parte integral del telos

o fin del ser humano, y por ello tiene un cierto carácter normativo (20,21). En ese sentido, el cuidado de la salud aparece como un derecho y un deber, distinto, en cualquier caso, de un presunto derecho a estar sano.

Por consiguiente, podemos hacer, al menos, dos afirmaciones acerca de la salud. Por un lado, esta es un elemento integrante del fin humano, necesaria para alcanzarlo: es preciso gozar de un mínimo de salud para vivir de una manera adecuada al ser humano. De otro lado, la salud es solo una parte de nuestro telos, puesto que este incluye también otras posibles dimensiones que trascienden la perspectiva médica. En efecto, la salud, como la hemos descrito, es, en último término, un bien instrumental, puesto que nadie desea la salud por ella misma. En cambio, el ser humano aspira a un fin que sea bueno por sí mismo –no para algo distinto–, al que los otros bienes contribuyen como medios (22). La salud, por tanto, coopera en favor del bienestar humano junto con otras dimensiones, como el conocimiento, la afectividad o las aspiraciones morales, todas ellas existentes en el contexto de las relaciones con los otros seres racionales.

Surge así la cuestión de entender cómo la salud se articula con esas otras dimensiones en un entorno social, puesto que la experiencia muestra que un cierto grado de plenitud es compatible con nuestra propia vulnerabilidad (7,8,23,24). En la medida en que el telos humano incluye factores que trascienden la salud, el cuidado de esta tiene un carácter necesario, pero instrumental. Al mismo tiempo, su conexión con el fin integral del ser humano manifiesta que no se trata de un medio meramente productivo, sino más bien de la condición global que permite alcanzar ese fin.

Ahora bien, esa condición global no depende enteramente de la acción humana (nadie se da a sí mismo la salud de una manera perfecta), sino también de factores externos y contingentes. Entre estos, se encuentra, en primer lugar, la relación con los demás seres racionales (25,26), cuya acción influye indudablemente en la nuestra; pero, además, influyen sobre nosotros otros elementos accidentales y variables de tipo físico, social, cultural, etc., que los clásicos englobaban en los conceptos de azar y fortuna. En efecto, somos capaces, así, de dar sentido y acoger lo imprevisible en nuestro propio fin (27).

Por tanto, el ser humano es capaz de integrar en su propio telos las deficiencias de salud y otros componentes variables que no dependen enteramente de su acción, entre los que destaca la relación con los demás seres humanos. De esta suerte, para alcanzar la plenitud humana se requiere una conciencia de la propia vulnerabilidad y de la co-dependencia de los otros (7,8,22,23).

Como queda patente, la carencia de la salud tiene algo de misterioso e insondable (16,17,23). Sin embargo, nos parece que los conceptos de vulnerabilidad y dependencia permiten penetrar en la realidad de la enfermedad humana en cuanto que conducen a una comprensión realista de nuestra propia condición. Pero, además, dichos conceptos nos abren a una dimensión que queda, de alguna manera, más allá de la antropología médica, pero en continuidad con ella: a saber, la dimensión moral del ser humano (28,29). En efecto, al reconocer nuestra vulnerabilidad y nuestra dependencia de otros, nos hacemos cargo de la profunda necesidad de cuidar y ser cuidados, lo que en último término nos pone ante la radicalidad del dar y el recibir.

En ese sentido, aparece en todo su vigor la relevancia antropológica y ética de las relaciones de cuidado hacia los pacientes. Al profundizar en ellas, se pone de manifiesto asimismo la necesidad de comprenderlas en la complejidad de las interacciones mente-cerebro. En estas relaciones, el dar y el recibir se realizan de modo recíproco, de manera que el cuidador puede recibir y perfeccionar su humanidad a través del ejercicio del cuidado al enfermo. Por su parte, el paciente mismo puede ser donador de humanidad hacia los demás. Esto ocurre, también en el caso de que este no sea plenamente consciente de su propia situación, como ocurre, por ejemplo, en los trastornos mentales y neurodegenerativos, del tipo de las demencias seniles o de la enfermedad de Alzheimer.

Por último y a modo de conclusión, pensamos que este enfoque permite el desarrollo de la investigación en varias líneas, que abarcan tanto el ámbito de la antropología como el de la ética médicas. Por una parte, desde la perspectiva antropológica, los temas centrales del diálogo interdisciplinar entre la neurociencia y la filosofía serían, entre otros, los sentidos internos, la atención, la memoria y los hábitos y rutinas. De otra parte, en un plano más propiamente ético, los temas anteriores se conectan con un plano de valores en el que la condición de vulnerabilidad y dependencia del ser humano aparece como un eje vertebral de la práctica de la ética médica (7,8,11,22,30,31).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giménez Amaya JM, Lombo JA. Mente y cerebro: Relaciones y límites. En: Cabanyes J, ed. Frágiles: Desafíos en la salud mental y social. Madrid: Ediciones Rialp; 2022. p. 47-56.
2. Giménez Amaya JM, Sánchez-Migallón S. De la neurociencia a la neuroética: Narrativa científica y reflexión filosófica. 2ª ed. Pamplona: EUNSA; 2021. p. 17-93.

3. Lombo JA, Giménez Amaya JM. La unidad de la persona: Aproximación interdisciplinar desde la filosofía y la neurociencia. Pamplona: EUNSA; 2013. p. 59-87.
4. Lombo JA, Giménez Amaya JM. Atención. En: Fernández Labastida F, Mercado JA, editores. Philosophica: Enciclopedia filosófica online. 2022. URL: https://www.philosophica.info/voces/atencion/Atencion.html.
5. Smith KS, Graybiel AM. Investigating habits: Strategies, technologies and models. Front Behav Neurosci. 2014; 8: 39. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00039.
6. Lombo JA, Giménez-Amaya, JM. The unity and the stability of human behavior: an interdisciplinary approach to habits between philosophy and neuroscience. Front Hum Neurosci. 2014; 8: 607. doi: 10.3389/fnhum.2014.00607.
7. MacIntyre A. Animales racionales y dependientes: Por qué los seres humanos necesitamos las virtudes. Barcelona: Paidós; 2001.
8. Giménez Amaya JM, Lombo JA. Dependencia y vulnerabilidad en la ética de Alasdair MacIntyre. En: Nontol L, Loria M, de la Torre J, editores. Cuarenta años de After Virtue de Alasdair MacIntyre: relecturas iberoamericanas. Madrid: Dykinson; 2022. p. 105-114.
9. Aristóteles. Acerca del alma. Calvo Martínez T, editor. Madrid: Editorial Gredos; 2014.
10. García-Baró M. Sócrates y herederos: Introducción a la historia de la filosofía occidental. Salamanca: Ediciones Sígueme; 2002. p. 241-280.
11. Lombo JÁ, Giménez Amaya, JM. Antropología de la acción: la vida humana como unidad dinámica. Pamplona: EUNSA; 2024.
12. Rueda MR, Pozuelos JP, Cómbita LM. Cognitive neuroscience of attention: From brain mechanisms to individual differences in efficiency. Neuroscience. 2015; 2(4): 183-202. doi: 10.3934/Neuroscience.2015.4.183.
13. Dudai Y, Karni A, Born J. The consolidation and transformation of memory. Neuron. 2015; 88(1): 20-32. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.004.
14. Robbins TW, Costa RM. Habits. Curr Biol. 2017; 27(22): R1200-R1206. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.060.
15. James W. The principles of psychology. New York: Henry Holt and Company; 1890.
16. Giovagnoli R. From habits to we-intentionality: Rituals as social habits. En: Giovagnoli R, Lowe R, editors. The logic of social practices. Cham, Swizerland: Springer; 2020. p. 185-199.
17. Laín Entralgo P. Antropología médica para clínicos. Barcelona: Salvat Editores; 1985.
18. Gracia D. El enigma de la enfermedad humana. Rev Adm Sanit Siglo XXI. 2009; 7: 517-520.
19. Fulford KWM, Thornton T, Graham G. Oxford textbook of philosophy and psychiatry. Oxford: Oxford University Press; 2006.
20. Oakes ET. The achievement of Alasdair MacIntyre. First Things. 1996; 65: 22-26.
21. Montoya Camacho JM, Giménez Amaya JM. Encubrimiento y verdad: Algunos rasgos diagnósticos de la sociedad actual. Pamplona: EUNSA; 2021. p. 59-60.
22. Aristóteles. Ética a Nicómaco. Martínez Manzano T, editor. Madrid: Editorial Gredos; 2010.
23. Lombo JA, Giménez Amaya JM. Biología y racionalidad: el carácter distintivo del cuerpo humano. Pamplona: EUNSA; 2016. p. 137-173.
24. Bello Rodríguez HJ, Giménez Amaya JM. Alasdair MacIntyre. En: Fernández Labastida F, Mercado JA, editores. Philosophica: Enciclopedia filosófica on line. 2021. URL: http://www.philosophica.info/voces/macintyre/MacIntyre.html.
25. Bello Rodríguez HJ, Giménez Amaya JM. Valoración ética de la modernidad según Alasdair MacIntyre. Pamplona: EUNSA; 2018. p. 50-59.
26. Madigan A, SJ. Alasdair MacIntyre: Reflections on a philosophical identity, suggestions for a philosophical project. En: O'Rourke F, editor. What happened in and to moral philosophy in the twentieth century?: Philosophical essays in honor of Alasdair MacIntyre. Notre Dame, Indiana: University of Notre Dame Press; 2013. p. 122-144.
27. Llano A. El ser coincidental en la ética de Aristóteles. Tópicos, Revista de Filosofía. 2006; 30: 55-88. doi: https://doi.org/10.21555/top.v30i1.194.
28. De la Torre, J. Vulnerability: the human depth of a principle of bioethics. Rev Iberoam Bioét. 2023; 21: 1-13. doi:10.14422/rib.i21.y2023.007.
29. Pellegrino ED, Thomasma DC. The virtues in medical practice. New York: Oxford University Press; 1993.
30. De la Torre, J. Dependencia y vulnerabilidad en la filosofía moral de Alasdair MacIntyre. Rev Iberoam Bioét. 2017; 5: 1-18. doi: 10.14422/rib.i05.y2017.005.
31. Montoya Camacho JM, Giménez Amaya JM. Corporalidad, tecnología y deseo de salvación: apuntes para una antropología de la vulnerabilidad. Madrid: Dykinson; 2024.

Si desea citar nuestro artículo:
Giménez Amaya JM, Lombo JA. Alcance y desafíos de las relaciones mente-cerebro en el contexto del diálogo entre la neurociencia y la filosofía. An RANM. 2024;141(01): 58–63. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev07

ANALES RANM
REVISTA FUNDADA EN 1879

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev08
Enviado : 30.10.23 | Revisado: 11.11.23 | Aceptado: 28.12.23

REVISIÓN

APROXIMACIÓN BIOÉTICA A LA DEFINICIÓN DE PERSONA A TRAVÉS DEL DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA GLOBAL. IMPORTANCIA EN EL ÁMBITO DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS

BIOETHICAL APPROACH TO THE DEFINITION OF A PERSON THROUGH THE DIAGNOSIS OF WHOLE BRAIN DEATH. RELEVANCE IN THE FIELD OF ORGAN TRANSPLATATION

José María Domínguez Roldán[1,2,3]

1. *Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*
2. *Comisión de Ética y Deontología de la Organización Médica Colegial de España*
3. *Departamento de medicina. Facultad de Medicina de Sevilla*

Palabras clave:
Muerte encefálica global;
Persona;
características de la persona;
Ser humano.

Keywords:
Global brain death;
Person;
characteristics of the person;
Human being.

Resumen

La aceptación del diagnóstico de muerte basado en criterios neurológicos (muerte encefálica) no fue rápida ni unánimemente aceptada por la comunidad científica, ni tampoco por el mundo filosófico. La persistencia de actividad biológica en la corporalidad del ser humano en muerte encefálica, ha servido para rebatir este concepto en el ámbito médico, antropológico y filosófico.

En este estudio se establecen características de los distintos niveles jerárquicos de los organismos vivos focalizándolo principalmente en las singularidades propias de estructuras biológicas complejas (biotopo orgánico), de la corporalidad humana, y de la persona.

La descripción de estos niveles jerárquicos, evidencia como en la corporalidad remanente tras la muerte encefálica han desaparecido todas las características propias de la persona (racionalidad, conciencia de sí mismo, conducta moral, libertad, manifestación, proyecto, identidad de persona, inmanencia de persona, trascendencia de persona culminación, etc.) y exclusivas de la misma. En situación de muerte encefálica global permanecen en la corporalidad solamente aquellas características que son inherentes a la misma pero equiparables a lo que podríamos encontrar en otros seres vivos, habiendo desaparecido aquellas características exclusivas de la persona.

Se puede concluir que el cese irreversible de todas las funciones intrínsecamente neurológicas de todo el encéfalo (muerte encefálica global) es la muerte de la persona, permaneciendo sólo actividad del biotopo orgánico y corporalidad humana.

Abstract

The acceptance of the diagnosis of death based on neurological criteria (brain death) was not quickly or unanimously accepted by the scientific community, nor by the philosophical world. The persistence of biological activity in the corporeality of human beings in brain death has served to refute this concept in the medical, anthropological and philosophical fields.

In this study, characteristics of the different hierarchical levels of living organisms are established, focusing mainly on the uniqueness of complex biological structures (organic biotope), human corporality, and the person.

A series of characteristics of each of these levels are described and it is evident how in the remaining corporality after brain death all the characteristics of the person have disappeared (rationality, self-awareness, moral conduct, freedom, manifestation, project). , identity of person, immanence of person, transcendence of person culmination, etc.) and exclusive of it. In a situation of whole brain death, only those characteristics that are inherent to it but comparable to what we could find in other developed living beings remain in the body, with those characteristics exclusive to the person having disappeared.

It can be concluded that the irreversible cessation of all intrinsically neurological functions of the entire brain (whole brain death) is the death of the person due to the disappearance of all those essential and exclusive characteristics of the person, leaving only the activity of the organic biotope and human corporality.

Autor para la correspondencia
José María Domínguez Roldán
C/ Juan Mata Carriazo, 6, 4ºB · 41004 Sevilla
E-Mail: jmdominguez@telefonica.net

1. OBJETIVO

La persistencia de actividad biológica en aquellos seres humanos diagnosticados de muerte encefálica (criterio de muerte actualmente utilizado en la mayor parte del mundo como criterio legal de muerte) sigue siendo argumento principal para aquellos médicos, antropólogos y filósofos, contrarios a este criterio de muerte.

El objetivo de este estudio es analizar si la muerte encefálica global reúne características que sustenten, desde un punto antropológico y filosófico, además de clínico, el diagnóstico de muerte de la persona.

2. INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO Y PRÁCTICA DEL DIAGNÓSTICO DE LA MUERTE ENCEFÁLICA GLOBAL

La muerte encefálica global tiene su base conceptual en la demostración de la ausencia de actividad del tronco del encéfalo y hemisferios cerebrales. El diagnóstico es un diagnóstico médico, con base biológica, sustentado en la ausencia de actividad de todos los núcleos de los nervios craneales de base en el tronco del encéfalo, así como la ausencia de actividad integrada a nivel de los hemisferios. Los elementos clínicos descritos por el comité de Harvard para realizar el diagnóstico de muerte, son la base de la mayor parte de los protocolos que actualmente tiene la muerte encefálica global como referente.

En los últimos años, se han incorporado nuevos tests instrumentales para establecer el diagnóstico de ausencia de actividad de los hemisferios cerebrales y que se han añadido al electroencefalograma como opciones diagnósticas. Entre estos destacan: la angiografía cerebral, la gammagrafía cerebral, y el Doppler transcraneal (1,3).

Para el diagnóstico de muerte encefálica global es necesario realizar un completo análisis de toda la actividad del tronco del encéfalo. Para ello se debe realizar un examen clínico que incluya toda la actividad neurológica evidenciable incluyendo mesencéfalo, protuberancia, y bulbo raquídeo. En los pacientes en muerte encefálica global todas las respuestas correspondientes a estas áreas anatómicas están ausentes.

Los exámenes clínicos solamente alcanzan a examinar la actividad del tronco del encéfalo. En consecuencia, para completar el diagnóstico de muerte encefálica global el examen clínico, antes mencionado, debe asociarse un estudio del flujo sanguíneo cerebral mediante arteriografía cerebral, gammagrafía cerebral de perfusión, o Doppler transcraneal. Una alternativa a las pruebas de flujo sanguíneo cerebral es el empleo del electroencefalograma el cual evidenciará en los casos de muerte el cese de la actividad eléctrica.

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA MUERTE ENCEFÁLICA GLOBAL COMO LA MUERTE DE LA PERSONA

El principio fundamental de este concepto se basa en un "cese del funcionamiento del organismo como un conjunto integrado". La muerte encefálica global sostiene el criterio de que el cerebro no es solamente la base de la consciencia, sino que también ejerce un papel organizador complejo y regulador de las funciones corporales. Bajo esta perspectiva, el cerebro puede dirigir todo el organismo.

Bernat et al trataron de proporcionar una definición explícita de la muerte en el contexto del modelo del "cerebro global". Definieron la muerte como el "cese permanente del funcionamiento del organismo en su conjunto". Esta referencia al "organismo en su conjunto" creó, desafortunadamente, cierta confusión en la literatura médica (4).

4. ARGUMENTOS EN CONTRA DE LA MUERTE ENCEFÁLICA COMO LA MUERTE DE LA PERSONA

Aunque existen bastantes detractores del concepto de muerte encefálica (5, 6) el neurólogo norteamericano Alan D Shewmon es uno de los más destacados opositores a la misma. Shewmon sostiene que no es posible reducir la muerte del ser humano a la muerte del cerebro, dado que el cese irreversible del funcionamiento de todo el cerebro no se sigue del cese del funcionamiento del organismo como un todo (7), sosteniendo que la mayoría de las funciones del cerebro que suelen citarse, como ejemplo de función integradora del cerebro no son integradoras en el sentido de entender que confieren una unidad al cuerpo. En el año 2007 Shewmon (8) presentó un documento titulado "Controversias en la determinación de la muerte". En ese documento presentó evidencias de que en pacientes diagnosticados de muerte encefálica existían múltiples manifestaciones de actividad integrada en dichos cuerpos (tabla 1).

5. NIVELES DE ORGANIZACIÓN DE LOS SERES VIVOS

La vida en los organismos vivos se organiza en diferentes niveles jerárquicos (células, tejidos, órganos, sistemas, seres vivos), no obstante, en el ser humano se pueden diferenciar tres niveles fundamentales. El primer nivel se puede denominar "unidad delimitada" (biotopo orgánico), el segundo nivel es el ser humano como "estructura biológica compleja", y en el tercer nivel se identificarían aquellas características específicas que encontramos en las personas y que no encontraríamos en ningún otro ser de la naturaleza.

Tabla 1. Funciones integradoras que shewmon describe como presentes en pacientes de muerte encefálica.
1.- Respiración. Entendiendo como tal, la respiración celular.
2.- Nutrición.
3.- Homeostasis
4.- Curación de las heridas
5.- Lucha contra las infecciones
6.- Reacciones inmunológicas a sustancias o cuerpos extraños
7.- Eliminación de productos de degradación celular en todos los órganos y células del organismo
8.- Desarrollo de respuesta febril a la infección
9.- Mantenimiento exitoso de una gestación en mujeres embarazadas diagnosticadas de muerte encefálica
10.- Crecimiento proporcional en niños diagnosticados de muerte encefálica
11.- Maduración sexual en niños diagnosticados de muerte encefálica
12.- Generación de un balance energético adecuado e interrelación de los sistemas de nutrición celular, sistema endocrino, etcétera
13.- Capacidad para recuperarse de episodios de hipotensión, aspiración y sepsis.
14.- Mantenimiento de balance electrolítico y de fluidos a nivel corporal
15.- Mantenimiento de la temperatura corporal
16.- "Resucitabilidad" y estabilidad cardíaca después de sufrir una parada cardíaca.

En la tabla 2 se presentan, de modo esquemático, algunas de las características de la persona, en sus tres niveles de análisis: unidad delimitada (biotopo orgánico), características de la persona como ser humano (haciendo referencia a su componente biológico), y finalmente, características exclusivas del ser humano y que lo caracterizan como persona.

5.1. Elementos biológicos y filosóficos que caracterizan la existencia de vida de "una unidad delimitada" (biotopo orgánico).

De acuerdo a Bonelli (9), existen determinados elementos que caracterizan la existencia de vida de "una vida derivada" (*derivated life*), entendiendo por tal aquellos elementos que caracterizan la vida de estructuras biológicas simples, tales como órganos y tejidos. Entre las características identificativas de vida que podemos encontrar en una "unidad delimitada" o biotopo orgánico, se encuentran:

5.1.1. Dinámica propia.

La vida es dinámica, es un proceso, no es un estado. Sería más correcto decir "se está viviendo", no "se está vivo". La vida supone un constante cambio, un constante devenir en el tiempo de procesos, como por ejemplo la actividad metabólica de los seres vivos, el crecimiento, la regeneración, la integración con el exterior y las respuestas que se producen ante los agentes externos.

5.1.2. Integración/Interacción.

Los procesos vitales dependen de la actuación simultánea con integración/interacción mutua de las distintas partes del ser vivo. No existen actividades biológicas aisladas del ser vivo, sino que estas actividades están integradas con las de otras estructuras del mismo ser vivo. Los procesos vitales derivan de la mutua interacción de las partes, de su actividad integrada.

Tabla 2. Características de los seres vivos, seres humanos y personas

CARACTERÍSTICAS	ÁMBITO	DIMENSIÓN BIOLÓGICA	DIMENSIÓN ANTROPOLÓGICA
Dinámica propia	Específico de una vida biológica derivada complejo. Biotopo orgánico.	Dimensión tisular y orgánica	Características globales y particulares de la persona
Integración/interacción			
Coordinación			
Inmanencia biológica			
Trascendencia biológica			
Autorregulación			
Identidad biológica			
Indivisibilidad	Específico de estructura biológica de los seres humanos. Totalidad integrada.	Corporalidad humana	
Culminación			
Autofinalidad			
Identidad de ser humano			
Racionalidad	Características de la persona	Sustrato biológico para características de persona	
Consciencia de sí mismo			
Conducta moral			
Libertad			
Manifestación			
Proyecto			
Identidad de persona			
Inmanencia de persona			
Trascendencia de persona			

5.1.3. Coordinación.

La interacción entre las partes, o la actuación integrada, tiene siempre un ritmo, una cadencia, unos tiempos. No se producen de modo aislado, sino que existe una sincronización temporal en esa interacción de las partes. Esa interacción se realiza en un orden concreto que posibilita la persistencia de la vida en el biotopo orgánico. Existe una coordinación intrínseca en las funciones del mismo.

5.1.4. Inmanencia y trascendencia biológicas.

De forma genérica, podemos entender que "inmanencia es toda aquella actividad que se guarda en el interior del ente" , (10, 11). La inmanencia de la vida consiste en su realidad y en su inmediata absorción en su entorno, en la naturaleza. Sin embargo, la inmanencia tiene sentido cuando esa estructura biológica vital conecta con el exterior para nutrirse de él y para interrelacionarse con ese mundo exterior.

5.1.5. Autorregulación.

Una de las características del ser vivo es la capacidad de autorregularse. Se denomina autorregulación a la capacidad que posee una entidad para regularse a sí misma, lo cual supone un logro de equilibrio espontáneo. El fisiólogo francés Claude Bernard dijo que *"todos los mecanismos vivientes, tan variados como son, tienen un solo objeto, el de preservar constantes condiciones de la vida en el medio interno*".

5.1.6. Identidad biológica.

Desde un punto de vista genético, podríamos establecer claras diferencias entre dos órganos mantenidos *ex vivo* provenientes de dos personas diferentes. Desde un punto de vista biológico, podría identificarse en cada biotopo orgánico de qué ser humano provienen dichas células u órganos.

5.2. Elementos que caracterizan la existencia de vida de la persona en cuanto a estructura biológica compleja. El ser humano.

Los anteriores criterios son propuestas por Bonelli et al (9) como característicos de una unidad viva delimitada, de un biotopo orgánico. Los seres vivos no son solamente una unidad viva delimitada, sino que son sobre todo una "totalidad integrada". Podemos identificar otros criterios que definen la vida en animales complejos y entre los que se encuentran:

5.2.1. Culminación.

La culminación hace referencia al hecho de que un organismo no es parte integrante de otra entidad viviente, sino que es en sí mismo un todo intrínsecamente independiente, completo y culminado. La culminación específica de un ser vivo se convierte en evidente cuando ese ser no es parte de una globalidad, sino que es un ser completo por sí mismo.

5.2.2. Indivisibilidad.

Se entiende por indivisibilidad la condición intrínseca de una unidad viva en relación a que no puede ser dividida en más de un organismo vivo, y si tal división se produce y el organismo sobrevive el organismo completado reside en una de las partes divididas.

5.2.3. Autofinalidad.

La autofinalidad, o autorreferencia es la característica de que todos los procesos de vida observables y las funciones de las partes componentes sirven a la autoconservación del todo, incluso a expensas de la supervivencia de sus partes, porque la salud y la supervivencia del todo vivo es el fin primario en sí mismo. El ser vivo es autorreferente

5.2.4. Identidad biológica única.

La palabra "identidad" tiene una raíz etimológica en "*identitas*" es decir, "igual a uno mismo" o incluso "ser uno mismo" o lo que se conoce como principio ontológico, o metafísico de identidad y fue inicialmente desarrollado para hablar de las cualidades, de los atributos y características propias, bien de un hombre, bien de un objeto.

En la filosofía clásica esas características o atributos del hombre eran su esencia, lo que lo diferenciaba del resto de los objetos, la definición de hombre era universal, definitiva, invariable, estática, fija.

5.3. Características antropo-filosóficas que definen a la persona y la vida de la persona.

La fuente última de la dignidad del hombre es su condición de persona, y así lo expresa R Yepes Stork (11), el cual realiza un análisis sobre aquellos rasgos distintivos que sirven para establecer y trazar el perfil de la persona que existe en cada ser humano. Para él, existen una serie de notas características de la persona que van intrínsecamente unidas a ella, y entre las que destacan: Inmanencia-trascendencia de la persona, su expresión corporal, la posibilidad de diálogo, su ubicación en un espacio-tiempo etc.

5.3.1. Intimidad, inmanencia y trascendencia de persona.

La inmanencia señala dos términos: aquello que está, y aquello en que está. Anteriormente se ha hecho referencia a la inmanencia como una característica sustancial de los seres vivos. Sin embargo, cuando hablamos de inmanencia, trascendencia, e intimidad de la persona estamos haciendo referencia a una de las características relevantes de la persona humana, a la posibilidad de trascender, lo cual se fundamenta en la realidad de "ser para sí mismo", o "permanecer en sí mismo" que equivale a la inmanencia de la persona la cual difiere de los aspectos meramente orgánicos y biológicos de la inmanencia, o sea de la inmanencia biológica.

Trascendencia (*trans-scendere*= pasar más allá, saltar del otro lado) significa primariamente el hecho con la posibilidad de "sobrepasar algo". Es un término relativo ya que exige la definición de qué es aquello que sobrepasa. Posiblemente esto origina una diversidad de significados del término trascendencia.

La inmanencia desempeña una función de suma importancia en el núcleo de la persona, y solamente con una inmanencia culminada se puede llegar a una trascendencia culminada.

Inmanencia y trascendencia ocuparon un papel importante en la filosofía escolástica, de la cual emanan los términos *actio immanens y actio transiens*. Una de las características más importantes de la inmanencia, es que no es estática, sino que se mantiene nutriéndose permanentemente. La inmanencia, y la intimidad, son como el núcleo que brota desde el mundo interior. Otro aspecto relevante de la inmanencia es que ninguna inmanencia es similar a la de otra, la inmanencia de una persona nunca es igual a la de otra persona. La inmanencia es única e irrepetible, porque se ha nutrido de las relaciones de la persona con el mundo exterior. La inmanencia es un dato que refuerza la individualidad de la persona, así como sus características de ser único.

5.3.2. Identidad de la persona.

No existen dos seres humanos iguales, no existen dos personas iguales. Cada persona es única y diferenciada del resto. El fenómeno de la identidad constituye el hecho de que la persona a lo largo de toda su trayectoria vital sigue siendo única, y ella misma durante todo el paso del tiempo. Esa identidad se mantiene desde el principio hasta el final de la vida. La Identidad trasciende más allá de la renovación de su sustancia material e incluye carácter, valores, principios, ideas etc. únicos.

5.3.3. La manifestación: el cuerpo.

Otra de las características de la persona es el mostrarse a sí misma y comunicarse con su exterior (11). La persona posee un cuerpo, y al mismo tiempo puede usarlo ya que tiene consciencia del cuerpo y consciencia de que puede gobernarlo. La persona expresa su intimidad a través de su cuerpo (10). Para ello el ser humano usa, bien el lenguaje verbal, bien el lenguaje gestual con comunicación a través de acciones expresivas conscientes, frecuentemente reconocidas y enmarcadas en un contexto cultural, bien a través de expresiones inconscientes que frecuentemente tienen un carácter universal.

5.3.4. El diálogo. La intersubjetividad.

La persona realiza su comunicación con el entorno en su forma más clara a través del diálogo. El ser humano es un ser constitutivamente dialogante. La existencia de un diálogo se basa en la existencia de otro, lo que a su vez posibilita la identificación del propio yo de la persona. Inversamente, no hay un yo, si no hay un tú.

5.3.5. Culminación y proyecto de ser a la vez

La persona, el ser humano, es un ser culminado, completamente acabado que no precisa, ni necesita para ser considerado como tal la existencia de otros, el ser humano es un ser en sí mismo. (12).

5.3.6. El dar y la libertad

El ser humano consigue su mayor capacidad de realización como persona cuando es capaz de extraer algo de su intimidad y entregarlo a otros. La propia intimidad puede aflorar hacia los demás, pero también la intimidad se construye y nutre con aquello que los demás nos dan. De hecho, el ser humano se siente obligado a corresponder a lo recibido.

5.3.7. La persona como fin en sí mismo.

La persona es una realidad absoluta, no condicionada por ninguna otra realidad inferior u otra realidad de su mismo rango. Por ello, la persona debe ser siempre respetada otorgándole la máxima dignidad. La persona es un fin en sí mismo, La persona es "afirmable" *per se* (13).

5.3.8. La persona en el espacio y el tiempo.

La persona es "alguien corporal" (14), es también su cuerpo, el cual se encuentra ubicado en un espacio y un tiempo, la persona está "instalada en temporo-espacialmente" dentro de unas coordenadas. Esa dimensión temporal de la vida humana es una parte esencial de su biografía (14).

5.3.9. La persona como ser capaz de tener.

La persona es un ser capaz de conocer. La persona puede acceder al conocimiento. El ser humano suele definirse como un animal racional, aunque esta definición, aun siendo válida, se antoja insuficiente. El hombre es racional, y la razón es una de sus características primordiales, pero el hombre tiene otras dimensiones: sentimientos, tendencias, conocimiento sensible, historia, proyectos, voluntad.

6. PERSONA Y SER HUMANO

El concepto filosófico de persona tiene un protagonismo importante en la comprensión del ser humano, ya que está presente en múltiples debates sobre filosofía, derecho, política, etc. Actualmente, y en un lenguaje coloquial, no existen diferencias relevantes entre el significado de ser

humano y persona, e incluso para muchos, esa posible diferencia es estimada como irrelevante. Muchos consideran "persona" y "ser humano" como sinónimos.

En su destacado artículo "Persona humana y personalismo" Elio Sgreccia (15) realiza un análisis de la evolución histórico-filosófica del concepto de persona humana en el pensamiento contemporáneo. El término "persona" apareció en el lenguaje filosófico gracias al estoicismo popular y con un significado similar al de "máscara" (la máscara que se colocaba el actor para representar un drama). En el ámbito de la filosofía no es sino con Severino Boecio, y por tanto con la filosofía escolástica, con quien se ofrece por primera vez una definición relevante del concepto de la persona.

Boecio, muestra una idea de persona, con importante influencia platónica, donde persona es un calificativo de individuo, un tipo específico de individuo, una naturaleza dotada por el hecho de ser portadora de la razón: "*la sustancia divina carece de materia y de movimiento*". Para Boecio (16) la esencia de la persona se constituye en la sustancia racional individual y no en el acto de ser específico y propio.

Tomás de Aquino retoma posteriormente la reflexión sobre la persona: "*persona est rationalis naturae individua substancia*", es decir "persona" es una sustancia individual de naturaleza racional". Por tanto, existen elementos filosóficos esenciales para definir, a la luz de lo presentado por Tomás de Aquino, el concepto de persona humana: la sustancialidad, la individuación y la naturaleza racional.

Diversas corrientes filosóficas modernas niegan el reconocimiento ontológico del carácter sustancial de la persona, entre ellas el pensamiento racionalista, el pensamiento idealista y el empirismo. Descartes, que en un contexto filosófico mecanicista separa radicalmente el pensamiento (*res cogitans*), del cuerpo (*res extensa*), sustenta de algún modo la línea racionalista identificando la persona con la "autorrelación del yo".

La doctrina Hegeliana (idealista e inmanentista) reduce la persona a "modo" de la sustancia espiritual infinita (17).

A diferencia del racionalismo cartesiano y el idealismo, el empirismo hace una restricción de la consistencia ontológica de la persona humana identificando el "yo" con la experiencia psíquico-perceptiva. Hume, principal representante de esta corriente identifica la persona con su mente, entendiendo por mente la existencia de impresiones, ideas, sentimientos, estados afectivos, etc.

Para los integristas la persona humana se identifica con una experiencia subjetivo-perceptiva y con una sucesión de ideas, negando la sustancialidad del "yo".

7. IDENTIFICACIÓN/AUSENCIA DE CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA PERSONA TRAS EL DIAGNÓSTICO DE MUERTE ENCEFÁLICA GLOBAL. IMPORTANCIA EN EL ÁMBITO DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS

Como se mencionó al inicio del texto, para el diagnóstico de muerte encefálica global es preciso constatar la ausencia de actividad del tronco del encéfalo (mediante examen clínico) y la ausencia de actividad cerebral demostrada mediante tests instrumentales (electroencefalograma, arteriografía cerebral, sonografía torpe transcraneal, o gammagrafía cerebral)

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de muerte encefálica global es posible observar datos y signos clínicos compatibles con el mantenimiento de vida a nivel tisular y orgánico. Existe mantenimiento de actividad metabólica dentro de las células, existe producción y consumo de energía, existe consumo de determinados sustratos, y producción de metabolitos, existe producción de calor. En esta situación también existe interconexión y comunicación entre tejidos, se emiten señales entre las células que son interpretadas por otras células. Existe reacción a estímulos exógenos como pudiera ser la inoculación de bacterias o gérmenes. Determinados órganos mantienen su actividad, como el riñón o el hígado. Igualmente, el corazón es capaz de ejercer (habitualmente con apoyo exógeno) su contractilidad, y la difusión del oxígeno también se mantiene a nivel de los pulmones. Estamos describiendo las características de un biotopo orgánico en el que se mantiene (tabla 2) una dinámica propia fenómenos de interacción, frecuentemente coordinados, inmanencia biológica a nivel celular y tisular fenómenos de autorregulación local e identidad biológica.

Pero ¿podríamos identificar en ese biotopo orgánico un ser humano, una persona? Si revisamos las características propias del ser humano y de la persona en esa corporalidad. Esta sería divisible, sin que pudiéramos identificar una parte en la que se mantiene el ser humano. Igualmente, ya no es un ser culminado, y no tiene una finalidad propia, ya no se tiene a él mismo como objetivo. Aunque se mantiene la identidad a nivel biológico (marca genética propia), ya no tiene nada que lo caracterice propiamente como persona, ni lo diferencia de otras; ya no hay posibilidad de racionalidad, de conciencia de sí mismo; ya no es un ser libre en el que se puede establecer su conducta moral; ya no puede manifestarse; ya no se tiene como proyecto de sí mismo, no es inmanente, y no es trascendente.

Se puede decir que, tras la muerte encefálica global, aunque persista alguna actividad biológica coordinada, ya no existen las características propias de una persona.

Es importante tener en consideración que algunos autores argumentan (18) que el ser humano en muerte encefálica global, está muerto porque no tiene racionalidad y porque se ha perdido la

capacidad de integración de la globalidad. Sin embargo, la ausencia de estos dos elementos no sería suficientes para poder establecer el diagnóstico de muerte. Por una parte, está el hecho de que no puede basarse la existencia del ser humano exclusivamente en la racionalidad, ya que, si fuese así los pacientes en estado vegetativo persistente o los recién nacidos deberían ser considerado como carentes de las características de persona.

Debe resaltarse que los signos descritos Shewmon no son relevantes para definir a la persona, ya que eso signos esos signos participan en la estructura corporal como la de un ser humano, pero no son suficiente para sustentar que en ese cuerpo persisten las características de persona. Parece una simplificación de las características de ser humano el limitarlas a: actividad racional y actividad autónoma corporal integrada (18, 19). El hecho de que todas las funciones observadas en pacientes diagnosticados de muerte encefálica son también observadas en células y tejidos *ex vivo* aislados es una realidad. La persona, no debe ser identificado exclusivamente con la actividad de sus células, tejidos, y órganos. La persona es mucho más que eso.

8. CONCLUSIONES

- El cese irreversible y definitivo de todas las funciones intrínsecamente neurológicas de todo el encéfalo conduce al cese de la actividad del organismo como un todo, es decir, a la muerte de la persona. Eso es compatible con fenómenos vitales en lo que ahora es un cuerpo muerto: existen células, tejidos y órganos que siguen funcionando (biotopo orgánico) si se mantiene la circulación y oxigenación sanguínea con soporte artificial.

- Dado que tras el diagnóstico de muerte por criterios neurológicos es posible la persistencia de la actividad propia de un biotopo orgánico, el diagnóstico de muerte coincide con ausencia de todas las características esenciales de la persona, entre las que se encuentran: racionalidad, consciencia de sí mismo, conducta moral, libertad, manifestación, proyecto, identidad de persona, inmanencia de persona, trascendencia de persona, autofinalidad, culminación, e indivisibilidad.

- El diagnóstico de muerte encefálica global puede ser considerado diagnóstico de la muerte del ser humano, dado que las estructuras corporales en las que asientan las características esenciales de la persona humana han desaparecido. Permanece la actividad de un biotopo orgánico, remanente de la persona que fue, pero insuficiente para establecer la persistencia, en ese biotopo de ninguna de las características antropofilosóficas específicas que definen a la persona. En ese biotopo orgánico no existe: racionalidad, consciencia de sí mismo, conducta moral, libertad, manifestación, proyecto, identidad de persona, inmanencia de persona, trascendencia de persona, autofinalidad, culminación, ni indivisibilidad.

- La dimensión vectorial de la vida de ese ser humano ha cesado, persistiendo solo una corporalidad de base exclusivamente biológica, sin características ni posibilidades de proyección vital.

- Para establecer el diagnóstico de muerte del ser humano basado en criterios neurológicos deben coexistir tres circunstancias:

  - Ausencia de actividad intrínsecamente neurológica de las estructuras encefálicas intracraneales. Este diagnóstico debe ser cierto, y completo, y basado en datos clínicos e instrumentales.

  - Ausencia funcional irreversible y total de las estructuras corporales esenciales que permiten el anclaje de las características de la persona humana, las cuales se centran fundamentalmente en la actividad integrada en el encéfalo humano.

  - Percepción de que la dimensión vectorial de la vida, basada en la ausencia de datos biológicos de sostenibilidad, ha alcanzado la frontera.

- El ser humano no es exclusivamente su consciencia, aunque ésta es una de sus funciones y características más expresivas. Por tanto, la ausencia de consciencia (característica que define el estado vegetativo permanente) no es criterio suficiente para establecer la muerte de la persona.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez A, Santamaría-Mifsut JL, Villén-Nieto J. Changes in the doppler waveform of intracranial arteries in patients with brain-death status. Transplant Proc. 1995; 27(4): 2391-2392.
2. Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F, Muñoz-Sánchez A, Santamaría-Mifsut JL, Villén-Nieto J, Barrera-Chacón JM. Study of blood flow velocities in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography in brain-dead patients. Transplant Proc. 1995; 27(4): 2395-2396.

3. Domínguez-Roldán JM, Jiménez-González PI, García-Alfaro C, Rivera-Fernández V, Hernández-Hazanas F. Diagnosis of brain death by transcranial Doppler sonography: Solutions for cases of difficult sonic windows. Transplant Proc. 2004; 36(10): 2896-2897.
4. Bernat JL. Ethical issues in neurology. Boston: Butterworth Heinemann; 2002.
5. Miller FG, Truog RD. The incoherence of determining death by neurological criteria: a commentary on "Controversies in the determination of death", a White Paper by the President's Council on Bioethics. Kennedy Inst Ethics J. 2009; 19(2): 185-193.
6. Miller FG. Death and organ donation: Back to the future. J Med Ethics. 2009; 35(10): 616-620.
7. Shewmon AD. The brain and somatic integration: Insights into the standard biological rationale for equating "brain death" with death. J Med Philos. 2001; 26(5): 457-478.
8. http://hdl.handle.net/10822/559343.
9. Bonelli RM, Prat EH, Bonelli J. Philosophical considerations on brain death and the concept of the organism as a whole. Psychiat Danub. 2009; 21(1): 3-8.
10. Yepes Stork R. La doctrina del acto en Aristóteles. Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra; 1993.
11. Yepes Stork R AEJ. Fundamentos de antropología. Pamplona: Ediciones Eunsa; 2003.
12. 12. Sánchez-Cuesta M. El hombre como ser-proyecto, objeto formal de la antropología filosófica. An Semin Hist Filos. 1996; nº extra 1: 485-495.
13. Franquet Casas MJ. Persona, acción y libertad. Las claves de la antropología de Karol Wojtyla. Pamplona: Ediciones EUNSA; 1996.
14. Marías J. Antropología metafísica: la estructura empírica de la vida humana. Alicante: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes; 2012.
15. Sgreccia E. Persona humana y personalismo. Cuadernos de bioética. 2013; 24(80):115-123.
16. Micaelli C. Boethius, contra Eutychen et Nestorium. En: Claudio M, editor. Studi sui trattati teologici di Boezio. Napoli: M D'Auria; 1988.
17. Hegel G. Fenomenología del espíritu. Madrid: Fondo de Cultura Económica; 1966.
18. Condic ML. Determination of death: a scientific perspective on biological integration. J Med Philos. 2016; 41(3): 257-278.
19. Moschella M, Condic ML. Symposium on the definition of death: Summary statement. J Med Philos. 2016; 41(3): 351-361.

Si desea citar nuestro artículo:
Domínguez Roldán JM. Aproximación bioética a la definición de persona a través del diagnóstico de muerte encefálica global. Importancia en el ámbito de los trasplantes de órganos. An RANM. 2024;141(01): 64–72. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev08

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.cc01
Enviado: 05.03.24 | Revisado: 12.03.24 | Aceptado: 22.03.24

CASO CLÍNICO

LIPOMA COLÓNICO COMO CAUSA INFRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL EN ADULTOS A PROPÓSITO DE UN CASO

COLONIC LIPOMA AS AN UNCOMMON CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION IN ADULTS: A CASE REPORT

Fatme Díaz Gasaly[1,3]; Juan Mansilla Espinosa[2,3,4]; Nelson Muñoz Pérez[2,3,4]; Luis Pino Cisterna[4].

1. *Cirujana general, Servicio de Cirugía, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco*
2. *Cirujano Coloproctólogo. Servicio de Cirugía, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco*
3. *Docente en Universidad de La Frontera. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía, Anestesiología y Traumatología. Temuco, Chile*
4. *Clínica Alemana de Temuco, Chile*

Palabras clave:
Lipoma colónico;
Obstrucción intestinal;
Lipoma ;
Intususcepción intestinal;
Cirugía.

Keywords:
Colonic lipoma;
Intestinal obstruction;
Lipoma;
Intestinal Intussusception;
Surgery.

Resumen

Los lipomas se encuentran en todo el tracto gastrointestinal, aunque 65-75% de ellos se localiza en el colon. Los lipomas colónicos son neoplasias grasas benignas, no epiteliales, con una incidencia del 0,2% al 4,4%; sin embargo, es el tercer tumor benigno más frecuente del colon. La mayoría son asintomáticos y no precisan tratamiento, ocasionalmente presentan complicaciones de forma aislada como obstrucción intestinal, intususcepción o hemorragia requiriendo resolución quirúrgica; en estos casos la diferenciación de un tumor maligno es muy difícil y el diagnóstico final es confirmado por anatomía patológica.
El objetivo de esta publicación es presentar un caso de obstrucción intestinal secundaria a lipoma colónico, donde se realizó resección del segmento afectado, el diagnóstico de lipoma colónico fue confirmado posteriormente con la histología.

Abstract

Lipomas are found throughout the gastrointestinal tract, although 65-75% are in the colon. Colonic lipomas are benign, non-epithelial fatty neoplasms with an incidence of 0,2% to 4,4%; however, it is the third most common benign tumor of the colon. Most are asymptomatic and do not require treatment. Occasionally, they present complications such as intestinal obstruction, intussusception, or hemorrhage requiring surgical resolution; in these cases, the differentiation from a malignant tumor is very difficult, and the final diagnosis is confirmed by pathological anatomy.
This publication aims to present a case of intestinal obstruction secondary to colonic lipoma, where resection of the affected segment was performed, with the diagnosis of colonic lipoma being subsequently confirmed by histology.

INTRODUCCIÓN

Los lipomas se encuentran en todo el tracto gastrointestinal, aunque se observan principalmente en el colon. Los lipomas colónicos (LC) son tumores no epiteliales mesenquimales, benignos, que evolucionan a partir del tejido conectivo adiposo (1). Los LC se encuentran en el 0,2-4,4% de las autopsias (1,2). Su incidencia es menor al 1% y corresponden al tercer tumor benigno más común tras los pólipos hiperplásicos y adenomatosos. Son levemente más comunes en mujeres (55%) y se describe una mayor prevalencia a los 60 años (3). Generalmente son asintomáticos y corresponden a un hallazgo en una colonoscopía, estudio con prueba de imágenes, cirugía o autopsia; Sin embargo, ocasionalmente pueden causar síntomas y complicaciones como obstrucción y hemorragia; el diagnóstico muchas veces es difícil y la diferenciación de malignidad en ocasiones es imposible antes de la cirugía y análisis de la pieza quirúrgica (2-4).

A continuación, se reporta un caso de obstrucción intestinal secundaria a lipoma colónico, donde se realizó resección del segmento afectado, el diagnóstico fue confirmado posteriormente con la histología.

Autor para la correspondencia
Fatme Valentina Díaz Gasaly
Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco
Manuel Montt 115, Temuco, Chile
Tlf.: +56 986 620 408 | E-Mail: fatme.dg@gmail.com

CASO CLÍNICO

Hombre de 51 años sin antecedentes mórbidos, consulta en urgencia por cuadro de 3 días de dolor abdominal en hipogastrio y flanco derecho, asociado a náuseas, anorexia y un episodio de diarrea. Al examen físico signos vitales estables, destaca dolor a la palpación en flanco derecho sin signos de irritación peritoneal. Laboratorio: Hemoglobina 12,3 G/dl, Leucocitos 12.4 $10e^3$/uL, Proteína C reactiva: 55 mg/dl. Tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis con contraste (TAC AP) (Fig.1): Intususcepción ileocolónica que se extiende una longitud de 13 cm hasta el ángulo hepático con presencia de masa de estirpe lipomatosa de 6 cm, suboclusiva.

Se decide hospitalizar para observación por obstrucción intestinal incompleta y se complementa estudio con una colonoscopía: Se explora hasta colon ascendente; a este nivel se aprecia lesión polipoide grande de aproximadamente 5 cm de diámetro, produciendo obstrucción a nivel de la válvula ileocecal (Fig. 2).

Evolución tórpida con mayor dolor abdominal, náuseas, ausencia de deposiciones y gas por ano, por lo que se decide resolución quirúrgica. Se realiza colectomía derecha laparoscópica con sutura manual extracorpórea sin incidentes. Post operatorio sin incidentes, alta al cuarto día.

DISCUSIÓN

Actualmente la literatura reportada de lipomas colónicos se limita a informes de casos clínicos o pequeños metaanálisis principalmente. El 70% de los LC se localizan en el ciego y colon ascendente, siendo múltiples en el 10% de los casos y muestran una escasa tendencia a la malignización (1). El 90% son submucosos, el resto tienen origen subseroso o intramucoso (2). Macroscópicamente son tumores bien delimitados, blandos, ovoideos, de color amarillento y pueden ser pediculados o sésiles. Su etiología es desconocida, se postula a la irritación crónica y la inflamación como responsables de su aparición, otros autores sugieren que el tejido graso se acumula en un área de subdesarrollo de circulación arterial, venosa y linfática (3-4).

Su tamaño varía desde algunos milímetros hasta más de 10 cm. Generalmente son asintomáticos, sin embargo, cuando su tamaño es mayor de 4 cm, se reportan síntomas en el 75% de los casos (5). Los síntomas son inespecíficos y se caracterizan por dolor abdominal, hemorragia, alteración del tránsito intestinal y masa palpable (5-6). La localización en la pared colónica y el tamaño van a determinar su presentación clínica; los submucosos se manifiestan más temprano que los subserosos, por síntomas y/o complicaciones como dolor, sangrado (3%) u obstrucción intestinal parcial

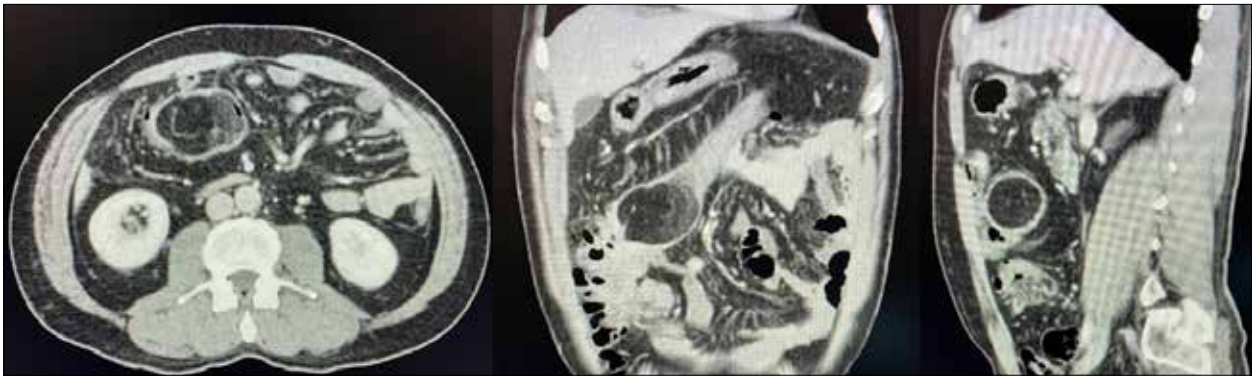


Figura 1. TAC AP: Invaginación intestinal ileocólica con masa de estirpe lipomatosa a nivel de válvula ileocecal.

Figura 2. Colonoscopía: En colon ascendente se observa lesión polipoide grande de aproximadamente 5 cm de diámetro, produciendo obstrucción a nivel de la válvula ileocecal.

(4%) o completa (7%); El sangrado se produce por la ulceración de la superficie mucosa que cubre la lesión, por otro lado, cuando el tumor es pediculado se puede convertir en la cabeza para la invaginación, explicando así el sangrado e intususcepción (7-8). Las características clínicas pueden simular un cuadro asociado a malignidad, por lo que uno de los mayores desafíos es confirmar el diagnóstico preoperatorio y así poder diferenciar los LC de un tumor maligno.

El diagnóstico preoperatorio es difícil, por la ausencia de síntomas y signos específicos. Generalmente se encuentran incidentalmente durante una colonoscopía, TAC de abdomen o cirugía (1,8). En la colonoscopía se visualiza una masa de aspecto graso, ovoide y amarillenta, con tres signos característicamente distintivos: El signo de la almohada o cojín, en que el LC tiene cierta capacidad elástica para volver a su forma inicial al pellizcarse con una pinza. El signo de la carpa, que consiste en agarrar la mucosa con pinzas, produciendo un efecto de carpa y el signo de la grasa desnuda, en que las biopsias pueden provocar una extrusión de grasa amarillenta. Por encontrarse debajo de la mucosa normal, no se recomienda biopsia de la lesión por la casi nula rentabilidad diagnóstica, aumentando el riesgo de sangrado y perforación (8). El TAC tiene una sensibilidad 70-87% y especificidad 100%, este revela la ubicación exacta, el tamaño del tumor con respecto al segmento de colon involucrado, el plano en que se encuentra y muestra si hay evidencia de malignidad (9). Los LC se ven como masas hipodensas (-40 -120 unidades de Hounsfield) y uniformes que comprometen la luz del colon. En la resonancia se pueden ver como lesiones bien definidas que son hiperintensas en secuencias T1 y T2, con supresión de la señal en las secuencias de supresión grasa. Los exámenes de laboratorio aportan poco en el diagnóstico, salvo por la anemia que revela sangrado crónico. La colonoscopía virtual permite diagnosticar un LC y una intususcepción, además de permitir examinar el resto del colon en casos de colonoscopía incompleta (8-10).

El diagnóstico diferencial es amplio. Dentro de los tumores epiteliales, el principal es el adenocarcinoma, seguido de los tumores neuroendocrinos primarios colorrectales (2-5). Se deben considerar otros tumores mesenquimales como leiomioma y fibroma entre los tumores benignos y tumores del estroma gastrointestinal, y una gran variedad de sarcomas para los tumores malignos. Además de otros tumores no epiteliales como linfomas, Schwannomas y de origen vascular, que son raros de encontrar (4,5).

En la histopatología, lo característico es la presencia de adipocitos maduros bien circunscritos. En la mayoría de los casos, la mucosa suprayacente permanece intacta, aunque las ulceraciones, la necrosis y la calcificación son complicaciones conocidas. Los cambios inflamatorios pueden ser extensos y dar lugar a anormalidades sugestivas de cambios sarcomatosos, no obstante, la transformación a liposarcoma es extremadamente rara (10). No se deben confundir los LC con infiltración grasa de la válvula ileocecal, que corresponde a una variante normal.

Existen diversas opciones para el tratamiento, estas van a depender principalmente de los síntomas, tamaño y diagnóstico preoperatorio. La resección endoscópica se debe considerar en LC submucosos pediculados sintomáticos menores a 2 cm, para los asintomáticos también podría ser una opción en caso de duda diagnóstica (4,10). No se recomienda la resección endoscópica en LC sésiles o mayores de 3-4 cm, ya que presentan mayor riesgo de sangrado y perforación durante el procedimiento (4,8). Los LC submucosos, a medida que se agrandan, arrastran un pedículo que está libre de músculo o serosa, y que es seguro resecar. Los LC que surgen de las capas musculares o serosas producen invaginación de estas capas en el pedículo a medida que se agrandan en la luz y corren el riesgo de perforación durante la resección (8,10).

La resección quirúrgica es la mejor opción de tratamiento para lipomas mayores a 2 cm y sintomáticos, las opciones quirúrgicas son diversas (resección local, parcial o segmentaria del colon) (3-5). Las resecciones limitadas son consideradas adecuadas cuando se establece el diagnóstico preoperatorio. Si existe la duda sobre malignidad, la resección debe ser con criterio oncológico (4-5). En cuanto al abordaje, se deben aprovechar las ventajas ya conocidas de la cirugía laparoscópica. Sin embargo, se deben considerar sus limitaciones como la imposibilidad de palpar, por lo que el tatuaje preoperatorio o la colonoscopia intraoperatoria juegan un rol clave (10).

Para los pacientes que se presentan con complicaciones como obstrucción intestinal, intususcepción o hemorragia masiva, la cirugía es la opción terapéutica (4-5,10). La confección de anastomosis va a depender de las condiciones locales del paciente y el abordaje, de la experiencia del operador.

En suma, la mayoría de los LC son asintomáticos y no necesitan un tratamiento específico, solo seguimiento. Aquellos LC sintomáticos menores de 2 cm, también requieren vigilancia o podrían ir a resección en caso de duda diagnóstica. En ese caso, la resección endoscópica es una opción válida, si hay condiciones locales favorables. En los LC sintomáticos y mayores de 2 cm el tratamiento es quirúrgico, se podría considerar la polipectomía por colonoscopía, teniendo presente el mayor riesgo de complicaciones. En los casos que no se pueda descartar malignidad, la resección oncológica es imprescindible (2,5,6,8).

Los LC son tumores no epiteliales, raros y benignos. Su latencia y variabilidad de presentación es característica. El diagnóstico definitivo previo a la cirugía es un desafío, se pueden

confundir con tumores malignos, especialmente si la lesión es grande y ulcerada. Para los tumores sintomáticos, grandes o con una complicación asociada, la cirugía es el tratamiento de elección; la histología de la pieza quirúrgica permite confirmar el diagnóstico y descartar malignidad.

DECLARACIONES

Aprobación ética. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de la Araucanía Sur, acreditado por la Autoridad Sanitaria según Resolución N° J1-29658 del 07 de noviembre de 2017 y Resolución Exenta N° 15871 del 23 de diciembre de 2020.

Consentimiento para participar: Se obtuvo el consentimiento informado del paciente

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento: Ninguno

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Roknsharifi S, Ricci Z, Kobi M et al. Colonic lipomas revisited on CT colonography. Abdom Radiol. 2022; 47: 1788-1797. https://doi.org/10.1007/s00261-022-03489-2
2. Gelvin A, Oragio G. Nonepithelial colorectal tumors. En: Fazio V, Church J, Delaney C, Kiran R, editors. Current therapy in colon and rectal surgery. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 323-327.
3. Vishwajeet V, Soni S, Elhence P. Giant lipoma of descending colon masquerading as a colonic malignancy. BMJ Case Reports CP. 2021; 14(2): e237517.
4. Menegon F, Urraro F, Sciaudone G et al. Colonic lipoma causing bowel intussusception: an up-to-date systematic review. J Clin Med. 2021; 10: 5149. https://doi.org/10.3390/ jcm10215149
5. Bagherzadeh Saba R, Sadeghi A, Rad N, Safari MT, Barzegar F. Colonic intussusception in descending colon: an unusual presentation of colon lipoma Reza. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016; 9(1): S93-S96.
6. Vagholkar K, Bendre M. Lipomas of the colon: a surgical challenge. Int J Clin Med. 2014; 5: 309-313.
7. Sreevathsa M, Nishnata K, Bhvyadeep K. A management dilemma - submucosal colonic lipoma (a case series). Clin Surg. 2018; 3: 1-6.
8. Huang H-Y, Yen H-H. Intussusception of colonic lipoma with ischaemic necrosis: a new colonoscopic finding. ANZ J Surg. 2019; 89: E544-E545.
9. Moussa O, Tee M, Khan A, Selvasekar C. Computerized tomography providing definitive diagnosis of colonic lipoma: a case series. Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech. 2013; 23(6): 232-234.
10. Böler D, Baca B, Uras C. Laparoscopic resection of colonic lipomas: When and why? Am J Case Rep. 2013; 14: 270-275.

Si desea citar nuestro artículo:
Díaz Gasaly F, Mansilla Espinosa J, Muñoz Pérez N, Pino Cisterna L. Lipoma colónico como causa infrecuente de obstrucción intestinal en adultos a propósito de un caso. An RANM. 2024;141(01): 73–76. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.cc01

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.cc02
Enviado: 14.03.24 | Revisado: 19.03.24 | Aceptado: 28.03.24

CASO CLÍNICO

MASTITIS GRANULOMATOSA

GRANULOMATOUS MASTITIS

Anca Oprisan[1]; José Manuel Juan Gimeno[2]; Rafael Rubio Micó[1].
1. *Servicio de Radiología Hospital IMED Valencia, España*
2. *Estudiante 6º de Medicina Universidad Católica de Valencia, España*

Palabras clave:
Mastitis Granulomatosa; Absceso mamario; Carcinoma ductal infiltrante; Granulomas.

Keywords:
Granulomatous mastitis; Breast abscess; Ductal invasive carcinoma; Granulomas.

Resumen
La mastitis granulomatosa es una enfermedad crónica, benigna e inflamatoria de la mama de etiología idiopática. Se suele dar en mujeres hasta 5 años tras el parto. La hipótesis fundamental relacionada con la etiología, explica un fenómeno de autoinmunidad, producido por antígenos que se excretan en periodos de lactancia materna. Su expresión clínica es muy diversa, generalmente lo hace en forma de mastitis, fistulas o nódulos. Más frecuentemente un nódulo de consistencia dura en cualquier localización de la mama. Debido a la similitud clínica con el cáncer de mama inflamatorio, resulta difícil su diagnóstico, necesitando de pruebas de imagen e histiopatológicas para el diagnóstico definitivo.
El tratamiento en esta patología no está muy bien establecido, siendo las dos principales opciones, escisión completa de la mama o corticoesteroides junto con metotrexato. Pese a esto en casi la mitad de los casos se cronifica la enfermedad.

Abstract
Granulomatous mastitis is a chronic, benign and inflammatory disease of the breasts from idiopatic etiology. It usually appears in women until 5 years after giving birth. The main hypothesis explains an autoimmune phenomenon as a result of expelled antigens from the breast-feeding period.Its clinical expression varies a lot, ranging from mastitis, fistulas or nodules. Usually it is seen as a hard nodule in any of the breast quadrants.Due to the fact that granulomatous mastitis clinically resembles inflammatory breast cancer, the diagnosis becomes challenging, needing different radiological tests as well as histiopatological samples for the final diagnosis.
The treatment is not well established, and the two main options are complete escision of the breast or corticoesteroids with methotrexate. Even with this treatment, in half of cases the disease chronifies.

INTRODUCCIÓN

La mastitis granulomatosa es una enfermedad crónica, benigna e inflamatoria de la mama con una baja incidencia y etiología variable. Descrita inicialmente por Kessler y Wolloch en 1972. (1)

La etiología principal son los agentes infecciosos o material extraño, lo que desencadena una respuesta inmunológica, dando lugar a la formación de granulomas. Algunas de las etiologías infecciosas son la tuberculosis, sarcoidosis, infecciones fúngicas y enfermedades autoinmunes como la Granulomatosis con poliangitis y la arteritis de células gigantes. También puede aparecer en el periodo de lactancia por los altos niveles de prolactina sérica que desencadenan distensión de los acinos y conductos galactóforos resultando así en la ruptura de estas estructuras e induciendo una respuesta granulomatosa. (2) Estas entidades son clínicamente, patológicamente y radiográficamente indistinguibles de la mastitis granulomatosa. (1)

La mastitis granulomatosa debuta como un proceso unilateral asociado a dolor, enrojecimiento cutáneo y formación de abscesos y/o fístulas. (3)

El objeto de este artículo es presentar un caso clínico diagnosticado.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso clínico de una mujer de 26 años que durante la lactancia presenta una induración dolorosa mamaria unilateral de aproximadamente 1 cm que se maneja en un primer momento como una mastitis con tratamiento conservador. Dada la ausencia de mejoría clínica tras una semana de evolución recibe antibioterapia. A pesar de ello al poco tiempo la paciente desarrolla un absceso local que precisa drenaje quirúrgico y se cambia el antibiótico a uno con amplio espectro (Figura 1). La paciente niega fiebre, viajes al extranjero, trauma-

Autor para la correspondencia
Anca Oprisan
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia
C/ Pere Bonfill, 5, 3º piso, puerta 5 · 46008 Valencia
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: oprisan.anca@gmail.com

tismos o mordeduras. Tras 3 meses de antibioterapia la paciente presenta múltiples zonas mamarias abscesificadas que aumentaron de tamaño de forma progresiva por lo que se le realiza una resonancia mamaria que pone de manifiesto una afectación de toda la mama derecha con presencia de múltiples colecciones conectadas entre ellas con algunos trayectos fistulosos cutáneos (Figura 2 y 3).

Se procede a realizar cultivos del exudado de las lesiones con resultado negativo, así como varias biopsias percutáneas que descartan la presencia de procesos neoproliferativos. Dada la ausencia de procesos infecciosos se procede al tratamiento con dosis altas de corticoides sistémicos con mejoría parcial del cuadro y la realización de desbridamiento quirúrgico amplio.

Figura 1. Imagen de ecografía mamaria donde se objetiva una colección hipoecogénica con trayecto anfractuoso y con tendencia fistulizar hacia la piel.

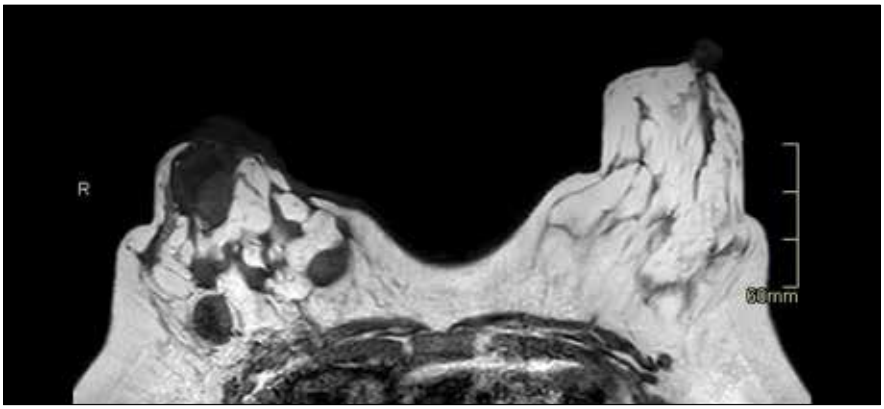


Figura 2. Imagen de RM mamaria en secuencia T1 donde se observa la presencia de múltiples zonas hipointensas comunicadas entre ellas que afecta la totalidad de la mama derecha.

Figura 3. Imagen de RM mamaria en secuencia T1 con saturación grasa y contraste intravenoso (Gadolinio) que pone en evidencia el realce no masa distribuido en toda la mama con afectación de la piel y el complejo areola pezón. Además, coexisten múltiples colecciones intramamarias de paredes engrosados con intensa captación de contraste.

DISCUSIÓN

La mastitis granulomatosa es una entidad benigna poco frecuente diagnosticándose en el 0,44-1,6% de todas las biopsias de mama basándose en criterios patológicos y citológicos. (4) De etiología desconocida y difícil diagnóstico por su similitud con el cáncer de mama, o por la histología, con enfermedades inflamatorias granulomatosas. (5,6,7)

La etiología de la mastitis granulomatosa aún no se ha aclarado, por lo que la mayoría de los casos continúan siendo etiquetados como "idiopáticos", careciendo de una patogénesis específica. En la actualidad, existen tres hipótesis responsables de la patogénesis en la mayoría de los casos de mastitis granulomatosa: autoinmunidad, infección y trastornos hormonales. Además, la deficiencia de antitripsina, anticonceptivos orales (ACO), el tabaquismo, la lactancia materna y el embarazo se consideran todos factores predisponentes potenciales. Sin embargo, los diferentes mecanismos patogénicos no son necesariamente independientes; con frecuencia hay más de un mecanismo y factor patogénico que contribuyen. (4) Esta inflamación perilobular con los granulomas adyacentes, sugieren que la reacción sea producida por células o sustancias excretadas por las células lobulares, sin haberse identificado un antígeno específico. (2) Esta teoría sobre la patogenia de la enfermedad podría estar relacionada con los cambios estructurales y funcionales propios del periodo de lactancia materno y una extravasación de las secreciones lácteas desde los lobulillos, provocando estos granulomas como reacción ante cuerpo extraño. (8) Altos niveles de estrógenos y/o progesterona (ya sea a través del embarazo o el uso exógeno) y niveles elevados de prolactina se han postulado en la patogénesis de la mastitis granulomatosa, ya que algunos estudios describen una asociación estadísticamente significativa entre antecedentes de embarazo y lactancia materna con la recurrencia de la MG. (1, 9) Otro factor posiblemente relacionado con el aumento de estrógenos es la obesidad, ya que la síntesis de tejido adiposo con la formación de estrógenos podría establecerse como un factor de riesgo añadido.

Esta patología muestra gran variabilidad en su expresión clínica, manifestándose sobre todo como mastitis, fistulas o nódulos. La expresión clínica más frecuentemente observada es la aparición de un nódulo de consistencia dura en cualquier localización de la mama, las dos zonas más frecuentemente reportadas son el área subareolar y el cuadrante superoexterno de la mama. (2,4) La forma de presentación suele ser unilaterial con inflamación cutánea y que se puede abscesificar, fistulizar y supurar de forma crónica. (6) Aunque se han observado casos de bilateralidad, esta es poco frecuente, dándose en menos de un 10% en ciertos estudios. (1)

Debido a la afectación del tejido mamario y los cambios en la piel asociados con la mastitis granulomatosa, el diagnóstico diferencial con el cáncer de mama inflamatorio puede ser difícil, incluso con el uso de mamografía, ecografía, resonancia magnética y otros métodos de imagen. Por lo tanto, dado que la mastitis granulomatosa es rara y las manifestaciones clínicas no son específicas, se requieren estudios de imagen e histopatología para un diagnóstico definitivo. (4) Este diagnóstico histiopatológico se debe realizar con biopsias abiertas, ya que las PAAF tienen muy baja sensibilidad, siendo positivas en un 20% de las mastitis granulomatosas. (4)

Clínicamente el diagnóstico es por exclusión de otras enfermedades, encontrando reacción inflamatoria granulomatosa, células gigantes multinucleadas de Langhans y linfocitos en los lobulillos. Se puede observar también necrosis grasa y acúmulos de polimorfonucleares formando abscesos que llevan a la fibrosis con distorsión de la arquitectura lobulillar produciendo atrofia y degeneración del epitelio, así como dilatación de los conductos mamarios. Otros hallazgos inusuales son la metaplasia escamosa de los conductos mamarios y abscesos de gran tamaño. Las tinciones y cultivos para bacterias, hongos y organismos ácido-alcohol resistentes son típicamente negativas. (6)

No hay consenso sobre el tratamiento óptimo para la mastitis granulomatosa. Idealmente, se debería seguir un enfoque multidisciplinario para considerar los pros y los contras de cada tratamiento, con múltiples posibilidades que incluyen observación, antibióticos, cirugía o terapia farmacológica (corticosteroides e inmunosupresores). Puede evolucionar hacia una enfermedad crónica en hasta la mitad de los casos. La escisión completa ha sido gradualmente aceptada como el método principal de tratamiento inicial. Otras indicaciones potenciales para la intervención quirúrgica incluyen la biopsia diagnóstica, el drenaje de abscesos y la extirpación de fístulas complejas. (4) Según el tamaño de la lesión, aconsejando la resección completa. Por reacciones secundarias a los esteroides y frecuentes recaídas después de su descenso y suspensión se emplea metotrexato o azatioprina como «ahorradores» esteroideos y así mantener la remisión de la mastitis.(6)

La combinación de metotrexato con corticoesteroides ha mostrado resultados favorables en pacientes que no consideran la cirugía como primera opción, pese a esto, existe la posibilidad de una recurrencia o cronificación de la inflamación que únicamente se resuelve con una cirugía de mastectomía total. (5)

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBIOGRAFÍA

1. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: Etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. Breast Cancer Res Tr. 2018; 171(3): 527-534. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3
2. Omranipour R, Vasigh M. Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis. Adv Exp Med Biol. 2020; 1252: 53-61. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9 7
3. Bentzon T, Theut AM, Kiær H, Bentzon N. [Granulomatous mastitis]. Ugeskr Laeger. 2021; 183(43): V03210279.
4. Yin Y, Liu X, Meng Q, Han X, Zhang H, Lv Y. Idiopathic granulomatous mastitis: Etiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment. J Invest Surg. 2022; 35(3): 709-720. https://doi.org/10.1080/08941939.2021.1894516
5. Llancari PA, Ortiz A, Becerra J, Muñoz R, Valeriano C, Novoa RH. Treatment and management experience of idiopathic granulomatous mastitis in a low-income country. Rev Bras Ginecol Obstet. 2023; 45(6): 319-324. https://doi.org/10.1055/s-0043-1770089
6. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, Galindo Fernández PJ, Parrilla Paricio P. Mastitis granulomatosa idiopática: una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. Cir Españ. 2018; 96(3): 177-178. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.05.009
7. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. Am J Clin Pathol.1972; 58(6): 642-646. https://doi.org/10.1093/ajcp/58.6.642
8. Sheybani F, Naderi H, Gharib M, Sarvghad M, Mirfeizi Z. Idiopathic granulomatous mastitis: Long-discussed but yet-to-be-known. Autoimmunity. 2016; 49(4): 236-239. https://doi.org/10.3109/08916934.2016.1138221
9. Mabuchi S, Ohta R, Egawa K, Narai Y, Sano C. Granulomatous mastitis with erythema nodosum during pregnancy: a case report. Cureus. 2022; 14(5): e24990. https://doi.org/10.7759/cureus.24990

Si desea citar nuestro artículo:
Oprisan A, Juan Gimeno JJ, Rubio Micó R. Mastitis granulomatosa. An RANM. 2024;141(01): 77–80. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.cc02

DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev09
Enviado : 26.02.24 | Revisado: 06.03.24 | Aceptado: 25.03.24

REVISIÓN

PREVENCIÓN EN EL NEONATO DE ENFERMEDADES QUE CURSAN CON DAÑO CEREBRAL IRREVERSIBLE, DERECHO HUMANO

PREVENTION OF IRREVERSIBLE BRAIN DAMAGE IN NEWBORNS, A HUMAN RIGHT.

Federico Mayor Zaragoza[1,2,3]

1. *Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Farmacia*
2. *Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la UAM*
3. *Presidente de la Fundación Cultura de Paz*

Palabras clave:
Prevención;
Neonatos;
Enfermedades raras.

Keywords:
Prevention;
New borns;
Rare diseases.

Resumen

Desde la década de los 60 del siglo pasado, mi actividad científica se centró en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, patologías infrecuentes pero que, en algunos casos, producen daño cerebral irreversible. "Irreversible "es la palabra que debe activar todos los esfuerzos preventivos y asegurar un cribado generalizado. Su prevención implica un diagnóstico y tratamiento a tiempo. El objetivo fundamental era detectar en recién nacidos enfermedades hereditarias evitables, que cursan, en general, con retraso mental irreversible. En poco tiempo, acompañados de la "suerte de los audaces" detectamos un primer caso de fenilcetonuria y se fue configurando el plan piloto, que orientó su implantación sucesiva en toda la geografía española y se inició la participación en las reuniones especializadas internacionales así como la investigación bioquímica y genética, para contribuir al conocimiento científico de un capítulo tan importante de la medicina preventiva…

…Como sucede en cualquier fenómeno social, medioambiental, clínico… es necesario aplicar el tratamiento a tiempo antes de que se produzca la alteración que se pretende evitar, particularmente cuando se trata de situaciones irreversibles. En varias ocasiones me he referido a la necesidad de actuar oportunamente para conseguir detener el proceso en etapas previas al punto de no retorno (ética del tiempo).

…Cada día siento con mayor intensidad, y así procuro expresarlo, que la búsqueda, difusión y aplicación de los conocimientos es la tarea más hermosa que se ofrece a la terrible perplejidad del hombre, a su asombro, a su duda y a su miedo. Recuerdo que a los pocos meses de terminar la Licenciatura de Farmacia, cuando empezaba a trabajar en el laboratorio del Prof. Santos Ruiz, visité una institución de minusválidos psíquicos. Allí, aquel día, se afianzaron muchas cosas en mi vida. Otras se borraron por la fuerza de aquel recuerdo y se hizo más intenso y urgente el sentimiento de que es preciso contribuir a aliviar y hacer más llevadera la vida del hombre, único ser consciente del gran don de la vida.

En el año 2023, al celebrarse el 75 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos propuse a las Naciones Unidas, a través de su Alto Comisionado en Derechos Humanos, Sr. Volker Turk, el reconocimiento de la prevención de las enfermedades que cursan con daño neurológico irreversible y solicité su ayuda en la tramitación de este nuevo derecho humano. Solicitamos entonces a todos los gobiernos, instituciones y sociedades científicas que apoyen la propuesta de declarar como derecho humano la prevención mediante el cribado neonatal de patologías en las que se puede evitar daños irreversibles mediante tratamientos tempranos.

Es necesario promover ahora una ciudadanía consciente que no sea espectadora de lo que sucede, sino actora para la progresiva y apremiante eliminación de riesgos que afectan a la humanidad sin remedio ulterior. Por fin los ciudadanos se reconocen progresivamente iguales en dignidad y pueden expresarse libremente. Ahora ya podemos. Ahora, ya debemos. La capacidad creadora que distingue a la especie humana nos alienta y da esperanza.

Autor para la correspondencia
Federico Mayor Zaragoza
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: f.mayor@fmayor.e.telefonica.net

Abstract
Since the 1960s, my scientific activity has focused on the diagnosis and treatment of metabolic diseases, rare pathologies which, in some cases, cause irreversible brain damage. "Irreversible" is the word that should trigger all preventive efforts and ensure widespread screening. Its prevention implies early diagnosis and treatment. The fundamental objective was to detect avoidable hereditary diseases in newborns, which generally lead to irreversible mental retardation. In a short time, accompanied by the "luck of the bold", we detected a first case of phenylketonuria and the pilot plan was set up, which led to its successive implementation throughout Spain and participation in specialised international meetings was initiated, as well as biochemical and genetic research, to contribute to scientific knowledge of such an important aspect of preventive medicine.
As with any social, environmental or clinical phenomenon, it is necessary to apply treatment in time before the alteration that is to be avoided occurs, particularly when irreversible situations are involved. On several occasions I have referred to the need to act in a timely manner in order to stop the process at stages prior to the point of no return (ethics of time).
Every day I feel more and more strongly, and I try to express it in this way, that the search for, dissemination and application of knowledge is the most beautiful task offered to man's terrible perplexity, astonishment, doubt and fear. I remember that a few months after finishing my degree in Pharmacy, when I was starting to work in Prof. Santos Ruiz's laboratory, I visited an institution for the mentally handicapped. There, on that day, many things in my life took root. Other things were erased by the force of that memory. And the feeling that it is necessary to contribute to alleviating and making the life of man, the only being aware of the great gift of life, more bearable, became more intense and urgent.
In 2023, on the 75th anniversary of the Universal Declaration of Human Rights, I proposed to the United Nations, through its High Commissioner for Human Rights, Mr. Volker Turk, the recognition as a human right of the prevention of diseases that cause irreversible neurological damage and requested their help in the processing of this new human right. We then asked all governments, institutions and scientific societies to support the proposal to declare as a human right the prevention through neonatal screening of pathologies in which irreversible damage can be avoided through early treatment.
It is now necessary to promote a conscious citizenship that is not a spectator of what is happening, but an actor for the progressive and urgent elimination of risks that affect humanity without further remedy. At last, human beings are gradually recognising that they are equal in dignity and can express themselves freely. Now we can. Now we must. The creative capacity that distinguishes the human species encourages us and gives us hope.

Desde la década de los 60 del siglo pasado, mi actividad científica se centró en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas, patologías infrecuentes pero que, en algunos casos, producen daño cerebral irreversible. "Irreversible "es la palabra que debe activar todos los esfuerzos preventivos y asegurar un cribado generalizado.

En mi discurso de ingreso como Académico electo de la Real Academia Nacional de Medicina, el 12 de noviembre de 2002 (1), se describe minuciosamente en el capítulo de "*Metabolopatías congénitas y adquiridas*", el inicio del Plan Nacional de Prevención aprobado por la Dirección General de Sanidad en 1967cuando fue presentado por la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, que yo desempeñaba desde septiembre de 1963.

Se trata en su mayoría de enzimopatías al alterarse reacciones de los procesos metabólicos y de aquellas que concurren en la regulación de los mismos. La producción -o acúmulo en mayores cantidades de las habituales- de un metabolito indebido conduce a lesiones y disfunciones de distintos grados de severidad.

Su prevención implica un diagnóstico y tratamiento a tiempo. Éstos objetivos fueron los que llevaron a la creación del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares (CEDEM) en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, en 1973, que tuvo su origen en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Granada en 1968, cuando presenté a la Dirección General de Sanidad un plan para la detección precoz y prevención de las alteraciones metabólicas congénitas. El objetivo fundamental era detectar en recién nacidos enfermedades hereditarias evitables, que cursan, en general, con retraso mental irreversible. El Director General era D. Jesús García Orcoyen. El Secretario Técnico, D. Enrique de la Mata Gorostizaga. A ambos quiero recordar en este momento porque, a pesar

de los numerosos problemas sanitarios acuciantes a los que tenían que hacer frente, decidieron que se iniciara una primera etapa en la provincia de Granada. Confié, con cuánto acierto, estas tareas a la Dra. Magdalena Ugarte a quien se debe la puesta en práctica del plan en la Jefatura Provincial de Sanidad de Granada y, después, su ampliación a escala nacional: buena parte de la información que suministro en este apartado procede de la excelente recopilación que realizó la Dra. Ugarte con motivo de la concesión, en 1982, del Primer Premio Reina Sofía de Investigación en materia de prevención de la subnormalidad.

En poco tiempo, acompañados de la "suerte de los audaces" detectamos un primer caso de fenilcetonuria y se fue configurando el plan piloto, que orientó su implantación sucesiva en toda la geografía española y se inició la participación en las reuniones especializadas internacionales así como la investigación bioquímica y genética, para contribuir al conocimiento científico de un capítulo tan importante de la medicina preventiva.

Se ha observado que la fenilalanina inhibe la tirosinahidroxilasa, el fenilpiruvato a la dopa-descarboxilasa y el producto de la condensación de la dopamina con el fenilpiruvato inhibe a los dopamina-beta-hidroxilasa derivados. Por otra parte, la fenilanina inhibe marcadamente el transporte de tirosina a través de la membrana presináptica, lo que puede constituir la causa más probable de la disminución de estas aminas en la fenilcetonuria.

De modo similar, el triptófano se transforma en el cerebro en 5-hidroxitriptófano por la acción de la triptófano-hidroxilasa, produciendo por descarboxilación la monoamina neurotransmisora serotonina (5- hidroxitriptamina). Su transporte a través de la membrana, mediado por sodio, es igualmente inhibido por la fenilalanina.

En el caso de la fenilcetonuria, estas alteraciones podrían contribuir a explicar los síntomas neurológicos y de conducta, que en la mayoría de los casos son irreversibles. Sin embargo, en las hiperfenilalaninemias malignas, como la tetrahidrobiopterina es también coenzima de la tirosina hidroxilasa y de la triptófano hidroxilasa, el déficit en el coenzima origina una disminución de las concentraciones de dopamina y serotonina que persiste incluso cuando se somete al paciente a una ingesta con el contenido de fenilalanina muy reducido

En 1998, Magdalena Ugarte y su equipo merecieron el Premio de la Real Academia de Farmacia por su trabajo "*Fenilcetonuria, 30 años de investigación y de prevención*". Después de casi un millón de muestras analizadas se han estudiado genotipos en más de 200 casos y se han identificado 67 mutaciones diferentes en el gen de la fenilalaninahidroxilasa.

Actualmente se conocen casi 400 mutaciones causantes de fenilcetonuria, muchas de ellas estudiadas así mismo a escala funcional.

Como sucede en cualquier fenómeno social, medioambiental, clínico… es necesario aplicar el tratamiento a tiempo antes de que se produzca la alteración que se pretende evitar, particularmente cuando se trata de situaciones irreversibles. En varias ocasiones me he referido a la necesidad de actuar oportunamente para conseguir detener el proceso en etapas previas al punto de no retorno (ética del tiempo).

En el caso de las metabolopatías de manifestación postnatal -puesto que la madre ha suplido las deficiencias antes del nacimiento, el diagnóstico precoz, debe realizarse inmediatamente después del nacimiento. Cuando el daño irreversible se produce durante la gestación el mejor tratamiento preventivo es el consejo genético. Así, en las trisomía 21 o Síndrome de Down, se conoce el fuerte incremento de la incidencia a medida que aumenta la edad de la madre (alteración por no disyunción de las hebras del DNA del ovocito). Debemos añadir aquellas enfermedades de manifestación postnatal para las que no se conoce tratamiento hasta ahora: la hiperglicinemia no cetósica o encefalopatía glicinémica y algunas acidosis lácticas, por ejemplo. Sin embargo, existen otras enfermedades igualmente graves en las que el tratamiento consiste en la simple administración de ciertas vitaminas, como en las formas de acidemias propiónicas y metilmalónica, en las que el defecto congénito no está en la proteína enzimática sino en aquellas que intervienen en la síntesis del coenzima, que puede suplementarse terapéuticamente. En cualquier caso, se trata de una proteínopatía.

La precocidad del diagnóstico debe ser mayor lógicamente cuanto más rápida es la disfunción metabólica y su incidencia en el desarrollo.

¡Aprender a emprender! He contado con frecuencia que cuando llegué a Oxford en 1966, a trabajar en el laboratorio de bioquímica que dirigía el Premio Nobel Prof. Hans Krebs, me interesó mucho leer en el emblema del Condado las siguientes palabras de Horacio: "*Sapere aude*", "atrévete a saber". Pensé que encajaba muy bien en lo que Oxford representaba ante el mundo científico: hay que atreverse a saber. Cuando regresaba, después de más de un año, pensaba que "atreverse a saber" es muy importante a condición de que se acompañe de "saber atreverse". En efecto, el riesgo sin conocimiento es peligroso, pero el conocimiento sin riesgo es inútil. Es preciso, para ampliar el conocimiento, para ir "des-cubriendo" las capas que ocultan un nuevo aspecto de la realidad, saber contemplarla desde distintos ángulos y con diferentes lentes. En investigación, el éxito depende de "viendo lo que otros también ven, pensar lo que nadie ha pensado" (Prof. Hans Krebs).

Don Ángel Santos Ruiz, mi maestro, terminaba su discurso de contestación con una frase de Rafael Alberti que me parece muy oportuno repetir en estos momentos tan sombríos que vivimos: "Tú sabes bien que en mí no muere la esperanza, / que los años en mí no son hojas, son flores, / que nunca soy pasado, sino siempre futuro".

Hasta hace unas décadas, el 90%de la humanidad nacía, vivía y moría en unos kilómetros cuadrados y desconocía lo que ocurría más allá de su entorno inmediato. Eran, lógicamente, seres temerosos, sumisos, silenciosos, obedientes a las directrices del poder absoluto masculino que, a escala local, regional y planetaria, tenía en sus manos las riendas del destino común. La historia era como ellos decidían contarla y cualquier crítica era indecible. El recuerdo era personal e intransferible… y debían cumplir sin rechistar los designios de quienes eran "dueños "de todas las dimensiones de la conducta personal.

En dos ocasiones durante el siglo XX se intentó sustituir la razón de la fuerza por la fuerza de la razón: creación de la Liga de Naciones en 1919 y de las Naciones Unidas en 1945, al término, respectivamente, de la primera y segunda guerra mundial. Pero los partidarios del poder hegemónico impusieron sin contemplaciones las armas sobre la palabra y rechazaron cualquier pretensión de gobernanza multilateral y democrática.

La humanidad desconocía el pasado a escala mundial y no podía expresarse libremente. "Nosotros, los pueblos", como con tanta clarividencia se inicia la Carta de las Naciones Unidas, han tenido que esperar muchos años hasta tener voz y conocimiento histórico. Gracias en buena medida a la tecnología digital, ahora ya podemos expresarnos. Deber de memoria. Delito de silencio, cómplice… Ya podemos recordar, ya debemos hacerlo con diligencia. Una vez se conoce bien, olvidar es imposible. Perdonar -decía el gran Nelson Mandela- es con frecuencia muy difícil, pero es factible, sobre todo si se advierte una actitud ciudadana propicia a evitar que, en lo sucesivo, tengan lugar sucesos y actitudes que todos, al reconocerlos, sepan rehusar con firmeza.

Mi discurso terminaba con las palabras de Atahualpa Yupanqui "Las palabras son como las golondrinas: vuelan, vuelan, vuelan".

En el discurso de recepción como Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Sevilla, el 25 de noviembre de 1976, titulado "*Metabolismo cerebral neonatal*"(2), hablé extensamente de las circunstancias que concurren en la vulnerabilidad cerebral. Con especial referencia al cerebro del neonato y al metabolismo de cuerpos cetónicos y la formación de mielina.

En el mes de junio del mismo año 1976, había tenido la inmensa satisfacción de ingresar en la Real Academia Nacional de Farmacia. Y mi discurso no podía versar sobre otro tema que la "*Patología molecular"* (3). En efecto, la detección y tratamiento de alteraciones patológicas, potencialmente irreversibles en el cerebro del recién nacido, ha sido -y sigue siendo- el eje prioritario de mis actividades.

Es normal que, para quienes empiezan, el pasado sea lo que queda oculto tras el primer recodo del camino. Pero también a ellos les enriquecerá la lección de vida de D. Ángel cuando algún día vayan aguas arriba hacia la fuente. Cuando todavía no sabía que iba a darme la más importante enseñanza, la de su ejemplo, asistí a su clase -mi primera clase de bioquímica- en el mes de octubre de 1954. Allí surgió mi vocación, que otras actividades y servicios a mi país, en cuyo desempeño he puesto toda la voluntad que merecía el alto honor de haberme sido encomendados, no han logrado aminorar. Bien al contrario, cada día siento con mayor intensidad, y así procuro expresarlo, que la búsqueda, difusión y aplicación de los conocimientos es la tarea más hermosa que se ofrece a la terrible perplejidad del hombre, a su asombro, a su duda y a su miedo. Recuerdo que a los pocos meses de terminar la Licenciatura de Farmacia, cuando empezaba a trabajar en el laboratorio del Prof. Santos Ruiz, visité una institución de minusválidos psíquicos. Allí, aquel día, se afianzaron muchas cosas en mi vida. Otras se borraron por la fuerza de aquel recuerdo y se hizo más intenso y urgente el sentimiento de que es preciso contribuir a aliviar y hacer más llevadera la vida del hombre, único ser consciente del gran don de la vida.

El cribado genético que se está desarrollando en la actualidad, permitirá ampliar sustancialmente el número de enfermedades de esta naturaleza que pueden evitarse. Está muy claro que la "prueba" del "talón" no debería poder ser de aplicación discrecional, en las comunidades autónomas o en los estados federales. Debería reconocerse como derecho humano, de tal manera que correspondiera exclusivamente al Estado su detección y tratamiento.

En el año 2023, al celebrarse el 75 aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos propuse a las Naciones Unidas, a través de su Alto Comisionado en derechos humanos, Sr. Volker Turk, el reconocimiento de la prevención de las enfermedades que cursan con daño neurológico irreversible.

En las últimas décadas el progreso científico ha permitido el desarrollo de nuevos métodos tempranos de diagnóstico, prevención y tratamiento en enfermedades metabólicas hereditarias y otras enfermedades poco frecuentes (también denominadas "enfermedades raras").

En España, ya son miles las personas que, gracias a la "prueba del talón" realizada tras el nacimiento, pueden desarrollar su vida de forma totalmente normal.

El número de diagnósticos que pueden efectuarse con una gota de sangre del recién nacido ha aumentado desde los pioneros de la fenilcetonuria cuando se iniciaron en la Universidad de Granada las primeras detecciones del "Plan Nacional" a más de 45 con la tecnología actual, habiendo mejorado recientemente las perspectivas analíticas al haber incorporado la posibilidad de detectar centenares de patologías con un posible tratamiento gracias al avance de la genómica. Sin embargo, la cartera de servicios actual del sistema nacional de salud

solo obliga a informar 7 de ellas (11 en breve). Es competencia de las comunidades determinar el número de diagnósticos, con el riesgo de generar una inaceptable desigualdad dependiente del lugar de nacimiento.

Ya son muchos y de gran calidad los equipos científicos que permiten evitar alteraciones patológicas que serían irremediables si no se aplican muy rápidamente los tratamientos clínicos apropiados. El CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), como coordinador general de la detección de enfermedades raras, asegura hoy, con el doctor Pablo Lapunzina al frente, la adecuada planificación de tan importante sistema preventivo en nuestro país.

El 30 de octubre de ese año, me puse en contacto con Michelle Bachelet, anterior Alta Comisionada de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos y estrechamente relacionada con Volker Turk, solicitando su ayuda en la tramitación de este nuevo derecho humano.

Solicitamos entonces a todos los gobiernos, instituciones y sociedades científicas que apoyen la propuesta de declarar como derecho humano la prevención mediante el cribado neonatal de patologías en las que se puede evitar daños irreversibles mediante tratamientos tempranos.

También a este respecto, es necesario promover ahora una ciudadanía consciente que no sea espectadora de lo que sucede, sino actora para la progresiva y apremiante eliminación de riesgos que afectan a la humanidad sin remedio ulterior.

Por fin, como ya he indicado, los ciudadanos se reconocen progresivamente iguales en dignidad y pueden expresarse libremente. Ahora ya podemos. Ahora, ya debemos. La capacidad creadora que distingue a la especie humana nos alienta y da esperanza.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Mayor Zaragoza – Discurso ingreso RANME. “Bases moleculares de las enfermedades metabólicas. Prevención”, 2002.
2. F. Mayor Zaragoza- Real Academia de Medicina de Sevilla, “Metabolismo cerebral neonatal” (1976).
3. F. Mayor Zaragoza – RANF, 1976, “Patología Molecular”.

Si desea citar nuestro artículo:
Mayor Zaragoza F. Prevención en el neonato de enfermedades que cursan con daño cerebral irreversible, derecho humano. An RANM. 2024;141(01): 81–85. DOI: 10.32440/ar.2024.141.01.rev09

Estimado compañero y amigo:

Sólo unas breves palabras para agradecerte el haber evaluado manuscritos de la Revista Anales de la RANM a lo largo del año 2023.

Tu trabajo y esfuerzo nos ha permitido poco a poco ir elevando la calidad de la Revista de nuestra Academia

Esperamos contar contigo en el futuro y animarte también a participar enviando trabajos para su publicación en la misma.

Muchas gracias por tu trabajo.

Un abrazo,

Comité Científico de Anales de la RANM.

Evaluadores

Alvar Ezquerra, Jorge
Ayuso García, Carmen
Berrazueta Fernández, José Ramón
Blanco García, Francisco José
Casado Pérez, César
Cruz Jentoff, Alfonso
Cuadrado Pérez, María Luz
Donoso Bach, Lluis
Fernández Gutiérrez, Benjamín
Fernandez-Tresguerres Centeno, Carolina
García Insaustí, Carmen
García Sagredo, José Miguel
García-Sancho Téllez, Luis
Gil de Miguel, Ángel
Gilsanz Rodríguez, Fernando
Gómez de la Concha, Emilio
Herrero Ezquerro, Mª Trinidad
José Luis Carreras Delgado, José Luis
Maojo García, Víctor
Marazuela Azpíroz, Mónica
Martí Bonmatí, Luis
Morado Arias, Marta
Moraleda Jiménez, José Mª
Provencio Pulla, Mariano
Reinoso Barbero, Francisco
Ribera Casado, José Manuel
Ricard Andrés, Pilar
Rodríguez Montes, José Antonio
Rodríguez-Boto Amago, Gregorio
Ruíz Genao, Diana
Sánchez García, Miguel
Seoane Prado, Carlos
Tamames Gómez, Santiago
Tamargo Menéndez, Juan
Torres García, Antonio
Zamorano Gómez, José Luis

NORMAS DE PUBLICACIÓN
ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: ***An. R. Acad. Nac. Med., Madrid*** e igualmente ***An. RANM)*** es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la **Real Academia Nacional de Medicina de España**, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa registrada con **ISSN 0034-0634** y otra digital on-line registrada con **ISSN 2605-2512** (www.analesranm.es).

La revista **ANALES de la Real Academia Nacional de Medicina de España** se adhiere a las recomendaciones de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas elaboradas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: http://www.icmje.org/recommendations/

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro. Las citaciones seguirán estrictamente las normas de Vancouver** (al final del presente documento se muestran ejemplos e indicaciones al respecto).

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías.

Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En los artículos se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por «revisores ciegos» que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su

trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en http://www.icmje.org, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impreso de «Declaración de Transparencia» (ver impreso en Documentación Complementaria) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

Todos los títulos de los manuscritos, sean del tipo que sean, deberán ser enviados tanto en castellano como en inglés.

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica.

Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés, estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/Medline disponible en: https://meshb.nlm.nih.gov/search) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. Así mismo se incluirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

Idem que el «Artículo de Revisión» pero con una extensión de entre 4001 a 9500 palabras. Se considerará y evaluará tanto el Comité Científico como por el Editorial la aceptación y publicación de este tipo de artículos con carácter excepcional (como por ejemplo en situaciones de pandemia, alerta sanitaria, etc...). Estos artículos se dividirán igualmente en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras, el cual deberá enviarse tanto en castellano como en inglés; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. Debe contener el título del trabajo en castellano e ingles La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Dicho resumen deberá enviarse tanto en castellano como en inglés. De igual manera se añadirán de 3 a 6 palabras clave en castellano y en inglés. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario «resumen» ni que contengan «introducción» y/o «conclusiones». Sí serán necesarias las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 1000-1200 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla.. Como máximo se permiten 10 citas bibliográficas.

El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto enviado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

OTROS ARTÍCULOS

(Laudatios, Necrológicas, Artículos sobre figuras de la medicina, Artículos filosóficos, …) Estos artículos, por su especial naturaleza, podrán tener una extensión de hasta 5.000 palabras. No es necesario resumen ni palabras clave al igual que no es obligatorio que contengan «introducción» y/o «conclusiones».

Así mismo las referencias bibliográficas, si las hubiere, no deberán de ir identificadas a lo largo del texto y solo bastará con la correspondiente mención al final del artículo. Como máximo se pueden indicar 10 referencias bibliográficas y contener 5 tablas /figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

Estos tipos de artículos no serán publicados en la edición ordinara de la revista ANALES RANM. Su difusión se realizará mediante un Suplemento Extraordinario editado anualmente.

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista.

Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título
Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).

Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.

Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave
Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés
Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes
Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.

Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.

Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.

Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.

Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos.

Agradecimientos

Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver* (al final del presente documento se muestran ejemplos).

Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.

Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor corresponsal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas:Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar:• Que contiene la lista de palabras clave• Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes• Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)• Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía.• Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color.• Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente:• Realizar una corrección ortográfica y gramatical.• Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa.• Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet.• Realizar las declaraciones de conflicto de intereses.• Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía.• Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

*** Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:**

Libro: Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.
Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.
Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.
Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

Capítulo de libro Autor/es del capítulo:
Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.
Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ. Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.
Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

Artículo de revista Autores del artículo:
Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):
Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas.
Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. Leuk Res 2014; 38(2):149-154.
Kautz L,Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014; 46(7):678-684.
Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol 2015 [Internet]. https://doi.org/10.107/s00277-015-2357-4
Si el artículo de la Revista posee código DOI, por favor indicar.

**** Ejemplos de citas de texto Normas Vancouver:**
Las citas en el texto han de realizarse mediante «llamadas» con números arábigos entre paréntesis.
Cada trabajo citado deberá tener un **número único** asignado por estricto orden de citación. Aunque una obra sea citada en más de una ocasión mantendrá el mismo número en todas las citaciones.
Ejemplo: este tipo de neoplasia se observa en la imagen histológica de un modo evidente (1)…
Si se realiza una cita directa, ésta deberá de ser breve no más extensa de 5 renglones ó 50 palabras. Se insertará dentro del texto del manuscrito entre comillas, y el número de la citación entre paréntesis junto a la paginación que corresponda se colocará al final, después de las comillas y antes del signo de puntuación.
Ejemplo: «…el proceso neurodegenerativo se habrá ya manifestado clínicamente» (2, p.14).

Cada autor citado tendrá igualmente un **número único** aunque también puede integrarse el nombre del autor seguido por el número que le corresponda. Si el autor no es nombrado el número entre paréntesis aparecerá al final de la frase. Si la obra tiene más de un autor, citar en el texto el *primer autor et al.*

Ejemplo: Como indicó Tamames (3) este tipo de cirugía ha de plantearse …

Para citar una obra que no tiene un autor concreto se debe usar lo que se denomina «autor corporativo».

Ejemplo: La Organización Mundial de la Salud (4) estima que el incremento de esta patología…

Anales RANM 2020.

ANALES RANM

REVISTA FUNDADA EN 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA