

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2024** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 141 (03)

DOI: 10.32440/ar.2024.141.03



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

Patricia Arjona Castro

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 M^a 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 M^a 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 Izpisua 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

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

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

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

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

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. Universidad 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 Geriatria
Catedrático de Geriatria. 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 Traumatología de la Clínica
CEMTRIO de Madrid*

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

Jorge Alvar Ezquerro · 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 Embriología Humana.
Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.*

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

Mónica Marazuela Azpiroz · 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.*

Bernardo Hontanilla Calatayud · Cirugía Plástica y
Reconstructiva
*Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de
Navarra*

Carlos Navarro Vila · Cirugía Maxilofacial
*Catedrático de Cirugía Maxilofacial
Facultad de Medicina de la Universidad Complutense
de Madrid*

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina
de Brasil
*Profesor titular Departamento de Oftalmología 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

BIOÉTICA: CINCUENTA AÑOS DESPUÉS 197 BIOETHICS: 50 YEARS LATER Diego Gracia Guillén	197
ACERCA DEL COVID-19 POSAGUDO 199 ABOUT POST-ACUTE COVID-19 Iñigo Murga Gandasegui	199
SIMULATED PERIPHERAL VEIN CATHETERIZATION SKILL. A FRESH PLACENTAL MODEL MAY BE A GOOD MODEL IN LOW RESOURCE SETTINGS. IS IT AS GOOD AS THE "GOLD STANDARD"? 201 HABILIDAD SIMULADA DE CATETERISMO DE VENAS PERIFÉRICAS. UN MODELO PLACENTARIO FRESCO PUEDE SER UN BUEN MODELO EN ENTORNOS DE BAJOS RECURSOS. ¿ES TAN BUENO COMO EL "GOLD STANDARD"? Emilia Guasch; Beatriz de Santiago; Nicolas Brogly; Alicia Gutierrez-Misis; Ana de las Heras; Fernando Gilsanz	201
MODELO PREDICTIVO DE LA AGRESIVIDAD BIOLÓGICA DE TUMORES DE ESTIRPE NEUROBLÁSTICA EN EDAD PEDIÁTRICA INCORPORANDO LA RADIÓMICA 209 PREDICTIVE MODEL OF THE BIOLOGICAL AGGRESSIVENESS OF NEUROBLASTIC TUMORS IN CHILDREN INCORPORATING RADIOMICS Luis Martí-Bonmatí; Diana Veiga-Canuto; Leonor Cerdá Alberich	209
ORTOGERIATRÍA, PERSPECTIVA DESDE LA GERIATRÍA 221 ORTHOGERIATRICS, A PERSPECTIVE FROM GERIATRICS José Manuel Ribera Casado	221
ACTUALIZACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR 232 ANTICOAGULATION IN ATRIAL FIBRILLATION. RECENT UPDATES Sonia Antoñana Ugalde; Javier Moreno Planas; José Luis Zamorano Gómez	232
TRATAMIENTO DE LA BETA TALASEMIA. ¿SE PUEDE CURAR LA TALASEMIA? 241 TREATMENT OF BETA THALASSEMIA. CAN THALASSEMIA BE CURED? Ana Villegas Martínez; Ataulfo Fernando González Fernández; Paloma Roperó Gradilla; Jorge Martínez Nieto; Celina Benavente Cuesta	241
SERENDIPIA Y MEDICINA, SU HISTORIA, FUNDAMENTOS Y FUTURO: HACIA UNA "SERENDIPIA ARTIFICIAL" 248 SERENDIPITY AND MEDICINE: ITS HISTORY, FOUNDATIONS AND FUTURE: TOWARDS AN ARTIFICIAL SERENDIPITY Victor Maojo; Juan Pazos	248

¿ES FRECUENTE LA ROTURA INADVERTIDA DE LAS MEMBRANAS AMNIÓTICAS? 259 IS INADVERTENT RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES COMMON? Jesús Joaquín Hijona Elósegui; Antonio Luis Carballo García; Ana Cristina Fernández Rísquez; Juan Francisco Expósito Montes; Jesús Carlos Presa Loritea	
RETOS PARA ENTENDER LA RELEVANCIA DEL DEPÓSITO DE GADOLINIO TRAS SU 266 ADMINISTRACIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA CHALLENGES IN UNDERSTANDING THE RELEVANCE OF GADOLINIUM DEPOSITION FOLLOWING ITS ADMINISTRATION IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING Laura Frontera Valero; Alice Hodgert; David Castro Vidal; Marina Bellido Padilla; Javier Pardo Maiza; María Manuela Centelles-Oria; Jose Luis Poveda Andrés; Luis Martí-Bonmatí	
PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA 274 DEL SUEÑO CARDIOVASCULAR PATHOLOGY ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME Alonso Formento JE; Alonso Envid I; Estabén Boldova V; Pueyo Morer MJ; de Azúa Jiménez M; Garcés San José C	
UN LEGADO DE JORGE FRANCISCO TELLO. MUSEO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL 282 HOSPITAL DEL REY A JORGE FRANCISCO TELLO LEGACY. MUSEUM OF PATHOLOGY OF THE HOSPITAL DEL REY Lourdes Mariño Gutiérrez; Margarita Baquero Mochales; María Antonia Meseguer Peinado	
VEINTE AÑOS DE LOS INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN SANITARIA EN ESPAÑA 290 (2004-2024) TWENTY YEARS OF HEALTH RESEARCH INSTITUTES IN SPAIN (2004-2024) Pascual Vicente Crespo Ferrer	
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA 293 DE ESPAÑA	

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

Diccionario panhispánico de términos médicos



La mayor obra digital
de referencia sobre el **lenguaje
médico en español**

Con más de **70 000 términos**

Una obra de carácter integrador,
**que acoge la diversidad del
español médico**

Una herramienta eficaz
al servicio de los profesionales
sanitarios y de la sociedad



www.dptm.es



EDITORIAL

BIOÉTICA: CINCUENTA AÑOS DESPUÉS

BIOETHICS: 50 YEARS LATER

Diego Gracia Guillén¹

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Bioética

Palabras clave:

Historia de la medicina;
Bioética;
Ética médica.

Keywords:

History of Medicine;
Bioethics;
Medical Ethics.

Hace ahora cincuenta años que inició su andadura una nueva disciplina para la que hubo que acuñar un nombre también nuevo, la Bioética. El término lo usó por vez primera un bioquímico profesor de oncología en el Laboratorio McArdle de Oncología experimental de la Universidad de Wisconsin, Van Rensselaer Potter. Unos años antes, en 1970, había publicado un artículo con el título de *"Bioethics: The Science of Survival"*(1), al que siguió poco después el libro *"Bioethics: Bridge to the Future"* (2). Potter tuvo clara conciencia de que estaba acuñando un neologismo, para dar nombre a una disciplina también nueva, "que buscaba poner en relación los conocimientos biológicos con el mundo de los valores humanos" (3). Potter veía los hechos científicos y los valores humanos como los dos pilares que soportan el puente en que consiste la vida humana. Si los conocimientos biológicos evolucionan a una velocidad mayor que la reflexión sobre los valores en juego, el resultado puede ser catastrófico. Lo que estaba en riesgo era la propia supervivencia de la especie humana, como daba a entender, el título del artículo que Potter publicó en 1970. El avance espectacular, sin precedentes en toda la historia previa de la humanidad, de las ciencias biomédicas, abría un futuro lleno de esperanzas, pero también de peligros.

Potter escribía esto en los albores de la década de los años setenta. Fue una época decisiva en el desarrollo de la medicina. Estaban comenzando a introducirse en la especie humana las técnicas de reproducción asistida que habían venido ensayándose en mamíferos en las décadas anteriores. Por otra parte, los avances en genética molecular habían hecho posible el acceso a lo que, enfáticamente, comenzaron a llamar unos "ingeniería genética" y otros "manipulación genética".

Los años setenta fueron también aquellos en que los países occidentales empezaron a despenalizar el aborto, tras la sentencia Roe y Wade del año 1973.

Los avances científico-técnicos comenzaron a hacer posible manipular algo que hasta poco antes había venido teniéndose por sagrado, el origen de la vida. Y algo similar comenzó por esos mismos años a suceder en el final de la vida. Baste recordar que las primeras unidades de Cuidados Intensivos se abrieron en España en los años sesenta, y que fue en la década siguiente cuando su uso se generalizó. Similar es el caso de los Cuidados paliativos. En 1967 inauguró Cicely Saunders el St. Christopher Hospice (4), y años después, en 1974, se abrió el primero en Estados Unidos, en Bradford, Connecticut (5). La expresión "cuidados paliativos" la introdujo Balfour Mount en 1975. Tanto la medicina del origen de la vida como la de su final sufrieron una verdadera revolución en la década de los años setenta. Los límites de la vida humana no eran ya los límites de la medicina, que se veía, por vez primera en la historia, con la capacidad de intervenir en aquéllos activamente, decidiendo de ese modo sobre la vida y la muerte de las personas. De nuevo se repetía el drama que intentó inmortalizar Goethe en su *Fausto*. Y entre los dos extremos, la no menor revolución que tuvo lugar en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades acaecidas en el intermedio de la vida, como consecuencia, entre otras novedades, de la introducción de las llamadas técnicas diagnósticas no invasivas y los progresos en la informatización y la robotización.

Hoy la medicina puede hacer muchas más cosas que muy pocas décadas atrás. Se ha dicho más de una vez que la medicina ha progresado en el último medio siglo más que en toda su historia anterior. Las novedades descritas la han revolucionado en un periodo de tiempo sorprendentemente breve. Pero cuando la sorpresa acaba dejando paso a la reflexión, empiezan a surgir las preguntas. E inmediatamente se plantea la cuestión de si todo lo que se puede hacer, por ello mismo y sin más motivo debe hacerse. La bioética ha sido el intento

Autor para la correspondencia

Diego Gracia Guillén

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 - 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

de contestar a esta acuciante pregunta. Lo que está en juego es nada menos que la vida humana, no solo su cantidad sino también la calidad de vida. Porque no está dicho que una y otra salgan siempre beneficiadas de los avances técnicos. Como ya dijera Kant hace varios siglos, la técnica en sí es ambivalente, ambigua, y el cuchillo que sirve para curar sirve también para matar. De ahí la cada vez más urgente necesidad de la reflexión ética. Cuanto más aumenta nuestra capacidad técnica, mayor es también el riesgo inherente a su manejo y más imprescindible se hace la reflexión sobre el modo correcto de utilizarla. Porque no todo lo que es técnicamente posible es sin más éticamente correcto.

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. Potter VR. Bioethics, the science of survival. *Perspectives Biol Med.* 1970;14: 127-153
2. Potter VR. Bioethics: Editor Carl. P Swanson 1971, p 1-29 *Bridge to the Future.* Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall; 1971.
3. Porter VR. Bioethics. *Bridge of the future.* Part 2.
4. <http://www.stchristophers.org.uk>.
5. Hospice – An Open Door in a Time of Need. <http://www.hospice.com/about.htm>.

Si desea citar nuestro artículo:

Gracia Guillén, D. Bioética: Cincuenta años después. *An RANM.* 2024;141(03): 197–198. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.ed01

REVISIÓN

ACERCA DEL COVID-19 POSAGUDO

ABOUT POST-ACUTE COVID-19

Iñigo Murga Gandasegui¹

1. Doctor en Neurociencias. Facultad de Medicina y Enfermería. Departamento de Neurociencias. Grupo LaNCE-Neuropharm. Universidad del País Vasco (UPV-EHU).

Palabras clave:COVID-19 posagudo;
Síndrome de fatiga
posviral;
Síndrome de fatiga
crónica;
Encefalomiелitis
miálgica.**Keywords:**Post-acute COVID-19;
Post-viral fatigue
syndrome;
Chronic fatigue
syndrome;
Myalgic
encephalomyelitis.**Resumen**

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha traído consigo unas consecuencias de gran alcance en nuestros sistemas sanitarios. En toda la Unión Europea (UE) se han visto afectados por Long COVID en los dos primeros años de la pandemia 17 millones de personas y este número sigue aumentando. El médico deber tener presente esta situación en su práctica clínica donde atenderá pacientes con síntomas persistentes aislados y otros con repercusión multisistémica, predominando la fatiga física y mental discapacitante para la que no se encuentra una explicación tras las innumerables pruebas realizadas. Aspecto a valorar es su similitud con el Síndrome de Fatiga Posviral/Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica (CIE-11: 8E49). Todos estos elementos deben ser abordados mediante unidades especializadas dada su complejidad sociosanitaria.

Abstract

The SARS-CoV-2 pandemic has caused great consequences for our health-care systems. Throughout the European Union (EU) 17 million people have been affected by Long COVID in the first two years of the pandemic and this number continues to increase. Physicians must take this situation into account in their clinical practice, where they will treat patients with isolated persistent symptoms and others with multisystemic repercussions, with a predominance of disabling physical and mental fatigue for which no explanation can be found after the countless tests performed. An aspect to be assessed is its similarity with Post-viral Fatigue Syndrome/Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (ICD-11: 8E49). All these elements must be addressed by specialized units given their socio-health complexity.

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha traído consigo una condición clínica crónica en sujetos que han sufrido la infección aguda. Según datos de la Universidad de Harvard se calcula que entre el 10-30% de las personas infectadas no van a volver a la normalidad(1). Por su parte, la Comisaría de Salud y Seguridad Alimentaria (Unión Europea-UE) Stella Kyriakides declaró en marzo de 2023: “Las consecuencias a largo plazo de la pandemia de COVID-19 son muy reales y de gran alcance para los ciudadanos europeos, nuestros sistemas sanitarios y economías. En toda la UE se han visto afectados por Long COVID en los dos primeros años de la pandemia 17 millones de personas, y este número sigue aumentando”(2). Al respecto realizar las siguientes consideraciones.

MARCO HETEROGÉNEO

La condición post-COVID 19 es difusa. De etiología, etiopatogenia y fisiopatología desconocida. Sobre

la misma se hipotetiza una disregulación inflamatoria e inmune de larga duración(3). Se han descrito más de 50 síntomas, aspecto que pudiera explicar la dificultad de disponer de un consenso en su definición. La Organización Mundial de Salud (OMS) en 2020 estableció el código ICD-10 (U09) y el código ICD-11 (RA02) para la situación clínica posterior a la fase aguda del COVID-19, referida como una “condición post-COVID” ya que no atribuye causalidad ni duración(4). Al objeto de unificar y clarificar criterios National Institute for Health and Care Excellence (NICE) propuso en Diciembre de 2020 los siguientes(5):

1. COVID-19 agudo, dura hasta 4 semanas desde la aparición de los síntomas.
2. COVID-19 prolongado o posagudo, distingue temporalmente: síntomas y signos que persisten entre 4 a 12 semanas denominándose como COVID sintomático en curso, y el Síndrome post-COVID a partir de las 12 semanas que no se explica mediante un diagnóstico alternativo.

Autor para la correspondencia

Iñigo Murga Gandasegui

Dpto. de Neurociencias. Grupo LaNCE-Neuropharm (UPV-EHU)

C/ Barrio Sarriena, s/n · 48940, Leioa, Bizkaia, España

E-Mail: imurga005@ikasle.ehu.eus

Posteriormente, en Octubre de 2021 la OMS definió la situación post-COVID : *“La misma ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2, probable o confirmada, generalmente 3 meses tras el inicio de COVID-19, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes incluyen: fatiga, dificultad para respirar, disfunción cognitiva, etc, que habitualmente tienen un impacto en las actividades diarias del sujeto. Los síntomas pueden aparecer de nuevo, después de la recuperación de un episodio agudo de COVID-19, o persistir desde la enfermedad inicial. Asimismo, fluctuar o recaer en el tiempo. Es posible que se aplique una definición separada a los niños”*(6).

NOMENCLATURA

Esta situación no es nueva en la historia de la medicina. Se han registrado innumerables brotes epidémicos desde comienzos del siglo XX con cuadros clínicos similares al COVID-19 posagudo(7). Los médicos de la OMS pierden la dimensión histórica del problema(8). La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) en el capítulo de Neurología con el código 8E49 ya alude al Síndrome de Fatiga Posviral/Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica (SFPv/SFC/EM) (9). Muchos de los sujetos tras la COVID presentan rasgos compartidos con este síndrome neurológico (fatiga, problemas cognitivos, dolor, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, etc), como lo refleja la revisión realizada por Komaroff y Lipkin, 2023(10).

ACTUACIÓN

Las consecuencias del COVID posagudo constituyen un problema de salud pública de primera magnitud. Los pacientes son derivados a múltiples servicios médicos para finalmente quedar en un limbo con sus limitaciones funcionales, en muchos casos abandonados a su suerte y sin reconocimiento de sus derechos. Con la indicación; ¡ya se le pasará!. Los criterios diagnósticos para SFPv/SFC/EM se deben aplicar a todas las personas en esta situación. Será necesaria la organización de unidades especializadas, lo que permitirá una mejor comprensión y categorización de la dolencia. Asimismo, la creación de un centro de excelencia en investigación sobre fatiga coadyuvará la atención.

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. Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster- long- haul covid. N Engl J Med. 2021; 385(7): 577-579. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2109285>
2. Kyriakides S. Speech by Commissioner Stella Kyriakides at EPSCO Council-Coordination and collaboration on Long COVID. European Commission; 2023. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/SPEECH_23_1655
3. Ortona E, Malorni W. Long COVID: To investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. Eur Respir J. 2022; 59(2): 2102245. <https://doi.org/0.1183/13993003.02245-2021>
4. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. WHO; 2020. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. NICE: 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188
6. Soriano JB, Allan M, Alsokhn C et al. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus.WHO; 2021. https://www.who/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
7. Monro JA, Puri BK. A molecular neurobiological approach to understanding the aetiology of Chronic Fatigue Syndrome (Myalgic Encephalomyelitis or Systemic Exertion Intolerance Disease) with treatment implications. Mol Neurobiol. 2018; 55(9): 7377-7388.<https://doi.org/10.1007/s12035-018-0928-9>
8. Murga I, Lafuente JV. De la neurastenia a la enfermedad posesfuerzo: Evolución de los criterios diagnósticos del Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica. Aten Prim. 2019; 51(9): 579-585.<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.04.004>
9. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 11th rev (ICD-11). Chapter VIII: Diseases of the nervous system (Other disorders of the nervous system); Postviral Fatigue Syndrome/Benign Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (Code 8E49). WHO; 2020.<http://id.who.int/icd/entity/569175314>
10. Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. Front Med. 2023; 10: 1187163.<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1187163>

Si desea citar nuestro artículo:
Murga Gandasegui, I. Acerca del COVID-19 posagudo. An RANM. 2024;141(03): 199-200. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev01

ORIGINAL

SIMULATED PERIPHERAL VEIN CATHETERIZATION SKILL. A FRESH PLACENTAL MODEL MAY BE A GOOD MODEL IN LOW RESOURCE SETTINGS. IS IT AS GOOD AS THE "GOLD STANDARD"?

HABILIDAD SIMULADA DE CATETERISMO DE VENAS PERIFÉRICAS. UN MODELO PLACENTARIO FRESCO PUEDE SER UN BUEN MODELO EN ENTORNOS DE BAJOS RECURSOS. ¿ES TAN BUENO COMO EL "GOLD STANDARD"?

Emilia Guasch¹; Beatriz de Santiago²; Nicolas Brogly³; Alicia Gutierrez-Misis²; Ana de las Heras²; Fernando Gilsanz⁴

1. Departamento de Anestesia y Reanimación Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España. Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.
2. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid. Spain.
3. Departamento de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
4. Profesor Emérito. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid. Spain. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Anestesiología y Reanimación.

Keywords:

Teaching;
Medical students;
Peripheral vein
catheterization;
Placenta;
CUSUM curves.

Palabras clave:

Docencia;
Estudiantes medicos;
Cateterización
venosa periférica;
Placenta;
Curvas CUSUM.

Abstract

Introduction: Nowadays, practical learning is an important part of Medicine degree, and even more in low- and middle-income countries (LMICs). To teach some regular techniques, such as peripheral vein catheterization (PVC), simulation models are being used. They create safer realistic scenarios for students to practice and feeling safer. There are several different techniques and models for teaching this performance, to learn several techniques. The aim of this study is to validate a new placenta simulation model for peripheral vein canalization learning.

Methods: We designed an observational study on ten sixth-grade medicine students who performed ten procedures in placentas plus ten other procedures in mannequins, the gold standard simulation model. During the catheterization technique or activity, successful and failed punctures with each model were registered and this data was used to elaborate learning curves with the Cummulative sum (CUSUM) method.

Results: Placental model proved to be as useful as mannequins for learning the technique. Most of the students acquired the competence in PVC, with a rate of success of at least an 80%, after ten procedures. Also, satisfaction surveys were handed over for students to evaluate their learning process. Most of them expressed to have learnt better with placental model and found simulation use very positive for medical students training.

Discussion: The new placenta model was at least as good as the standard. 10 attempts of PVC were enough to learn the skill in most students with any of both models. Placenta availability is cheap and can be used wherever deliveries may take place.

Resumen

Introducción: Hoy en día, el aprendizaje práctico es una parte importante de los estudios para el Grado de Medicina, y más aún en los países de ingresos bajos y medios (LMICs). Para enseñar algunas técnicas habituales, como el cateterismo de venas periféricas (PVC), se utilizan modelos de simulación. Crean escenarios realistas más seguros para que los estudiantes practiquen, sintiéndose más seguros. Existen varias técnicas y modelos diferentes para enseñar esta actuación y aprender esta y otras técnicas. El objetivo de este estudio es validar un nuevo modelo de simulación de placenta para el aprendizaje de la canalización de venas periféricas.

Métodos: Diseñamos un estudio observacional en diez estudiantes de sexto grado. estudiantes de medicina que realizaron diez procedimientos en placentas más otros diez procedimientos en maniqués, con el modelo de simulación estándar. Durante la técnica de cateterismo, se registraron punciones exitosas y fallidas con cada modelo y estos datos se utilizaron para elaborar curvas de aprendizaje con el método CUSUM (suma acumulativa de casos).

Autor para la correspondencia

Emilia Guasch

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Av. de los Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid

Tlf.: +34 696 423 466 | E-Mail: emiguasch@hotmail.com

Resultados: El modelo placentario demostró ser tan útil como los maniqués para el aprendizaje de la técnica. La mayoría de los estudiantes adquirieron la competencia en PVC, con una tasa de éxito de al menos un 80%, tras diez procedimientos. para que así los estudiantes evalúen su proceso de aprendizaje. La mayoría de ellos expresaron haber aprendido mejor con el modelo placentario y encontraron el uso de la simulación muy positivo para la formación de los estudiantes de medicina.

Discusión: El nuevo modelo de placenta era al menos tan bueno como el estándar. 10 intentos de PVC fueron suficientes para aprender la habilidad en la mayoría de los estudiantes con cualquiera de ambos modelos. La disponibilidad de placenta es económica y se puede utilizar dondequiera que se realicen partos.

INTRODUCTION

Practical skills acquisition is an important aspect of medical education in high income countries (HICs) and in LMICs. Medical students, nurses and non-physician anesthesia providers (NPAPs), must learn some basic competences. Among these skills, we can find peripheral vein cannulation (PVC).

PVC is usually taught to medical students and other learners using simulation on plastic mannequins, that may be similar, or not, to real patients. Frequently mannequins may have been used by too many students, so it may be difficult to learn this skill. The problems with this conventional model are, the cost of the mannequins, the repeated use of them, the number of punctures at the same place and lack of realism of the model.

Mannequins are expensive, and are not available in many countries, or at peripheral hospitals or centers.

Placenta as a simulation model has been described for neurosurgical and vascular techniques (1) We have recently described and published a new model to teach medical students peripheral vein canalization using fresh human placenta. (2) The placenta model is a “closed blood circuit” full of veins in the fetal side of it, that are available to be used by tutored medical students.

Training in practical skills can follow different methods. From the classic model that is the “see-one, do-one, teach-one” (3) to nowadays, the learning models have changed significantly. Learning must be based on the competences and acquisition of skills (4). Each student, or resident, requires individual attention, which is not necessarily the same in all cases. The use of objective evaluation tools facilitates this individualization, while allowing planning the average number of procedures necessary to acquire the selected competence that is going to be evaluated. To analyze the acquisition of competencies, while learning different techniques in some particular fields, such as anesthesia (5) and surgery, the Cumulative Sum (CUSUM) statistical method is frequently used (6). CUSUM method allows the development of learning curves that reflect how the performance of the technique improves over time, after successive attempts.

The proposed hypothesis is that the placenta is as reliable as the conventional method with mannequins, or even more reliable than the simulation mannequin for learning PVC.

Our goal is to validate the simulation model with placenta, compared with the use of mannequins, for learning PVC in a group of sixth-year medical school students.

METHODS

After Local Hospital and University Research Ethics Committee/Institutional Review Board approval (PI-4991. Madrid, November 29th 2021. President Ethics Committee Dr. Emma Fernandez-Uzquiano) and written informed consent obtained of all women and students, we designed a unicentric observational study based on a teaching activity called “peripheral vein cannulation” (PVC) included in the official program of our medical school in conventional simulation mannequins and in human fresh placenta after delivery. We used 20G standard iv cannulas.

We studied the performance on this skill, PVC, of 10 volunteer students at 6th year medical school. We divide the students in 2 groups of 5 persons each. Group 1 started the PVC at the hospital obstetric delivery suite with human placenta specimens obtained from recently delivered women. Group 2 started the PVC with conventional mannequins in the simulation department (room) of our medical school. Once persons in every group had performed 10 attempts of PVC in their initially assigned model, they exchanged to the other one and they performed 10 additional attempts of PVC.

The placentas were selected according to the following criteria: Informed consent of the mother and the student, regular size of the specimen (excluded small specimens and coagulated placental vessels), integrity of the placental tissue and its venous net and a working cord clamp closing the cord, to avoid placental exsanguination. An exclusion criterion was if the placenta had to be sent to the pathology department for any reason.

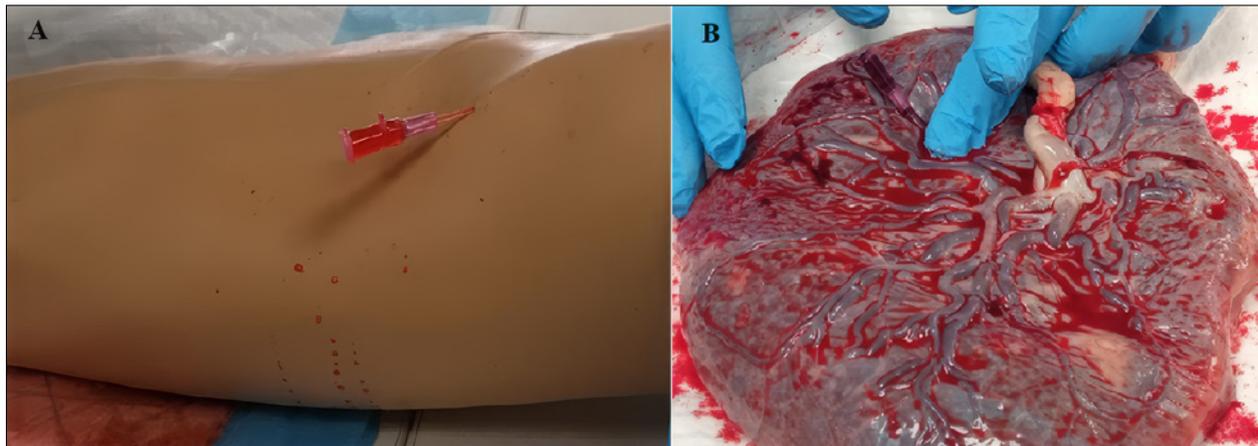


Figure 1. Mannequin model (A) and placental model (B) after its use by students.

The total number of attempts was 200 (10 procedures each student on each model). (Fig. 1)

For anonymization of the students and the correct handling of the information, each participant student received an identification code with 3 values: first the student itself with a number from 1 to 10, second “a” for placenta group or “b” for mannequin group, third which number of performed procedure, also from 1 to 10. So, the record 1 a 10 means; student number 1, uses placenta (a) for his/her 10th attempt.

We considered “SUCCESS” of the PVC, when it was introduced the iv cannula in the selected vein and blood or fluid in the mannequin model flowing through this catheter on the first attempt. “FAILURE” was considered if any of the previous criteria was not fulfilled.

We collected all data in an anonymized database Microsoft® Excel® 2019 MSO (version 2202 compilation 16.0.14931.20128).

To compare the data collected, the absolute frequency and percentage of the qualitative variables are provided and, of the quantitative ones, the mean and standard deviation, if they follow a parametric distribution, or the median and range (non-parametric distribution). For the hypothesis contrast of the qualitative variables, the results were grouped into contingency tables and the Pearson Chi Square statistical test was applied. For quantitative variables, the Mann-Whitney-Wilcoxon test (non-parametric test) was applied.

The CUSUM statistical method (6) was applied, and a learning curve was developed for each student. If a curve reaches or crosses the lower limit, with a value on the Y axis of -2.24, it means that the success rate has been equal to or greater than 80% and the objective of acquiring the skill has been reached. If the curve exceeds the upper limit, with a value on the Y axis of 2.24, it means that the student has had a success rate of less than 60%, which is considered unacceptable for

the acquisition of the competence and indicates that learning is uncontrolled. The space between both limits corresponds to a success rate of 60-80% and indicates that learning is under control.

After completion of this part of the study, the participants were given an anonymous questionnaire to assess their attitude towards PVC, after having tried both learning models. Questions 1 and 7 are dichotomous, with yes or no answers, questions 2-6 and 8 admit answers from 0 to 10, within a Likert scale (7), and questions 9 and 10 are open questions. (Table 1)

RESULTS

100% of students performed the procedures both in placenta and mannequin. Data collection and procedures took 3 weeks, from January 20th, 2022 to February 8th 2022. The global percentage of success and failures on each group is shown in (Fig.2). No differences were found between groups (Pearson Chi square $p=0,3$).

We compared each student success rate with each model, applying Chi square test. 8 of these students did not show differences in success rate ($p>0,05$), and student 5 and 10 showed differences ($p=0,05$ and $p=0,02$ respectively) (Fig.3)

We tried to determine if 10 attempts per student were enough to reach the competence. For that goal, we used CUSUM method to build learning curves.

In group “1” (placenta), all the students, except numbers 1 and 9, reached the competence after a mean of 5 attempts (range 4-8). In group “2” (mannequins) all the students, except numbers 1 and 10, reached the competence after a mean of 6 attempts (range 5-9). Neither of the students were under the unacceptable level of competence. (Fig.4)

Use of Placenta vs Mannequin for Peripheral vein catheterization (PVC)		
1	¿Have you completed the 10 procedures on each model? O Yes O No	
2	Please give a score (0-10) of your learning process of PVC with the mannequin. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	Very poor	Normal
3	Please give a score (0-10) of your learning process of PVC with the placenta. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	Very poor	Normal
4	Please give a score (0-10) on the difficulty for PVC on the mannequin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	None	Medium
5	Please give a score (0-10) on the difficulty for PVC on the placenta 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	None	Medium
6	After performing 10 procedures on each model, How prepared do you feel for a first live experience on PVC?. Please score (0-10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	Not at all prepared	Medium prepared
7	Do you consider the number of PVC procedures enough to learn the skill? O Yes O No	
8	As a medical student, are simulation models, in general, useful for learning skills? 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	Not at all	Indifferent useful
9	Would you like to add any other comment?	
10	Do you have any suggestion for improvement in simulation?	

We compared, using Mann Whitney-Wilcoxon test, the number of required attempts required for each student to reach the competence. We could not find differences ($p=0,09$). There is a trend that favors the placenta group.

Finally, we analyzed the subjective evaluation survey given to the students, with scores from 0 to 10. The learning experience of the PVC technique with mannequins received a score equal to or greater than 7 in six students, obtaining the highest

score (9-10) in three students. Learning PVC with the placental model obtained a rating higher than 7 in 100% of the students and the highest rating of 10, was given by eight students. The mean difficulty subjectively recorded by the students, when performing PVC in a mannequin was 6.8 and in the placenta was 3,9. Most of the students, after the study, considered themselves prepared for PVC in vivo with a mean score of 7,4. The usefulness of the simulation models for learning the PVC technique received an average score of 9,2.

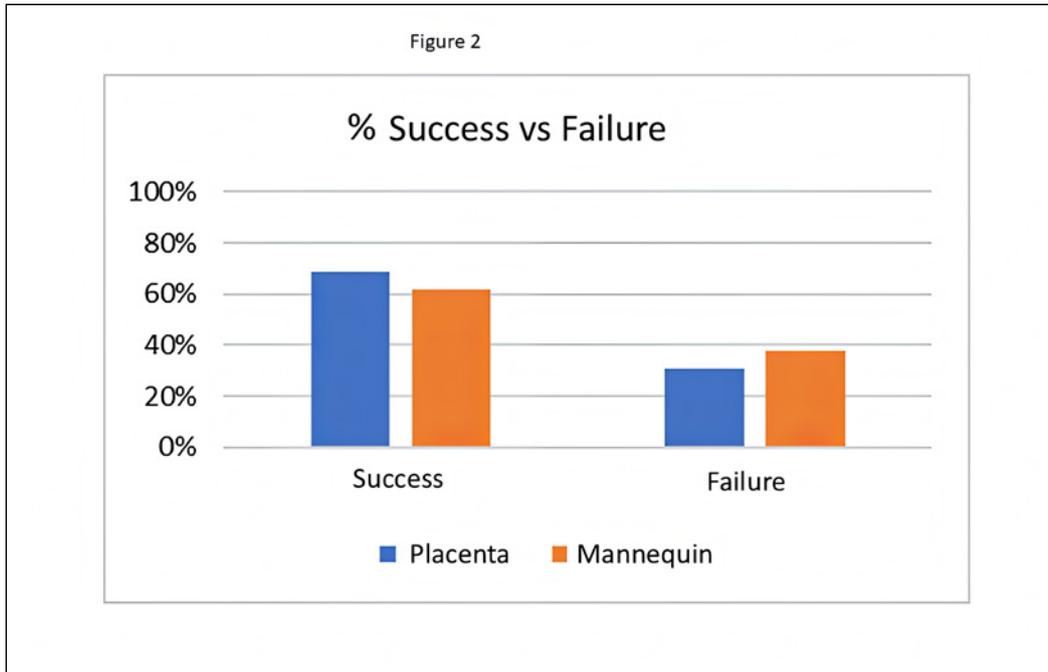


Figure 2. Mannequin model (A) and placental model (B) after its use by students

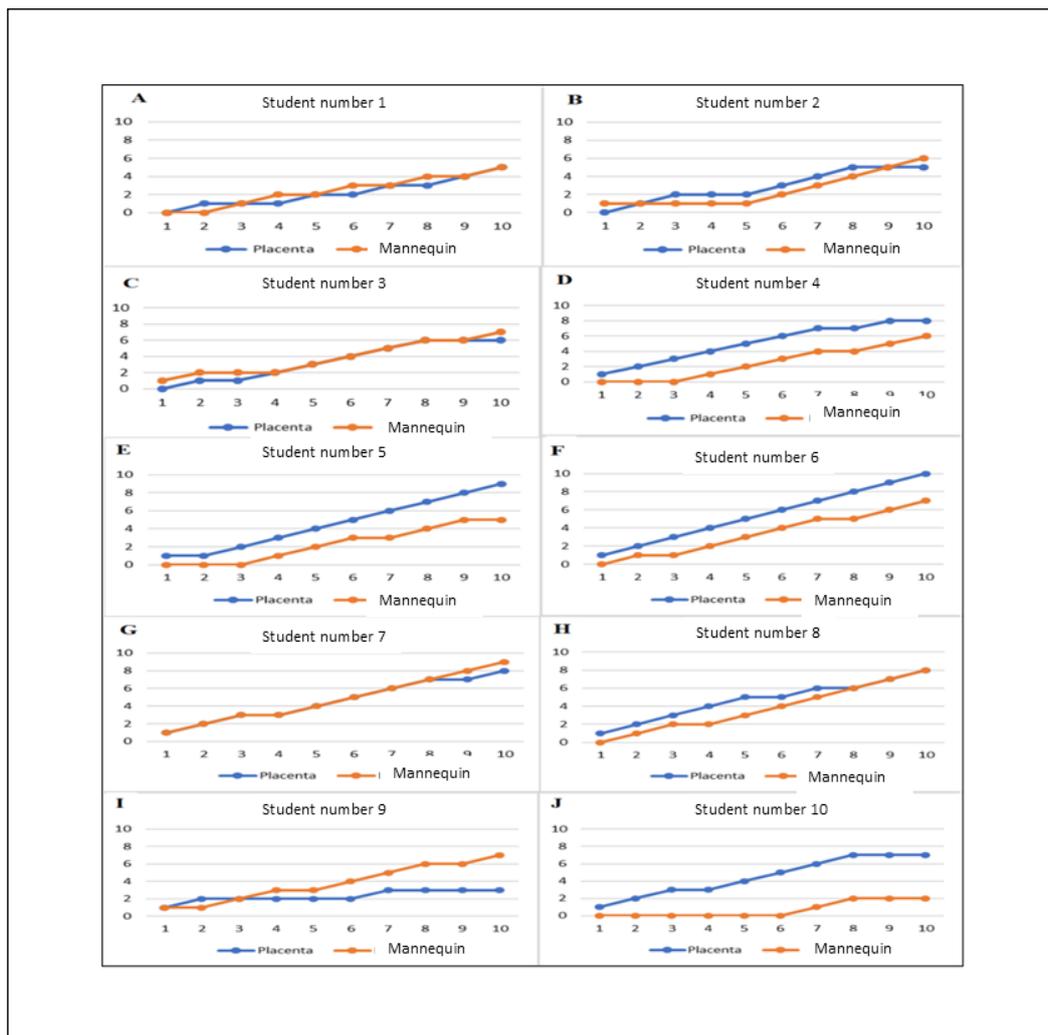


Figure 3. Overall percentage of successes and failures.

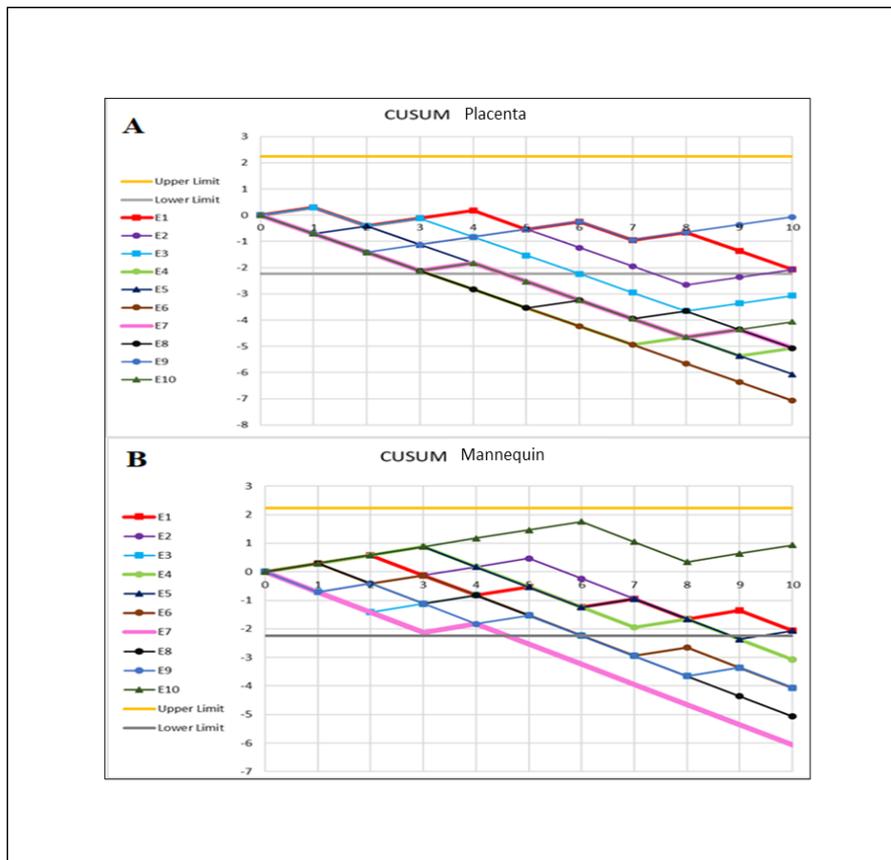


Figure 4. CUSUM curves in placenta (A) and mannequin (B).
Footnote 4: X axis: number of channels (0-10). Y axis: CUSUM value. E1: student 1; E2: student 2; E3: student 3; E4: student 4; E5: student 5; E6: student 6; E7: student 7; E8: student 8; E9: student 9; E10: student 10. In graph A, all the curves cross the lower limit after 5 (range 4-8) trials, except E1 and E9. In graph B, all the curves cross the lower limit after 6 (range 5-9) trials, except E1 and E10.

DISCUSSION

The placental model has proven to be at least as useful for learning PVC as mannequins, considered as a current reference model in 6th year medical students. Furthermore, the number of attempts required to reach channeling proficiency was similar comparing both models.

Numerous simulation studies use mannequins for learning venous cannulation in nursing (8) and medical (9) students. There are also publications on the use of cadavers (10) and other simpler venipuncture devices (11). This is the first description that an attempt has been investigated to validate a human placenta model for learning this technique, as suggested by our group recently (2). The fact that the activity under study (PVC), can be performed and quantified in the placenta, determines its content validity as a simulation model. In addition, the similarity of results in the placenta and the reference model (mannequin) determines their concurrency validity, as it is compared to “gold standard”. These concepts were defined by McDougall in 2007 (12) on validation criteria for surgical simulators and have served as a reference for other authors (13).

It is not only interesting to know that the placenta model contributes to learning, but also to what extent it may serve as a preparation for students

to face the live PVC in their future patients. The usefulness of the CUSUM curves is based on setting the level of learning from which it is considered that the student masters the technique sufficiently to reproduce it safely in the current clinical practice. The use of these curves in Medicine is common to assess the progress of residents and students acquiring a skill in procedures of some technical difficulty, such as orotracheal intubation (14) or epidural anesthesia (5, 15), among other skills.

There are publications of studies similar to the present one, in which the puncture was tested in patients (16) or in mannequins (8), and with ten cannulations success rates of 67-77% were achieved. In our study, ten punctures were enough for at least eight students in each of the models tested to master the technique. This fact, raises the need to individualize the number of punctures in students who require more attempts, since the percentage of successes set to acquire the competence (80%) could be very strict. This conclusion is reached by other studies that have used the CUSUM method to assess the learning of medical residents (14, 15, 17).

Simulation is essential nowadays in our educational system, to teach the basics of clinical procedures and skills in the development of a safe environment for students. These fictional activities provide strategies to face real situations with greater skill, confidence, and adaptability (8, 18). The benefits for the student depend to a large extent on how

they felt during their training (19). For this reason, it is important to consider the perception of the learning experience of the students themselves, reflected in satisfaction surveys (16). In our study, all the participants considered in the surveys that they had learned the PVC technique with placentas very well and the students found PVC less difficult compared to the mannequins. In summary, the majority considered themselves ready to perform a PVC in vivo and highly evaluated the use of simulation for practical teaching in Medicine. We found several limitations to our study:

The availability and useful life of the mannequins is limited, favoring demotivation in the simulation session, since many of them are repeatedly punctured in the same places. Sometimes the filling mechanisms are technically complex and may require specific technical assistance.

The availability of placentas depends on whether there are deliveries at the hospital, although the fact that it is a biological product makes the variation in the arrangement of the placental veins similar to the variability also found in the daily clinical practice.

Simulation in LMICs is not an easy task, and different strategies have been developed to increase the access to this kind of resources.(20)

Low cost models have been implemented successfully in some LMICs (21)

Training programs, as SAFE programs developed by WFSA (22) and others (23) are useful, and in this context, our model is an additional strategy to teach the PVC skill easily and cheap.

The placenta model is cheaper, as it is a biological product that is usually discarded is reused, compared to a mannequin and its maintenance. Placental vessels look more real and versatile in the touch of the tissue and the thickness of the vessels, presenting different degrees of difficulty depending on the caliber of the vascular tree.

The PVC simulation activity with the placenta could be part of the students' curriculum during their clinical rotation, under the direct supervision of the students' teachers and/or tutors.

FINANCING STATEMENT

Support came solely from institutional and/or departmental sources.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors of this article declare that they have no conflict of interest with respect to what is expressed in this work.

BIBLIOGRAPHY

- Oliveira MM, Wendling L, Malheiros JA et al. Human placenta simulator for intracranial-intracranial bypass: Vascular anatomy and 5 bypass techniques. *World Neurosurg.* 2018; 119: e694-e702.
- Guasch E, Brogly N, Gilsanz F. Placental veins catheterization: a realistic simulation model for medical students. *Anesthesiology.* 2021; 135: 191-192.
- Kotsis SV, Chung KC. Application of see one, do one, teach one concept in surgical training. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131: 1194-201.
- Shorten G, Bahrey L, Bardia A et al. A consensus statement on the meaning, value and utility of training programme outcomes, with specific reference to anaesthesiology: a consensus statement on training programme outcomes. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40: 596-607.
- Guasch E, Diez J, Gilsanz F. Metodología CUSUM en la curva de aprendizaje de la punción epidural obstétrica en un hospital universitario. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2010; 57: 11-15.
- Aguirre Ospina OD, Ríos Medina AM, Calderón Marulanda M, Gómez Buitrago LM. Cumulative Sum learning curves (CUSUM) in basic anaesthesia procedures. *Rev Colomb Anestesiol.* 2014; 42: 142-153.
- Cachia M, Balzan G, Pace-Bardon M et al. Simulation training for foundation doctors on the management of the acutely ill patient. *Adv Med Educ Prac.* 2015; 6: 657-663.
- Ravik M, Havnes A, Bjork IT. Defining and comparing actions in two simulation modalities: Students training on a latex arm and each other's arm. *J Clin Nurs.* 2017; 26: 4255-4266.
- Chao A, Lai CH, Chan KC, Yeh CC, Yeh HM, Fan SZ, Sun WZ. Performance of central venous catheterization by medical students: a retrospective study of students' logbooks. *BMC Med Educ.* 2014; 14:168.
- Reid JDS, Vestrup JA. Use of a simulation to teach central venous access. *J Med Educ.* 1988; 63:196-197.
- Torossian K, Benayoun S, Ottenio M, Brulez AC. Guidelines for designing a realistic peripheral venous catheter insertion simulator: a literature review. *J Med Eng.* 2019; 233: 963-978.
- McDougall EM. Validation of surgical simulators. *J Endourol.* 2007; 21:244-247.
- Musbahi O, Aydin A, Al Omran Y, Skilbeck CJ, Ahmed K. Current status of simulation in otolaryngology: a systematic review. *J Surg Educ.* 2017; 74: 203-215.
- Rujirojindakul P, McNeil E, Rueangchira-urai R, Siripunt N. Learning curves of macintosh laryngoscope in nurse anesthetist trainees using cumulative sum method. *Anesthesiol Res Pract.* 2014; 2014: 850731.
- Rodrigues de Oliveira Filho G. The construction of learning curves for basic skills in anesthetic procedures: an application for the cumulative sum method. *Anesth Analg.* 2002; 95: 411-416.

16. Jacobson AF, Winslow EH. Variables influencing intravenous catheter insertion difficulty and failure: an analysis of 339 intravenous catheter insertions. *Heart Lung* 2005; 34: 345-359.
17. Kollmann-Camaïora A, Brogly N, Alsina E, Gilsanz F. Use of the cumulative sum method (CUSUM) to assess the learning curves of ultrasound-guided continuous femoral nerve block. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017; 64: 453-459.
18. Jorgensen R, Laursen CB, Konge L, Pietersen PI. Education in the placement of ultrasound-guided peripheral venous catheters: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2021; 29: 83.
19. Rodríguez González AM, Martínez Cervantes EA, Garza Garza GG, Rivera Cavazos A. Satisfacción en simulación en estudiantes de medicina. *Educ Med Super.* 2021; 35: e2331.
20. Malhotra K, Ali A, Soran V et al. Levelling the learning ground for healthcare professionals across the world through SIMBA: a mixed-methods study. *BMJ Open.* 2023; 13(7): e069109.
21. Irfanullah EA, Chandra A, Solaiman RH et al. Simulation training in a lower middle-income country: Supporting a new center and developing low-cost models for critical skill acquisition. *Cureus.* 2023;15(6): e40950. doi: 10.7759/cureus.40950.
22. <https://wfsahq.org/es/our-work/education-training/safe-training/>). Last accessed. January 2024.
23. Chou WK, Ullah N, Arjomandi Rad A et al. Simulation training for obstetric emergencies in low- and lower-middle income countries: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 276: 74-81.

If you want to quote our article:

Guasch E, de Santiago B, Brogly N, Gutierrez-Misis A, de las Heras A, Gilsanz F. Simulated peripheral vein catheterization skill. A fresh placental model may be a good model in low resource settings. Is it as good as the "gold standard"? *An RANM.* 2024;141(03): 201–208. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.org01

REVISIÓN

MODELO PREDICTIVO DE LA AGRESIVIDAD BIOLÓGICA DE TUMORES DE ESTIRPE NEUROBLÁSTICA EN EDAD PEDIÁTRICA INCORPORANDO LA RADIÓMICA

PREDICTIVE MODEL OF THE BIOLOGICAL AGGRESSIVENESS OF NEUROBLASTIC TUMORS IN CHILDREN INCORPORATING RADIOMICS

Luis Martí-Bonmatí^{1,2,3}; Diana Veiga-Canuto^{2,3}; Leonor Cerdá Alberich³

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Radiología.

2. Área Clínica de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

3. Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI230), Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.

Palabras clave:

Neuroblastoma;
Resonancia Magnética;
Biomarcadores de
Imagen;
Supervivencia;
Modelos Predictivos.

Keywords:

Neuroblastoma;
Magnetic
Resonance Imaging;
Imaging Biomarkers;
Survival;
Predictive Models.

Resumen

Los tumores neuroblásticos son las neoplasias sólidas extracraneales más comunes en la infancia, derivando de células de la cresta neural. Su diagnóstico puede variar en presentación clínica y pronóstico. La estadificación inicial y la caracterización del tumor son esenciales para la adaptación del tratamiento. Este estudio explora el uso de biomarcadores de imagen radiómica para mejorar la predicción de la agresividad tumoral. Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo en el seno del proyecto PRIMAGE con 508 pacientes diagnosticados de tumores neuroblásticos, usando imágenes de Resonancia Magnética (RM) procesadas mediante técnicas de preparación de la imagen y segmentación automática. Se extrajeron 107 características radiómicas y se aplicaron modelos de supervivencia, incluyendo análisis de SHAP para determinar las variables predictivas. La segmentación automática mostró alta concordancia con la manual (CSD = 0.965). Las características radiómicas fueron estables y reproducibles, con el modelo de supervivencia destacando 10 variables relevantes, entre ellas el eje menor del tumor y la asimetría de la distribución de intensidades. Estos factores se correlacionaron positivamente con el riesgo de mortalidad. Los biomarcadores de imagen radiómica mejoran la caracterización de tumores neuroblásticos y su pronóstico, contribuyendo a la superación de las limitaciones de los sistemas de estadificación actuales. La normalización estandarizada y la segmentación automática son cruciales para obtener resultados confiables. Este estudio establece un paso hacia la incorporación de características radiómicas como biomarcadores no invasivos en la práctica clínica.

Abstract

Neuroblastic tumors are the most common extracranial solid neoplasms in childhood, arising from neural crest cells. Their diagnosis can vary in clinical presentation and prognosis. Initial staging and tumor characterization are essential for treatment adaptation. This study explores the use of radiomic imaging biomarkers to enhance the prediction of tumor aggressiveness. A multicenter retrospective study was conducted as part of the PRIMAGE project, involving 508 patients diagnosed with neuroblastic tumors, utilizing processed magnetic resonance imaging (MRI) through image preparation techniques and automatic segmentation. A total of 107 radiomic features were extracted, and survival models were applied, including SHAP analysis to identify predictive variables. Automatic segmentation demonstrated high agreement with manual segmentation (CSD = 0.965). The radiomic features were stable and reproducible, with the survival model highlighting 10 relevant variables, including the tumor's minor axis and the skewness of intensity distribution. These factors were positively correlated with mortality risk. Radiomic imaging biomarkers improve the characterization and prognosis of neuroblastic tumors, addressing the limitations of current staging systems. Standardized normalization and automatic segmentation are crucial for obtaining reliable results. This study establishes a step toward the incorporation of radiomic features as non-invasive biomarkers in clinical practice.

Autor para la correspondencia

Luis Martí-Bonmatí

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 - 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroblásticos constituyen las neoplasias sólidas extracraneales más frecuentes en la edad pediátrica (1). Estas neoplasias derivan de células de la cresta neural, y comprenden el ganglioneuroma (benigno), el ganglioneuroblastoma (con potencial maligno) y el neuroblastoma (maligno). La mediana de edad al diagnóstico es de 16 meses. Estos tumores se presentan en una amplia variedad de ubicaciones, siendo las más comunes la región suprarrenal (48%), el retroperitoneo extraadrenal (25%) y el tórax (16%), seguidos por el cuello (3%) y la pelvis (3%) (2,3) (Figura 1).

Presentan una clínica muy diversa, pudiendo ser asintomáticos o producir fiebre, dolor, irritabilidad, pérdida de peso, hipertensión, estreñimiento y síntomas respiratorios (4). La extensión epidural o intradural puede provocar compresión de la médula espinal (5). Su pronóstico es heterogéneo, desde la regresión espontánea hasta un curso agresivo y fatal (6). El 35% de pacientes presentan diseminación ganglionar regional en el momento del diagnóstico y el 50% de pacientes debutan con enfermedad metastásica, principalmente en hueso, médula ósea e hígado (7).

La valoración inicial incluye la clínica de presentación, exploración física, pruebas de imagen, análisis de laboratorio, evaluación de la médula ósea y biopsia del tumor. Se han propuesto diferentes sistemas de estadificación tumoral. En 2009, el Grupo de Trabajo del Grupo Internacional de Riesgo del Neuroblastoma (INRG) propuso el Sistema de Estadificación del Grupo Internacional de Riesgo de Neuroblastoma (INRGSS) (7). Esta estadificación se emplea actualmente, y valora la extensión y reseccabilidad tumoral en función de los Factores de Riesgo Definidos por Imagen (IDRF), establecidos mediante Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Computarizada (TC) (3,8). La RM es la técnica de elección ya que permite valorar la invasión medular y muestra mayor contraste entre tejidos. La extensión local y la presencia de metástasis se evalúan mediante biopsia de médula ósea y estudios de Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT) con metaiodobenzilguanidina [¹²³I]MIBG (9) (Figura 2). La biopsia del tumor permite llevar a cabo estudios biológicos y genéticos, siendo la ampliación del oncogén MYCN un factor asociado con una progresión acelerada de la enfermedad (10,11).

Con todo ello, para poder adaptar el tratamiento se emplea un sistema de clasificación del INRG que



Figura 1. Variabilidad en la ubicación de los tumores neuroblásticos. Imágenes de Resonancia Magnética que demuestran la tumoración en (A) suprarrenal derecha, (B) paravertebral torácica izquierda, (C) paravertebral abdominal derecha con extensión intracanal, y (D) torácica izquierda con extensión al estrecho torácico. Salt Lake City (2011)

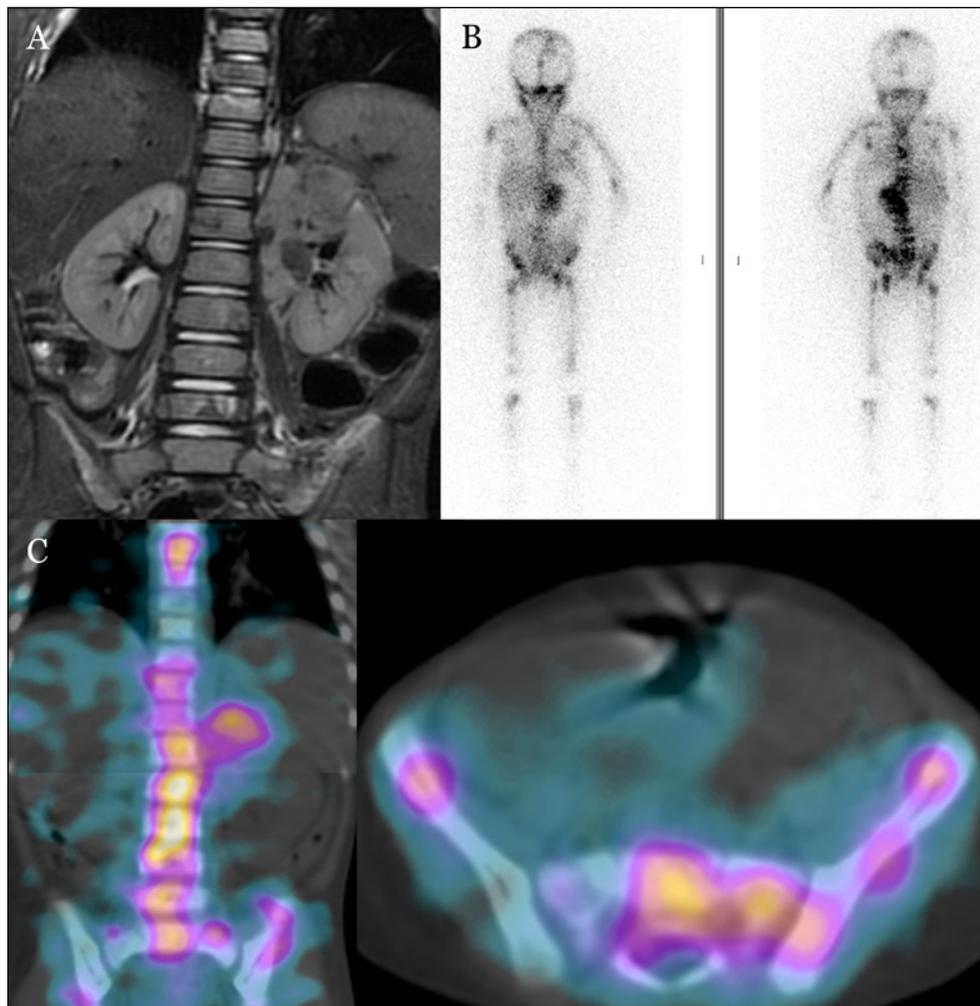


Figura 2. Diferentes modalidades de imagen empleadas para la evaluación de la extensión local y a distancia del tumor. (A) Resonancia Magnética en plano coronal que permite la evaluación de la extensión local de un tumor suprarrenal izquierdo. (B y C) Evaluación de la extensión a distancia mediante gammagrafía planar de cuerpo completo con $[^{123}\text{I}]$ MIBG (fila superior izquierda) y planos tomográficos SPECT (fila inferior) en orientación coronal (izquierda) y transversal (derecha).

combina diferentes factores de imagen, clínicos, patológicos y genéticos que permiten predecir la agresividad del tumor, su comportamiento clínico y cómo responderá al tratamiento, siendo estos factores (7): el estadio de la enfermedad según el INRGSS; la edad en el momento del diagnóstico; la categoría histológica; el grado o diferenciación de las células del tumor; el estado del gen MYCN (con o sin amplificación); el estado del cromosoma 11q (aberración o no aberración); y la ploidía de las células tumorales (contenido de ADN de las células tumorales, diploide o hiperdiploide). Tras la evaluación de estos factores, el neuroblastoma se clasifica en una de estas cuatro categorías por grupo de riesgo: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo (Figura 3).

Los sistemas actuales de estadificación presentan limitaciones debido a la variabilidad en el comportamiento de los tumores, que en ocasiones resulta impredecible. No existe un consenso internacional sobre las variables pronósticas a evaluar para asignar grupos de riesgo y estratificar el tratamiento, y los factores seleccionados por varios grupos cooperativos expertos en neuroblastoma alrededor del mundo para definir el riesgo no son uniformes. Por ello, surge la necesidad de

establecer nuevos biomarcadores adicionales para mejorar la precisión en la estratificación del riesgo tumoral.

Los biomarcadores de imagen son características estructurales y funcionales que proporcionan información fenotípica adicional a la lectura radiológica usual (12-14). La extracción de parámetros cuantitativos de las imágenes de RM podría constituir un biomarcador de imagen potencial en pacientes con neuroblastoma para mejorar la capacidad de estratificación del riesgo y la predicción de la agresividad tumoral, permitiendo una mejor tipificación de la enfermedad en cada paciente.

Varios estudios han demostrado que la radiómica puede contribuir en la caracterización de tumores (15,16). Sin embargo, la estabilidad y reproducibilidad de las características son limitaciones clave en la generalización de este tipo de estudios.

Para extraer los biomarcadores de imagen se necesita un proceso robusto y reproducible que incluya la eliminación de ruido, normalización de señal, remuestreo del vóxel y segmentación tumoral previos a la extracción radiómica y su integración

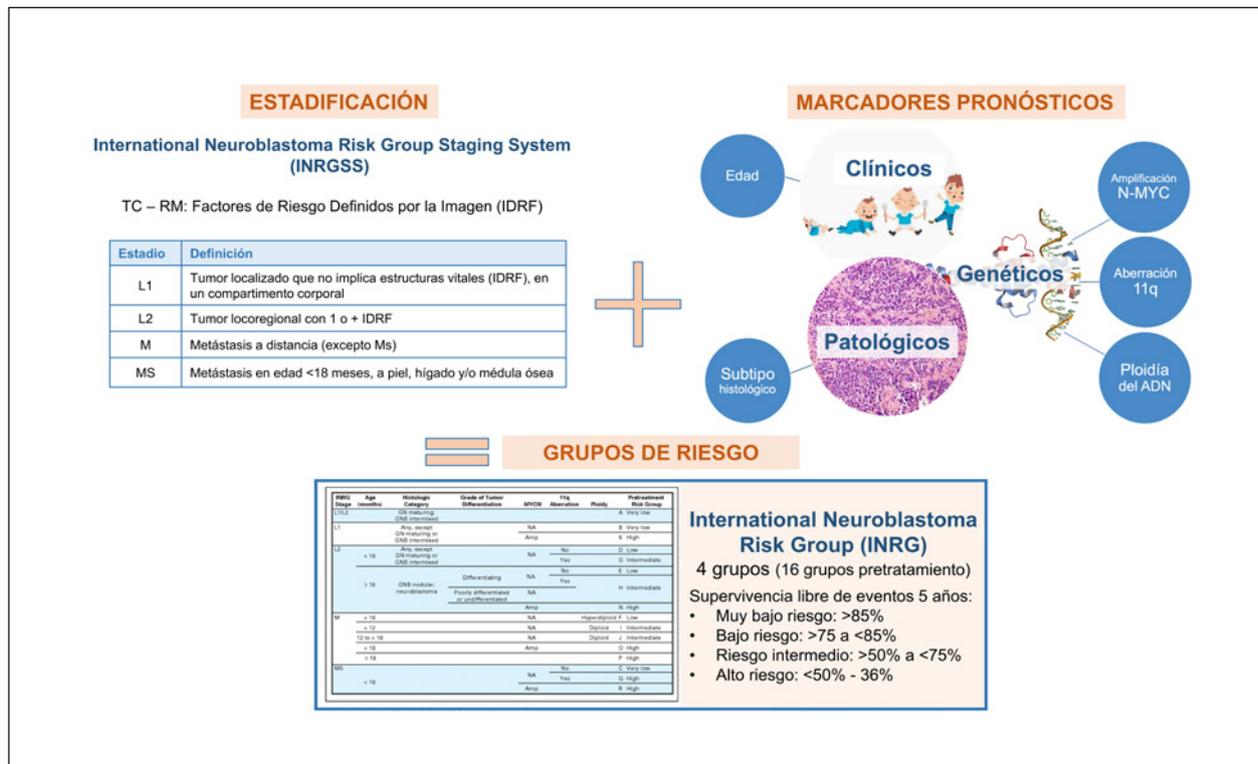


Figura 3. Esquema del sistema de estadificación actual (INRGSS) y clasificación posterior en grupos de riesgo (INRG) del Grupo Internacional de Riesgo del Neuroblastoma.

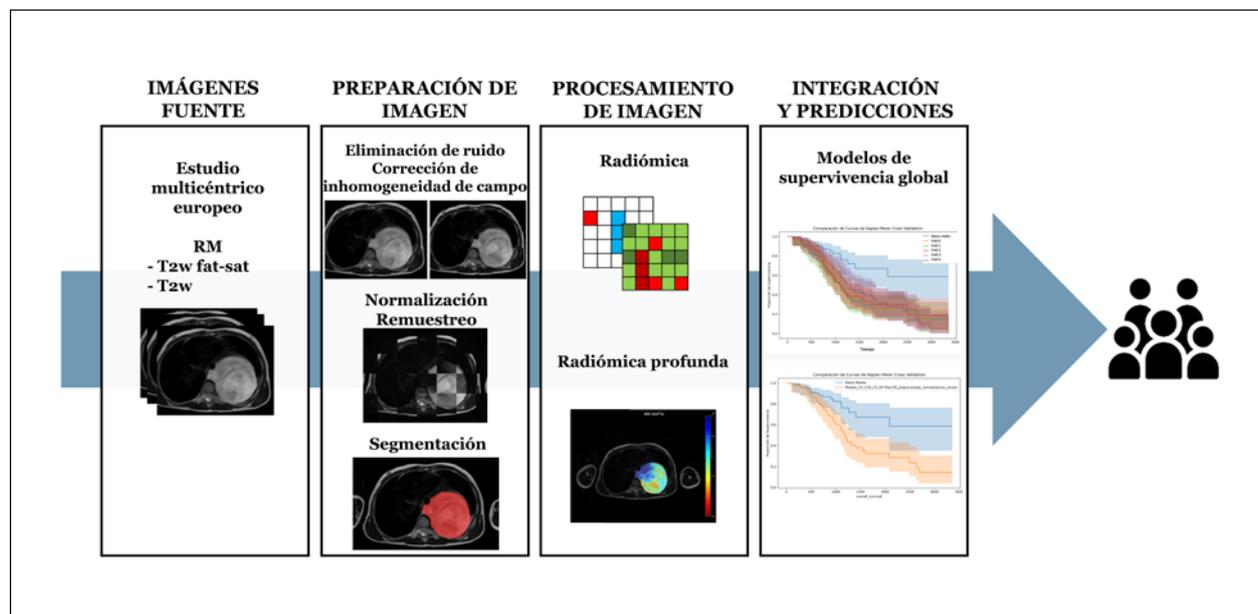


Figura 4. Descripción del flujo de trabajo empleado en el proyecto PRIMAGE para la elaboración de modelos empleando radiómica a partir de imágenes fuente y su integración con variables pronósticas habituales.

con variables clínicas para obtener predicciones biológicas (14,17,18) (Figura 4). La segmentación manual del tumor presenta una amplia variabilidad intra e interobservador (19,20). La segmentación automática con aprendizaje profundo suele basarse en modelos de redes neuronales convolucionales como la red U-Net (21,22).

El objetivo del estudio es resumir nuestra experiencia en el análisis de las imágenes de RM en tumores neuroblásticos para determinar la agresividad tumoral considerada como la capacidad del tumor de extenderse en vecindad y a distancia, y de acortar la expectativa de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico, multicéntrico, con la finalidad de crear modelos predictivos. Entre mayo de 2019 y junio de 2023 se reclutaron pacientes pediátricos con diagnóstico final de tumor neuroblástico para incluirlos en el proyecto europeo PRIMAGE (PRedictive In-silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diagnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers) (23).

Se incluyeron 508 pacientes separados en un grupo de entrenamiento (392 pacientes) y otro de validación (116 pacientes) del modelo de supervivencia generado. Todos los pacientes disponían de una RM del tumor al diagnóstico. Todos los datos se seudonimizaron usando el European Patient Identity Management (EUPID) (24). Se recogieron variables clínicas, analíticas y de imagen atendiendo a las recomendaciones del INRG para la estratificación de riesgo de pacientes con neuroblastoma (7). Las pruebas de RM se almacenaron en la plataforma del proyecto PRIMAGE, una adaptación específica de QUIBIM Precision* (25). Todo este trabajo está basado en la memoria científica del proyecto PRIMAGE y en la Tesis Doctoral de uno de los autores (DVC).

Preparación de las imágenes

Se emplearon las imágenes potenciadas en T2 obtenidas con secuencias T2 spin echo (T2wSE) o T2* eco de gradiente (T2*wGE), con o sin supresión grasa (FS/STIR), en el plano transversal. Con la finalidad de reducir la variabilidad en los equipos y parámetros de adquisición se procesaron las

imágenes mediante un Filtro de Difusión Anisotrópica (ADF) para reducir el ruido, corrección de la heterogeneidad en la distribución de la señal con filtro N4, normalización de señal mediante Z-score, y armonización espacial del tamaño de los vóxeles (Figura 5).

Segmentación y Radiómica

Empleando como patrón de referencia las máscaras de segmentación manual realizadas por radiólogos expertos con criterios restrictivos (incluyendo ganglios en contacto con el tumor, pero excluyendo vasos, órganos vecinos y lesiones a distancia), se entrenó una red neuronal convolucional 3D basada en el aprendizaje profundo denominada nnU-Net (26). La red fue entrenada con una estrategia de validación cruzada (27). La calidad de la segmentación automática se evaluó con el Coeficiente de Similitud de Dice (CSD) (28), como índice de superposición espacial y métrica de validación de la reproducibilidad (29). Se consideró también la proporción de falsos positivos (FP) y de falsos negativos (FN) (27).

Las características radiómicas se extrajeron utilizando la herramienta Pyradiomics (30). Para evaluar la reproducibilidad de la radiómica se utilizó el coeficiente de correlación de concordancia (CCC). El CCC se clasificó como excelente (si ≥ 0.90); bueno (0.75–0.89); moderado (0.50–0.75); o bajo (<0.50).

Modelos predictivos de supervivencia

Se empleó un modelo de Cox para la predicción de supervivencia. Para su explicabilidad se empleó la

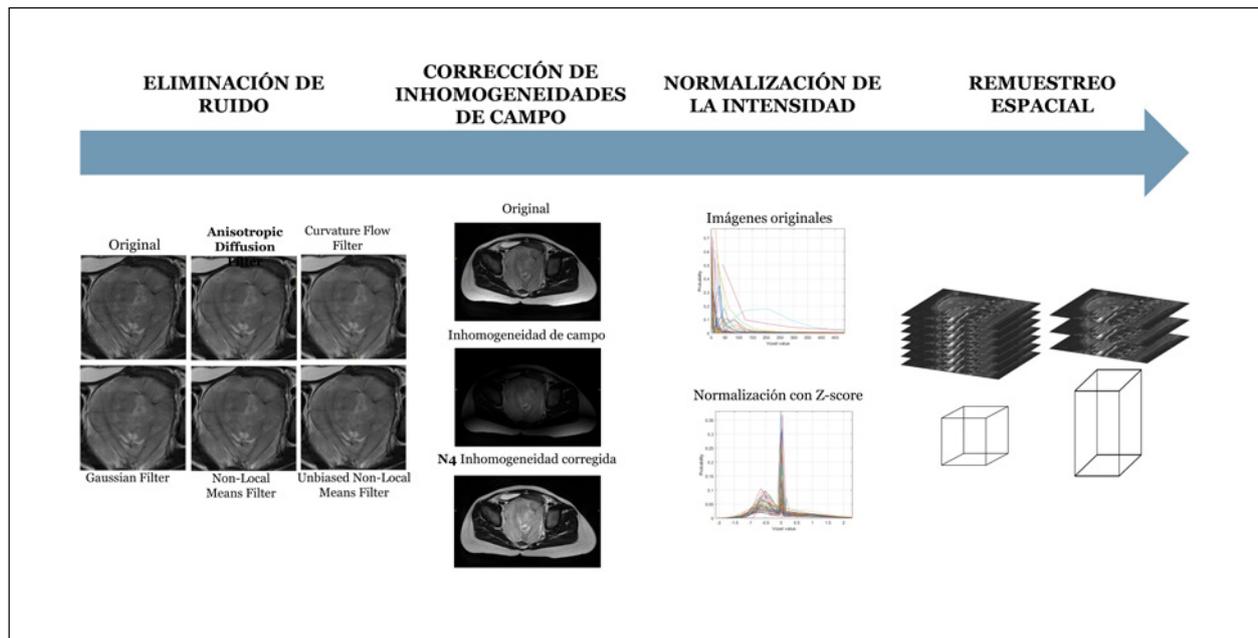


Figura 5. Flujo de preparación de la imagen de Resonancia Magnética potenciada en T2, mediante la eliminación de ruido, corrección de inhomogeneidades, normalización de la señal y remuestreo espacial.

estrategia SHAP (*SHapley Additive exPlanations*), que permiten representar la contribución relativa individualizada de cada variable de entrada a la predicción de supervivencia de un paciente. Estos valores se calculan evaluando cómo cambia la predicción del modelo al considerar diferentes combinaciones de variables (31). En este estudio se obtuvieron las variables más importantes empleadas en el modelo de Cox a partir del conjunto de datos de validación. La evaluación de modelos de supervivencia se realizó con el índice de concordancia C-índice, que mide la proporción de pares de eventos y no eventos que se ordenan correctamente. Un valor de 0.5 indica que el modelo no tiene capacidad de discriminación mejor que al azar, mientras que un valor de 1.0 indica una discriminación perfecta. También se empleó el AUC-ROC para medir la capacidad del modelo para clasificar correctamente los eventos de supervivencia en los diferentes umbrales de probabilidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 508 pacientes con tumores neuroblásticos y edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años (media de edad, 29 ± 34 meses), con 243 niñas y 265 niños. La histología del tumor fue

neuroblastoma (n=455), ganglioneuroma (n=19) y ganglioneuroblastoma (n=34), siendo la localización abdominopélvica (415 casos; de ellos 250 se situaban en glándula suprarrenal, 129 abdominales y 36 con localización pélvica) o cervicotorácica (93 casos; de los que 62 eran torácicos y 31 cervicales).

Segmentación

El estudio comparativo de la segmentación manual realizada por radiólogos en 132 secuencias de RM mostró una alta concordancia con un CSD de $0.969 (\pm 0.032 \text{ IQR})$. Los modelos de segmentación automática obtuvieron una mediana de CSD de $0.965 (\pm 0.018 \text{ IQR})$ y una mediana de AUC ROC de $0.981 (\pm 0.010 \text{ IQR})$ (27). No hubo diferencias de calidad de segmentación según la ubicación, el campo magnético, la edad o el volumen tumoral (Figura 6). Los casos segmentados manualmente requirieron un tiempo medio de 56 minutos por caso, mientras que el tiempo medio necesario para obtener cada máscara con el modelo automático fue de 10 segundos. Todas las segmentaciones fueron validadas visualmente, y se realizaron ediciones y ajustes manuales de las máscaras automáticas cuando fue necesario (12 casos fueron editados, incluyendo 92 cortes). El tiempo medio para realizar estos procesos fue de 4.08 minutos ($\pm 2.35 \text{ DE}$).

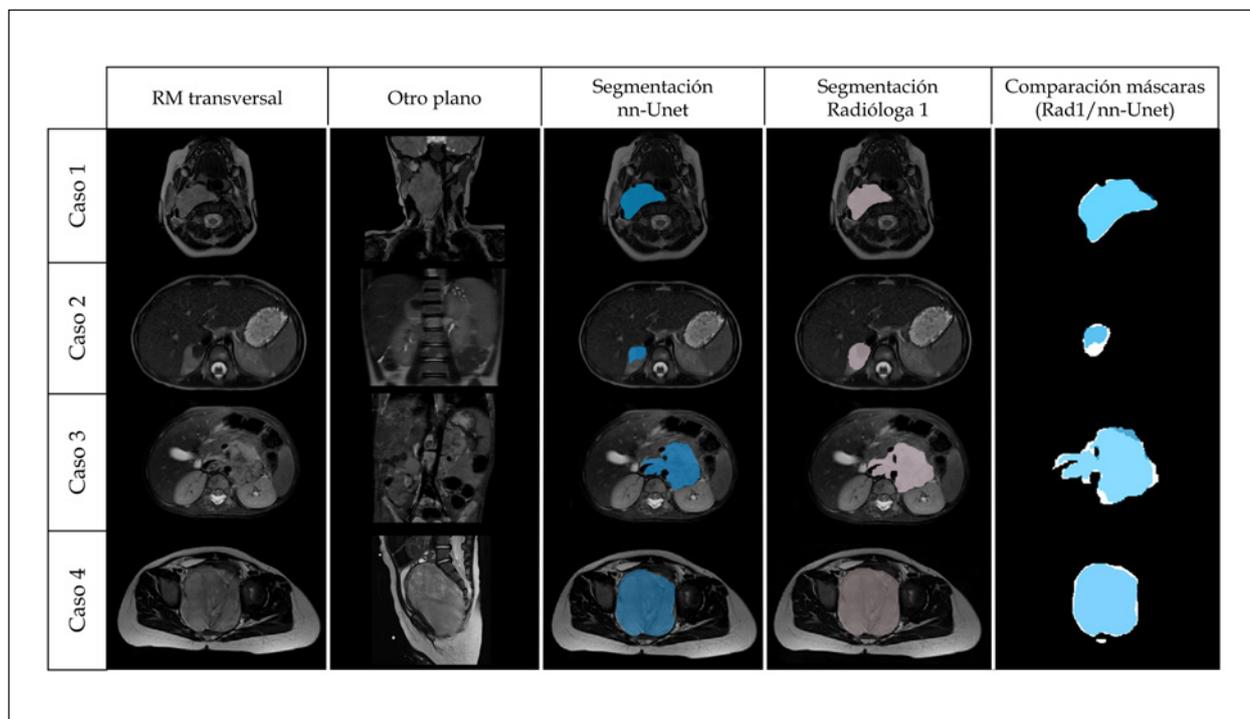


Figura 6. Imágenes originales de RM potenciadas en T2 en los planos transversal, coronal y sagital de 4 pacientes con tumor neuroblástico en diferentes localizaciones (cervical, adrenal, retroperitoneal, pélvica) y equipos de RM. Ejemplos de las segmentaciones realizadas sobre el plano transversal automáticamente por la herramienta nnU-Net (en azul) y manualmente por una radióloga (en rosa), junto con la comparación de las segmentaciones (discrepancia en blanco, caso 1 Coeficiente de Similitud de Dice de 0.954; caso 2 Coeficiente de Similitud de Dice de 0.617; caso 3; Coeficiente de Similitud de Dice de 0.869; caso 4 Coeficiente de Similitud de Dice 0.949). Adaptada de Veiga-Canuto et al. *Cancers* 2022.

La validación independiente de la herramienta de segmentación automática sobre 535 secuencias diferentes de 300 pacientes con RM potenciadas en T2/T2* (Figura 7) tuvo un excelente acuerdo, con una mediana del CSD de 0.997 (± 0.056 IQR) y el AUC ROC de 0.930. Solo el 14% (74 casos con un CSD < 0.8) requirió edición manual, y únicamente en el 6% (18 casos) la herramienta no detectó el tumor. No hubo diferencias por la ubicación, el momento del estudio, el campo magnético ni la ponderación de la secuencia, con resultados similares para todos los subgrupos (CSD de 0.995 a 0.999) excepto para los casos tras el tratamiento (CSD discretamente inferior de 0.902) (32).

Radiómica

Se extrajeron 107 características de radiómica de forma (n=14, describen la forma de la región de interés y sus propiedades geométricas), de primer

orden o de histograma (n=18, describen la distribución de los valores de intensidad de los vóxeles sin tener en cuenta relaciones espaciales), y de segundo orden o textura (n=75, describen la relación espacial de brillos entre vóxeles vecinos). Las características de textura representan distintas matrices, incluyendo la coocurrencia de niveles de gris (GLCM, n=24), la dependencia de niveles de gris (GLDM, n=14), la longitud de segmentos consecutivos de píxeles con el mismo nivel de gris (GLRLM, n = 16), el tamaño de zona de niveles de gris (GLSZM, n=16), y la diferencia de tono de gris vecino (NGTDM, n=5).

Para evaluar la reproducibilidad y estabilidad de las características radiómicas tras el procesado de la imagen se generaron ocho series del conjunto de imágenes con diferentes modificaciones en su preparación y segmentación, evaluando el CCC con la serie basal (33). La eliminación de inhomogeneidades tuvo el menor impacto en la radiómica,

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Imagen fuente				
Segmentación automática				
Corrección manual				
Comparación máscaras				
Características y CSD	Localización: abdominopélvica Momento de RM: diagnóstico Equipamiento RM: Siemens Campo magnético: 1.5T Potenciación: T2 SE CSD: 0.957	Localización: cervicotorácica Momento de RM: diagnóstico Equipamiento RM: GE Campo magnético: 3T Potenciación: STIR CSD: 0.948	Localización: abdominopélvica Momento de RM: tratamiento Equipamiento RM: Siemens Campo magnético: 1.5T Potenciación: T2 SE CSD: 0.187	Localización: abdominopélvica Momento de RM: tratamiento Equipamiento RM: Philips Campo magnético: 3T Potenciación: T2 SE CSD: 0.980

Figura 7. Ejemplos de máscaras de segmentación automática antes y después de la edición manual en cuatro casos con variabilidad en la ubicación y parámetros de adquisición. Discrepancias en blanco. Adaptado de Veiga-Canuto et al. *Cancers* 2023.

con un 95% de características radiómicas estables al aplicar la normalización Z-score. La variabilidad de la segmentación (dilatación o erosión de las máscaras) mostró que el 74% de las características tenían un excelente acuerdo ($CCC > 0.90$). Todas las variables de forma permanecieron estables y reproducibles en ambas series.

Predicción de Supervivencia

El modelo de supervivencia Cox, utilizando las 107 características radiómicas normalizadas mediante

z-score, se aplicó a 508 pacientes, estratificados en conjuntos de entrenamiento (77%) y validación (23%). Se entrenó con validación cruzada con 5 subconjuntos para aumentar la robustez y generalización del modelo. La validación externa se llevó a cabo con otro conjunto de datos independientes con 116 pacientes. Se obtuvieron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararon los datos reales con las predicciones realizadas por el modelo.

Se obtuvo la representación SHAP de las variables más influyentes (Figura 8). De las 20 variables

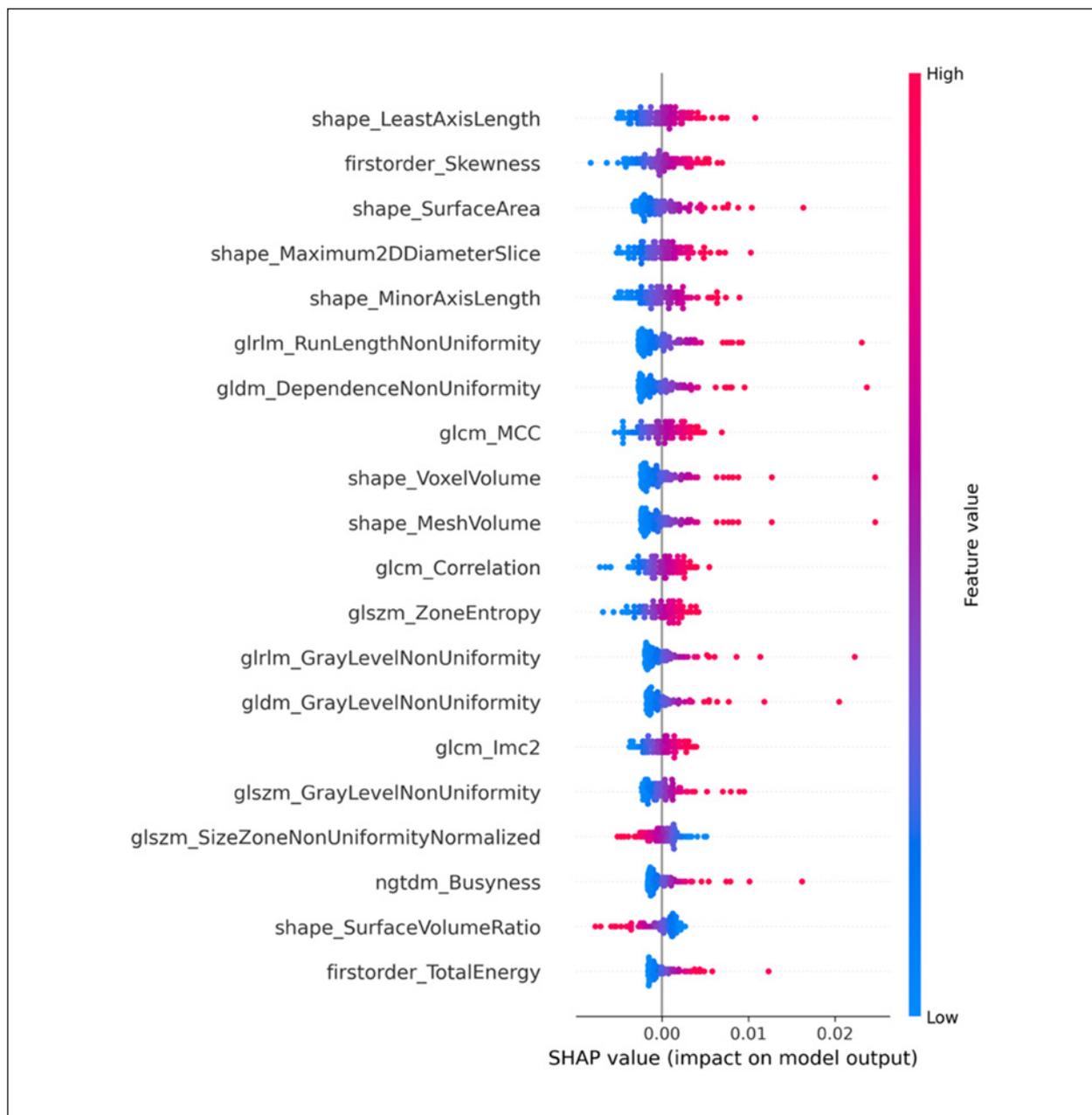


Figura 8. Representación mediante SHAP values del impacto de cada una de las variables más representativas del modelo Cox basado en radiómica y radiómica profunda para el conjunto de datos de validación. El color rojo indica valores altos de la característica, mientras que el color azul indica valores bajos. Un impacto positivo de la variable se asocia con un mayor riesgo para los pacientes, mientras que un impacto negativo se asocia con un menor riesgo para los pacientes.

más representativas, 7 fueron características de radiómica de forma, dos de primer orden y 11 de segundo orden. Se observó el impacto y la direccionalidad de cada variable de mayor representación. Por ejemplo, la variable de radiómica de forma Least axis length, que mide las variaciones en la longitud del eje más corto del tumor en 2D presenta un impacto positivo de la variable, lo cual implica que un mayor diámetro del eje más corto del tumor se asocia con un mayor riesgo de que suceda el evento (muerte). También, ante un valor mayor de la variable de radiómica de primer orden Skewness, referida a la asimetría de la distribución de las intensidades de los vóxeles pertenecientes a la región tumoral en torno al valor medio de la distribución (los tejidos altamente heterogéneos muestran una asimetría absoluta más alta que los homogéneos), existe mayor riesgo de fallecimiento del paciente. La variable de radiómica de segundo orden GLRLM (Run length non uniformity) mide la uniformidad en la distribución de las longitudes de las ejecuciones en la imagen. Un valor más alto de esta característica indica una mayor variabilidad en las longitudes de ejecución, lo que sugiere una textura más heterogénea en la imagen, y asocia a mayor riesgo de evento para el paciente.

Las diez variables con un mayor valor predictivo en el modelo de supervivencia global fueron Shape least axis length, Skewness, Surface area, Maximum 2D diameter slice, Minor axis length, GLRLM Run length non uniformity, GLDM Dependence non uniformity, GLCM Maximum Correlation

Coefficient, Shape Voxel Volume y Shape Mesh Volume. Estas características presentaron una relación positiva entre el valor de la variable y el riesgo de evento (Tabla 1). Las variables expuestas presentaron diferentes grados de reproducibilidad y estabilidad en los análisis realizados previamente. Estas diez variables de radiómica expuestas podrían considerarse como variables candidatas a biomarcadores de imagen para la predicción de supervivencia global en pacientes pediátricos con tumores neuroblásticos.

DISCUSIÓN

La imagen es fundamental en los tumores neuroblásticos para su detección, caracterización y predicción de la respuesta al tratamiento. Al tratarse de tumores muy heterogéneos, existe una necesidad clínica de mejorar la caracterización de su agresividad. Este trabajo resume la metodología computacional con biomarcadores de imagen, incluyendo los pasos de detección, segmentación tumoral y extracción de parámetros cuantitativos en RM, extrayendo características radiómicas que aportan una información complementaria a los sistemas de estadificación actuales. El proyecto PRIMAGE ha demostrado que los parámetros radiómicos mejoran los modelos de predicción de supervivencia, complementando los sistemas actuales. Los biomarcadores de imagen suponen

Tabla 1. Resultados de los valores SHAP y del logaritmo del riesgo relativo (Hazard ratio) correspondientes al impacto de cada una de las variables más representativas del modelo Cox basado en radiómica y radiómica profunda para el conjunto de datos de validación.

Variable	Shap value (promedio)	Hazard ratio
shape_LeastAxisLength	0,015	0,003855
firstorder_Skewness	-0,008	0,003077
shape_SurfaceArea	-0,006	0,002303
shape_Maximum2DDiameterSlice	-0,003	0,001532
shape_MinorAxisLength	-0,002	0,000764
glrlm_RunLengthNonUniformity	-0,0012	0,000065
gldm_DependenceNonUniformity	-0,0008	0,000036
glcm_MCC	0,0004	0,000021
shape_VoxelVolume	-0,0003	0,000014
shape_MeshVolume	0,0002	0,000008

una mejora diagnóstica y aportan un valor añadido en la predicción de la agresividad de los tumores neuroblásticos.

Se ha demostrado que la variabilidad al segmentar manualmente los tumores en las imágenes de RM es pequeña, con una alta concordancia entre observadores debido a las distintas habilidades individuales y mínimas sutilezas en los márgenes tumorales que representan un sesgo metodológico (34,35). Una solución de aprendizaje profundo nnU-Net detecta y segmenta los tumores neuroblásticos en las imágenes de RM con un rendimiento sólido (26,36). La arquitectura nnU-Net detecta y segmenta el tumor de forma automática, precisa y fiable, eliminando la variabilidad de la segmentación manual. Además, la solución minimiza los vóxeles falsos positivos que pertenecen a órganos o estructuras adyacentes, mejorando la precisión en el desarrollo de modelos radiómicos al no incluir estructuras normales (32). La segmentación automática minimiza el efecto de la variabilidad de la segmentación manual en la robustez de las características radiómicas extraídas (37), evitando el trabajo tedioso de la segmentación manual que se reduce a un ajuste final por el radiólogo, lo que reduce el tiempo requerido en un 93% y proporciona resultados reproducibles. Tan solo cabe mencionar que los cambios tumorales inducidos por la quimioterapia disminuyen discretamente la rentabilidad de la segmentación tumoral, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. La reducción del volumen tumoral con una peor delimitación de sus bordes después del tratamiento influye discretamente en el rendimiento de la segmentación automática, aunque el algoritmo automático es robusto y repetible incluso en este entorno.

El análisis de la reproducibilidad radiómica por el procesado para preparar la imagen o las variaciones discretas en las máscaras de segmentación demuestran que la eliminación de inhomogeneidades de señal tiene un impacto pequeño en las características radiómicas, aunque el remuestreo y la normalización alteran los resultados radiómicos presentando diferencias estadísticamente significativas. La normalización tiene un gran impacto en las características radiómicas de primer y segundo orden (33). Estos resultados confirman que la extracción de características radiómicas debe realizarse tras una normalización estandarizada de la señal de la imagen. La estabilidad de las características radiómicas de forma con pequeñas variaciones en la forma del tumor y la aplicación de diferentes filtros espaciales son pequeñas.

Las variables radiómicas han demostrado ser características relevantes para la predicción de la supervivencia global. Un estudio previo sobre radiómica en tumores neuroblásticos permitió diferenciar el neuroblastoma del ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma en niños. Los resultados indicaron que las características de radiómica, combinadas con la edad del paciente en el diagnóstico inicial, proporcionan un método cuantitativo para distinguir estos tipos de tumores

(38). Otros estudios han permitido el desarrollo de modelos de aprendizaje profundo basados en radiómica en imágenes de RM potenciadas en T2w para predecir la supervivencia global en pacientes oncológicos (39,40).

Las diez variables incorporadas al modelo de supervivencia presentaron una relación positiva en el modelo de supervivencia, de modo que una mayor longitud del eje más corto del tumor, una mayor asimetría en la distribución de los vóxeles, una mayor superficie tumoral, un aumento del valor máximo del diámetro tumoral en 2D, una mayor longitud del eje menor del tumor, una textura más heterogénea o un mayor volumen tumoral demostraron asociar un mayor riesgo de evento para el paciente, aumentando el riesgo de muerte al aumentar estos parámetros. Estas variables presentaron grados de reproducibilidad y estabilidad altos en los análisis realizados previamente. Por tanto, las diez variables de radiómica expuestas podrían considerarse como variables candidatas a biomarcadores de imagen para la predicción de supervivencia global en pacientes pediátricos con tumores neuroblásticos. La variable que mostró una mayor estabilidad en los análisis realizados previamente para evaluar la estabilidad y reproducibilidad de la radiómica fue GLRLM Run length non uniformity (no uniformidad de la longitud de ejecución). Esta heterogeneidad en la textura de la imagen se erige como un buen biomarcador no invasivo para la predicción de supervivencia global en pacientes con neuroblastoma.

Esta publicación tiene diferentes limitaciones que deben considerarse. El proyecto PRIMAGE se llevó a cabo en un conjunto de datos heterogéneo con parámetros de adquisición de las imágenes variables, equipos distintos, y en momentos temporales y ubicaciones diversas. Los modelos generados han solventado estas limitaciones inherentes a un estudio con datos del mundo real, lo que refleja la capacidad de sus resultados de transferirse a la práctica clínica para la tipificación fenotípica tumoral mediante radiómica. Además, el análisis solo incluyó imágenes potenciadas en T2, por lo que trabajos futuros podrían explorar el impacto de los análisis realizados en otras secuencias de RM, así como en otras pruebas de imagen como la TC o la SPECT.

Como conclusiones finales del proyecto PRIMAGE, el análisis de las imágenes de RM con algoritmos avanzados de procesamiento permite extraer características y descriptores de imagen cuantitativos con los que establecer predicciones sobre la agresividad biológica, entendida como supervivencia global, de los tumores de estirpe neuroblástica en pacientes de edad pediátrica. La precisión de la detección y segmentación automática de estos tumores neuroblásticos con la arquitectura de aprendizaje profundo nnU-Net supone una gran ventaja al reducir los tiempos para localizar y segmentar los tumores neuroblásticos con un gran porcentaje de éxito. Para garantizar la extracción reproducible de las características radiómicas debe estandarizarse el procesamiento de la imagen.

La normalización de la imagen es el factor más influyente en la estabilidad de las características radiómicas. Las variables de radiómica son biomarcadores de imagen para la predicción de supervivencia en estos tumores.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos: Parte de este trabajo está basado en la Tesis Doctoral de Diana Veiga-Canuto y en el Proyecto PRIMAGE (PREdictive In-silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diaGnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers), Grant Agreement 826494, Horizon 2020 SC1-DTH-2018-2020.

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

- Bhatnagar SN. An audit of malignant solid tumors in infants and neonates. *J Neonatal Surg.* 2012; 1(1): 5.
- Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. From the archives of the AFIP: Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2002; 22(4): 911-934.
- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology.* 2011; 261(1): 243-257.
- Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(1): 225-256.
- De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: Treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1): 183-190.
- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Neuroblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2024 Feb 13. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65747/>.
- Cohn SL, Pearson ADJ, London WB et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol.* 2009; 27(2): 289-297.
- Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, De Bernardi B, Michon J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma: a report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(9): 1536-1542.
- Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Primer.* 2016; 2: 16078.
- Morgenstern DA, Pötschger U, Moreno L et al. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: a report from the HR-NBL-1/SIO-PEN study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(11): e27363.
- Ghosh A, Yekeler E, Teixeira SR, Dalal D, States L. Role of MRI radiomics for the prediction of MYCN amplification in neuroblastomas. *Eur Radiol.* 2023; 33(10): 6726-6735.
- Martí-Bonmatí L, Alberich-Bayarri Á, Ladensstein R et al. PRIMAGE project: predictive in silico multiscale analytics to support childhood cancer personalised evaluation empowered by imaging biomarkers. *Eur Radiol Exp.* 2020; 4(1): 22.
- Cozzi D, Bicci E, Cavigli E et al. Radiomics in pulmonary neuroendocrine tumours (NETs). *Radiol Med (Torino).* 2022; 127(6): 609-615.
- Carbonell G, Kennedy P, Bane O et al. Precision of MRI radiomics features in the liver and hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2022; 32(3): 2030-2040.
- Tomaszewski MR, Gillies RJ. The biological meaning of radiomic features. *radiology.* 2021; 298(3): 505-516.
- Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017; 4(12): 749-762.
- Van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging-“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging.* 2020; 11(1): 91.
- Sun M, Baiyasi A, Liu X et al. Robustness and reproducibility of radiomics in T2 weighted images from magnetic resonance image guided linear accelerator in a phantom study. *Phys Med.* 2022; 96: 130-139.
- Joskowicz L, Cohen D, Caplan N, Sosna J. Inter-observer variability of manual contour delineation of structures in CT. *Eur Radiol.* 2019; 29(3): 1391-1399.
- Bø HK, Solheim O, Jakola AS, Kvistad KA, Reinertsen I, Berntsen EM. Intra-rater variability in low-grade glioma segmentation. *J Neurooncol.* 2017; 131(2): 393-402.
- Feng F, Ashton-Miller JA, DeLancey JOL, Luo J. Convolutional neural network-based pelvic floor structure segmentation using magnetic resonance imaging in pelvic organ prolapse. *Med Phys.* 2020; 47(9): 4281-4293.
- Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. En: Navab N, Hornegger J, Wells WM, Frangi AF, eds. *Medical image computing and computer-assisted intervention – MICCAI 2015.* Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 234-241.
- Veiga-Canuto D, Cerdá Alberich L, Fernández-Patón M et al. Imaging biomarkers and

- radiomics in pediatric oncology: a view from the PRIMAGE (PRedictive In silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diagnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers) project. *Pediatr Radiol.* 2023; 54(4): 562-570.
24. Ebner H, Hayn D, Falgenhauer M et al. Piloting the European Unified Patient Identity Management (EUPID): Concept to facilitate secondary use of neuroblastoma data from clinical trials and biobanking. *Stud Health Technol Inf.* 2016; 223: 31-38.
 25. QUIBIM Precision. <https://cordis.europa.eu/project/id/778064>.
 26. Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods.* 2021; 18(2): 203-211.
 27. Veiga-Canuto D, Cerdà-Alberich L, Sangüesa Nebot C et al. Comparative multicentric evaluation of inter-observer variability in manual and automatic segmentation of neuroblastic tumors in magnetic resonance images. *Cancers.* 2022; 14(15): 3648.
 28. Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology.* 1945; 26: 297-302.
 29. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index1. *Acad Radiol.* 2004; 11(2): 178-189.
 30. Van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res.* 2017; 77(21): e104-107.
 31. Lundberg SM, Lee SI. A Unified approach to interpreting model predictions. In: Guyon I, Luxburg UV, Bengio S et al. (Eds.) *Advances in neural information processing systems 30*. Red Hook, NY: Curran Associates; 2017. p.4765-4774.
 32. Veiga-Canuto D, Cerdà-Alberich L, Jiménez-Pastor A et al. Independent validation of a deep learning nnu-Net tool for neuroblastoma detection and segmentation in MR images. *Cancers.* 2023; 15(5): 1622.
 33. Veiga-Canuto D, Fernández-Patón M, Alberich LC et al. Reproducibility analysis of radiomic features from t2-weighted MRI after processing and segmentation alternations in neuroblastoma tumors. *Radiol Artif Intell.* 2024; 6(4): e230208.
 34. Meyer CR, Johnson TD, McLennan G et al. Evaluation of lung MDCT nodule annotation across radiologists and methods. *Acad Radiol.* 2006; 13(10): 1254-1265.
 35. Montagne S, Hamzaoui D, Allera A et al. Challenge of prostate MRI segmentation on T2-weighted images: Inter-observer variability and impact of prostate morphology. *Insights Imaging.* 2021; 12(1): 71.
 36. Alves N, Schuurmans M, Litjens G, Bosma JS, Hermans J, Huisman H. Fully automatic deep learning framework for pancreatic ductal adenocarcinoma detection on computed tomography. *Cancers.* 2022; 14(2): 376.
 37. Granzier RWY, Verbakel NMH, Ibrahim A et al. MRI-based radiomics in breast cancer: Feature robustness with respect to inter-observer segmentation variability. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 14163.
 38. Wang H, Chen X, Yu W et al. Whole-tumor radiomics analysis of T2-weighted imaging in differentiating neuroblastoma from ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma in children: an exploratory study. *Abdom Radiol.* 2023; 48(4): 1372-1382.
 39. Zhou Z. Artificial intelligence on MRI for molecular subtyping of diffuse gliomas: Feature comparison, visualization, and correlation between radiomics and deep learning. *Eur Radiol.* 2022; 32(2): 745-746.
 40. Li G, Li L, Li Y et al. An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas. *Brain.* 2022;145(3): 1151-1161.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L, Veiga-Canuto D, Cerdá Alberich L. Modelo predictivo de la agresividad biológica de tumores de estirpe neuroblástica en edad pediátrica incorporando la radiómica. *An RANM.* 2024;141(03): 209-220. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev02

REVISIÓN

ORTOGERIATRÍA, PERSPECTIVA DESDE LA GERIATRÍA

ORTHOGERIATRICS, A PERSPECTIVE FROM GERIATRICS

José Manuel Ribera Casado^{1,2}.

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Gerontología y Geriatria.
2. Catedrático Emérito de Geriatria (UCM).

Palabras clave:

Ortogeriatría;
Fractura de cadera;
Paciente anciano;
Asistencia geriátrica.

Keywords:

Orthogeriatric;
Hip fracture;
Elderly patient;
Geriatric's attendance.

Resumen

El objetivo del artículo es difundir información sobre lo que la ortogeriatría representa a día de hoy, sobre todo en el campo de las fracturas de cadera. Se aporta información sobre la evolución histórica de esta forma de trabajo, poniendo el énfasis en nuestro país. Se informa y comentan sus avances más importantes en cuanto a resultados publicados y puesta en marcha de protocolos y registros. Finalmente se hace un recorrido sobre los artículos más recientes orientados hacia puntos más específicos. Se concluye que nos encontramos ante un problema de alta incidencia y prevalencia en las personas muy mayores, que deteriora de manera brusca y severa el estado funcional y para el que esta forma de trabajo ha permitido mejorar todos los parámetros clínicos y administrativos analizados.

Abstract

The aim of this paper is to offer information about the state of the art around the orthogeriatric units' way of work, with the focus firstly oriented on hip fracture. We present a short historical review with special reference to the Spanish situation, including expansion, guides, protocols and registers. The review includes a selection of recent publications with information about the most important global results on the subject, as well as several papers analyzing some specific and singular points. Taking into account all the above, we can conclude that it is a very relevant geriatric problem, with high levels of incidence and prevalence, and with a strong impact on the functional state of the patient. Results show that Orthogeriatric Units are an excellent option in order to functional improvement and quality of life in these sort of patients.

El diccionario panhispánico de términos médicos define la Ortogeriatría como “la rama de la geriatría que se ocupa de los procesos que ocurren en las personas mayores y que requieren tratamientos ortopédicos o traumatológicos”. De hecho hablar de ortogeriatría es hacerlo de una forma de trabajo interdisciplinar donde, a geriatras y ortopedistas (traumatólogos) como componentes esenciales del equipo, se suman, en colaboración estrecha, expertos procedentes de otros ámbitos: enfermeros, rehabilitadores, anestesiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales, a veces psicólogos, farmacéuticos, médicos de otras especialidades y, para determinados aspectos, hasta familiares y cuidadores. La ortogeriatría brinda la posibilidad de confrontar aspectos complementarios entre especialistas y tomar decisiones consensuadas en torno a un proceso tan común y complejo en la persona mayor como las fracturas, especialmente las de cadera.

Mi objetivo es dar a conocer el tema, exponer lo que ha sido y es esta forma de colaboración en nuestro

país. Resumir su evolución histórica y el papel del geriatra en este proceso. También las ventajas de su implantación en el sistema sanitario. Lo haré desde la perspectiva de la geriatría, asumiendo que caben visiones complementarias, sobre todo las que puede ofrecer el traumatólogo.

Para enmarcar la magnitud del tema valen algunos datos globales del Ministerio de Sanidad, recogidos por el equipo de geriatría del Hospital Gregorio Marañón de Madrid (1). Entre 2001 y 2018 se registraron en España 756.308 casos de fractura de cadera con una edad media inicial de 82,5 años que creció hasta los 84,7 en 2018. Alrededor del 75% eran mujeres. La estancia media inicial de 15 días se redujo en 4,5 días. La mortalidad hospitalaria se mantuvo en torno al 6%. A sus elevadas incidencia y prevalencia hay que añadir las consecuencias en términos de mortalidad, morbilidad derivada directa e indirectamente de la fractura, y deterioro funcional vinculado, con la consecuente repercusión en la calidad de vida. También su impronta económica para el sistema de salud.

Autor para la correspondencia

José Manuel Ribera Casado
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jribrea.hcsc@salud.madrid.org

Adelanto que esta forma de trabajo en equipo redundará en beneficios contrastados en múltiples campos. Con respecto al paciente reduce su mortalidad y morbilidad perioperatoria, mejora la recuperación funcional y la calidad de vida a largo plazo. Para el sistema sanitario reduce costos y tiempos hospitalarios y mejora la coordinación entre los profesionales. Un trabajo en equipo donde todos ceden y hacen propias experiencias y capacidades ajenas, asumiendo así un principio esencial de la medicina geriátrica. Contribuye a superar egos, a permeabilizar criterios y a lo que llamamos "humanización de la medicina".

RESUMEN HISTÓRICO

La ortogeriatría, como tantas ideas en la medicina geriátrica, nació en el Reino Unido a principios de la segunda mitad del siglo XX. Lionel Cosin (1910-1993) fue su iniciador y principal instigador. Fue, también, padre de otras iniciativas en el marco de la geriatría, exportadas después a diferentes especialidades. Entre ellas destaco, por su proximidad al tema, la conveniencia de una movilización precoz post-cirugía ("*bed is bad*"), también la multidisciplinariedad como forma de trabajo y la creación de los hospitales de día geriátricos. Los resultados mostraron pronto las grandes ventajas de estos procedimientos y rápidamente fueron incorporados en otros países. Las primeras experiencias, de los años sesenta, resultaron de la colaboración entre R Irving (Geriatra, 1920-2002) y M Devas (Cirujano, 1920-1999) en Hasting/Stoke-on-Trent (2).

En España el recorrido se inició en forma de colaboración directa, informal, al final de los ochenta. La primera publicación, en 1994, procedía del Hospital Clínico madrileño (3). Comparaba datos del primer año de trabajo conjunto con los correspondientes al año previo a su implantación. Mostraba diferencias con alto grado de significación en cuanto a descenso de mortalidad hospitalaria (9,3% vs 4,9%) y tiempo de estancia preoperatoria (15,4 días vs 10,0).

Durante los años noventa creció progresivamente esta forma de colaboración, sirviendo, con frecuencia, para la entrada de la geriatría en los hospitales demandada por el servicio de traumatología correspondiente. A los buenos resultados generalizados ha contribuido la colaboración directa y positiva con unidades funcionales geriátricas próximas que facilitaban y complementaban el trabajo, con programas basados en planificar al alta un seguimiento coordinado del paciente en hospitales de apoyo, centros sociosanitarios, residencias, unidades de rehabilitación, programas de atención a domicilio, centros de día... Todo potenciado en su caso por unidades hospitalarias conceptualmente próximas, como las de osteoporosis, patología ósea o, sobre todo, de caídas, allá donde estas unidades existían.

En este siglo el fenómeno crece, se generaliza y consolida. Lo que empezó como colaboración espontánea, basada en la buena disposición de los actores, va estructurándose hasta convertirse en unidades funcionales relativamente autónomas con normas de actuación específicas. También crece el número de tesis doctorales y proyectos de investigación. Durante los últimos años se añade el diseño y apertura de "registros" (4-6), lo que presenta un salto cualitativo en cuanto a posibilidades de mejora.

El Registro Nacional de Fractura de Cadera (RNFC) se crea en nuestro país en 2017 (4). Recoge de forma observacional y descriptiva las características epidemiológicas, clínicas y de atención al ingreso, durante la estancia y al mes del alta. Incorpora a todos a los pacientes ingresados con más 74 años. En un primer momento fueron 48 los hospitales comprometidos dentro del Sistema Nacional de Salud. En 2024 ya superan el centenar.

Un estudio de 2023, con datos de 105 hospitales, recoge información sobre 52215 pacientes, atendidos entre marzo de 2017 y junio de 2022. La edad media era de 86 años y el 75.3% fueron mujeres. En 76.8% habían acudido desde su domicilio (urgencias). El tiempo medio precirugía era de 62 horas y la estancia hospitalaria total de 10 días. Fallecieron el 4,8% y un 68 % eran capaces de incorporarse en las primeras 24 horas tras la intervención. Todos ellos son datos muy expresivos (7).

En paralelo van apareciendo protocolos reglados y guías de actuación acordes con las posibilidades de cada lugar (8-12) (Fig 1). Algunas especialmente extensas e informativas (13). Habitualmente se trata de recomendaciones flexibles que pueden adaptarse a situaciones nuevas como ocurrió durante la pandemia de Covid-19 (14). Se multiplican las publicaciones y experiencias que demuestran las ventajas directas de estos programas. También indirectas: posibilidad de afrontar aspectos relacionados con sus factores de riesgo, con los sistemas de prevención primaria y secundaria, y de sus eventuales complicaciones, relacionadas o no con la cirugía. Se logra controlar mejor síntomas derivados muy frecuentes, como el dolor, la anemia o el delirium. Se facilita la implantación de programas docentes o de investigación. También mejorar la educación sanitaria de la ciudadanía

Las publicaciones, en número creciente y de forma cada vez más amplia en cuanto a la información que proporcionan, valoran aspectos como mortalidad, morbilidad o influencia del sexo y edad. También puntos específicos como la situación funcional previa y las medidas adoptadas al respecto, el pronóstico a corto y largo plazo, el grado de recuperación, o el papel de la comorbilidad, con análisis puntuales para determinadas alteraciones asociadas como la demencia o algunas enfermedades crónicas. Se multiplican en una dinámica imparable jornadas, simposios, cursos, sesiones en congresos y todo tipo de actividades docentes.

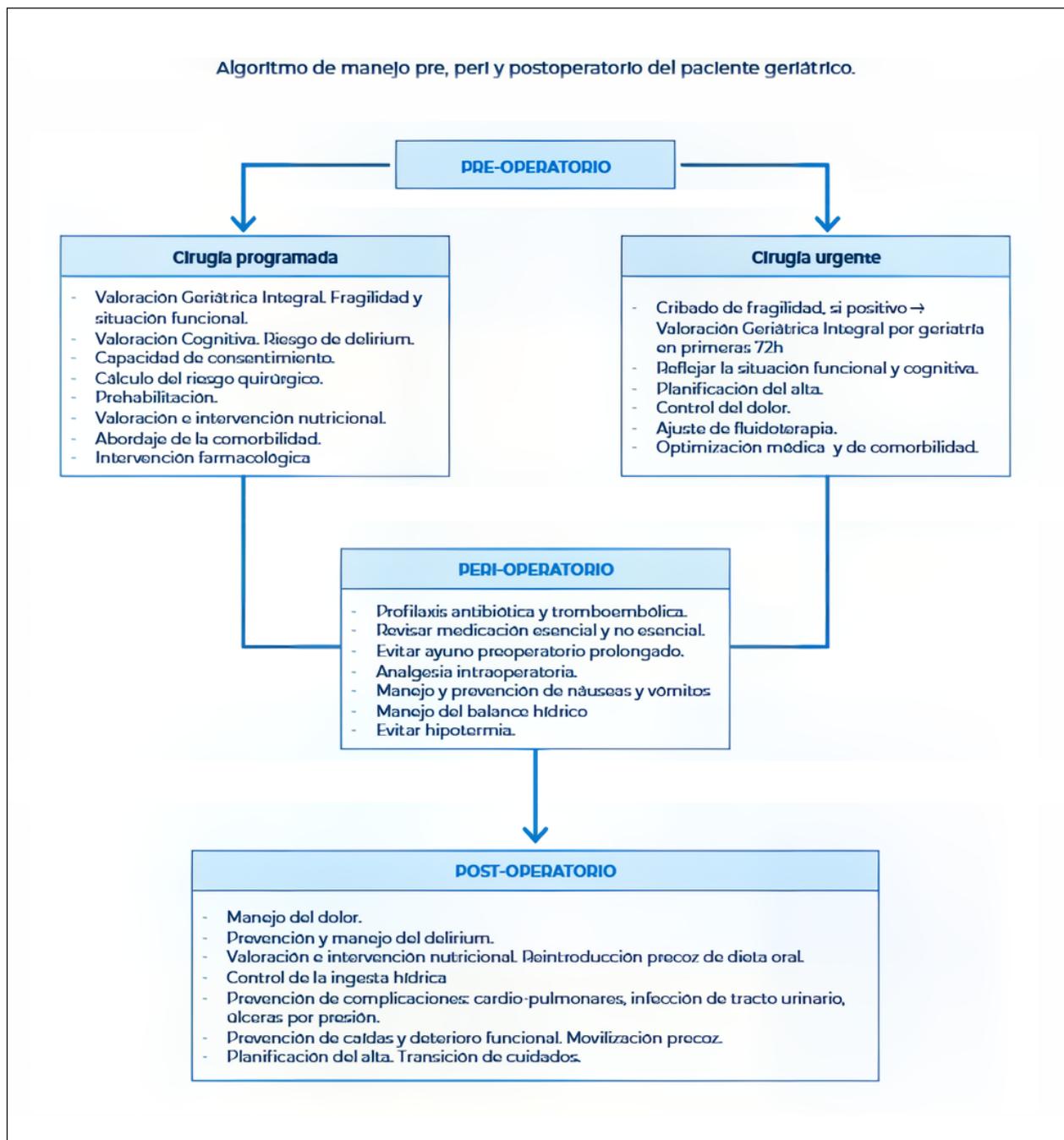


Figura 1. Modelo de protocolo de actuación ortogeriatrica ante una fractura de cadera (SEGG).

Otros aspectos estudiados son de carácter administrativo como los tiempos de estancias o los costes.

Inicialmente, las colaboraciones en los años sesenta (Modelo Hasting) incorporaban la geriatría en la fase de rehabilitación, producida ya la cirugía y la recuperación inmediata. En los ochenta se estableció el “modelo interconsultas”, donde el traumatólogo recurría al geriatra cuando lo estimaba oportuno. En el llamado “modelo conjunto”, desde los noventa, se trabaja de forma coordinada desde el inicio en unidades de ortoge-

riatría adaptadas a las circunstancias del centro, a las del paciente y a la intensidad de la colaboración (15-17). Se teoriza sobre los mejores modelos colaborativos y se sientan programas con mayor o menor peso geriátrico, acordes con las circunstancias locales (4,18-22).

En la tabla 1 se muestran los últimos datos globales disponibles de nuestro país, procedentes de la memoria del RNFC correspondiente a 2022. Incluye a 9553 pacientes atendidos en 61 hospitales de 16 CCAA (todas, menos La Rioja) (23).

Tabla 1. RNFC: Datos más recientes: (2022)

(9553 pacientes. 61 hospitales, 16 CCAA)	
Edad: 86,9 años. Mujeres:	76 %
Demora quirúrgica media:	65.6 horas
Intervenidos en las primeras 48 horas:	47,6 %
Necesidad de reintervención en menos de 30 días:	2,1 %
Se levantan el primer día:	75 %
Estancia media:	10,3 días
Úlceras de presión en el hospital:	5,6 %.
Caminaban solos con anterioridad:	80,1 %
Tratamiento antiosteoporótico al alta:	52 %
Alta al domicilio:	77,3 %.
<u>Al cabo de 30 días</u>	
Caminan solos:	60,5 %
Permanecen en domicilio:	53,2 %
En Unidad de recuperación funcional:	8,3 %
Institucionalizados (Residencia,...):	33.8%

¿QUÉ APORTA LA GERIATRÍA?

Los beneficios de esta colaboración se constataron desde el inicio. Van desde optimizar la mera información hasta la protocolización del proceso quirúrgico o del manejo de sus complicaciones. Las evidencias positivas crecen sin interrupción. Destaco tres factores genéricos que, pienso, constituyen la fuente primaria para entender estas mejoras. Son el nivel de disponibilidad por parte del profesional, la rapidez en la intervención y un plus no discutible en lo que cabe denominar competencia en la materia. Son determinantes poco valorados en la literatura, dado que su carácter conceptual dificulta cuantificarlos de manera precisa.

Los traumatólogos son grandes profesionales, muy competentes en los aspectos técnicos de

su especialidad. Sin embargo, las cuestiones relacionadas con la patología asociada del paciente mayor les resultan a menudo de difícil identificación y manejo. Tradicionalmente –en España hasta los años noventa– ante un paciente complejo de edad avanzada, con fractura de cadera, el traumatólogo solicitaba eventualmente la colaboración del especialista clínico, generalmente el internista, a veces otros (cardiólogo, endocrino,...). La respuesta podía demorarse y resultaba laboriosa para el profesional consultado dadas las características del paciente. Excepcionalmente, se pedían nuevos apoyos puntuales si surgían complicaciones postoperatorias. El alta suponía el fin del proceso y el paciente pasaba a otro nivel asistencial.

Lo original –y más positivo– del nuevo sistema es, ante todo, que supone una respuesta inmediata, con una atención muy orientada por tratarse del

paciente habitual para el geriatra. Incorpora como ventaja poco cuestionable la profesionalización, en la medida en la que este especialista dispone de un buen conocimiento de los cambios inducidos por el proceso de envejecer y de su manejo, incluidos los aspectos farmacológicos. Esta colaboración supone –de oficio- una continuidad en la atención, mantenida ante la eventual comorbilidad pre y postoperatoria. Además incorpora una planificación conjunta del alta y programa el seguimiento a corto y largo plazo. Son ventajas contrastadas con independencia del modelo de colaboración utilizado.

Las aportaciones del geriatra se concretan en múltiples puntos, todos con peso propio en el pronóstico. Neira y Martínez han sistematizado las principales (Tabla 2) (24). Realizar una valoración geriátrica integral y tomar las decisiones en función de sus resultados constituye el eje central del programa y, probablemente, lo más novedoso con respecto a la época anterior (25-28). Más allá de reducir la mortalidad el objetivo principal pretende una recuperación funcional que se aproxime al máximo a la situación previa a la fractura. Nuestra colaboración trauma-geriatría en el Clínico de

Madrid, que venía funcionando hacía 20 años, se oficializó como ortogeriatría en 2010 con unos resultados positivos que se constataron en un muy poco tiempo (tabla 3) (29). Algo similar ha venido ocurriendo en muchos hospitales españoles.

Los registros surgidos tras la puesta en marcha del Registro Nacional de Fractura de Cadera (1,7) son, además de una fuente de información, un estímulo motivador y un instrumento imprescindible para la investigación (30). También, como se ha señalado, para actualizar objetivos, encontrar soluciones a los problemas que van surgiendo y mostrar las mejoras evidentes a la hora de afrontarlos y de obtener respuestas cada vez más positivas. Otro trabajo ilustrativo, basado en ese registro, informa sobre las fracturas atendidas en ocho hospitales madrileños en 2015 y 2016. Son 3995 pacientes (76 % mujeres) con edad media de 85,3 años. El 35,9 % de las intervenciones lo fueron en las primeras 48 horas. La estancia hospitalaria media fue de 11,2 días y la mortalidad hospitalaria de 5,3 % (31). Otro de los objetivos planteados por el RNFC ha sido el de mejorar la calidad de las unidades de ortogeriatría. Para ello se han establecido unos parámetros indicativos que pueden encontrarse en la tabla 4.

Tabla 2. Aportaciones del geriatra a las unidades de ortogeriatría

Valoración geriátrica integral como base para la toma de decisiones
Detección de la fragilidad
Búsqueda de síndromes geriátricos y prevención de sus complicaciones (desnutrición, delirium, caídas, incontinencia, trastornos afectivos, sarcopenia...)
Optimización clínica antes de la cirugía
Reajuste farmacológico (durante la hospitalización y al alta)
Detección y manejo de las complicaciones perioperatorias
Planificación de la rehabilitación,
Conocimiento de y contacto con centros de apoyo (centros de día, residencias, atención a domicilio, unidades de caídas, ...)
Planificación precoz del alta, de los cuidados inmediatos y del seguimiento a largo plazo
Coordinación del trabajo en equipo, con especial atención al paciente frágil.
Además
Favorece la docencia e investigación
Reduce las estancias y los costos

Modificado de Neira y Martínez (24).

Tabla 3. Evolución de indicadores básicos entre 2012 y 2018 en el HCSC.

Indicadores asistenciales	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nº fracturas de cadera primarias	372	385	370	369	366	372
Edad media (años)	85,0	84,6	85,1	85,5	85,4	84,9
Estancia media preparatoria (días)	5,2	5,1	4,5	4	3,6	2,8
% Pacientes intervenidos < 48 horas	SD	SD	SD	20,1	30,5	45,5
Estancia media global	13	13,8	11,5	12,8	12,6	10,5
Mortalidad intrahospitalaria	6,6%	5,8%	5,2%	4,8%	5,3%	4,9%
% Ingresos en camas ortogeriatría	SD	SD	57,3%	60%	53,4%	95,5%
% Traslados a unidad de recuperación funcional	50,4%	46,4%	52,4%	52,3%	51,1%	45,5%

Reproducida, con permiso, de Marco et al (29)

Tabla 4. Indicadores propuestos por el RNFC para evaluar la calidad de las Unidades de OrtoGeriatría (23)

Pacientes intervenidos en las primeras 48 horas	>63 %
Capacidad para incorporarse el primer día tras la cirugía	>86 %
Indicación de medidas antiosteoporóticas en el alta	>60 %
Inclusión del calcio en el tratamiento al alta	>77 %
Inclusión de la Vitamina D en el tratamiento al alta	>92 %
Pacientes con úlcera de presión al alta	<20 %
Movilidad autónoma a los 30 días de la cirugía	>30 %

Finalizaré este apartado destacando el papel positivo jugado por las unidades de caídas en los aspectos relacionados con la evolución posterior del paciente, especialmente en lo concerniente a nivel epidemiológico en lo que toca a la prevención primaria de la fractura y en cuanto a las posibilidades que ofrece al paciente individual en la prevención secundaria de las mismas (32-33).

SITUACIÓN ACTUAL

Confirmadas las ventajas de la ortogeriatría en aspectos básicos –mortalidad, complicaciones, situación funcional,- su necesidad admite hoy poca discusión y no tiene vuelta atrás. Las novedades llegan por caminos complementarios. Constatan el aumento de centros que disponen de estas unidades. También el reconocimiento de sus ventajas por los sistemas públicos de salud expresado en la aparición de guías oficiales, recomendaciones, protocolos y registros. Las publicaciones van más allá de los estudios comparativos pre y postortogeriatría, aunque estos se mantengan, referidos, sobre todo, a lugares de incorporación más reciente. Lo habitual es ahondar sobre puntos monográficos concretos que permitan conocer y mejorar cuestiones muy puntuales. El abanico geográfico y temático se ha abierto de manera espectacular. Ateniéndome sólo a la literatura reciente, señalaré algunos ejemplos.

Entre las revisiones de carácter general una muy amplia destaca la reducción de la mortalidad con una mejor recuperación funcional postquirúrgica (34). Otro trabajo corporativo canadiense sobre el seguimiento en pacientes operados de fractura de cadera confirma las ventajas de la atención prestada desde la ortogeriatría (35).

Un estudio del Reino Unido valora aspectos administrativos. Compara datos de 2009-14 cuando la fractura de cadera era atendida exclusivamente en traumatología con los de 2015-19 instaurada ya la ortogeriatría. Son 2798 pacientes con edad media de 80.5 años los hombres y 83,2 las mujeres. Las estancias hospitalarias se redujeron de 17,5 a 10,4 días ($p < 0.001$) tanto si el destino al alta era su domicilio como si lo hacía a unidades de rehabilitación o a residencias. Los costos bajaron 2.7 millones de libras/año por cada mil pacientes (36).

El registro Australia-Nueva Zelanda compara pacientes hospitalizados en unidades de ortogeriatría en 2011 con los de 2017. El objetivo era comprobar cómo mejoran los resultados a medida que crece la experiencia. Como resultado se aprecian menos complicaciones y menor tiempo de rehabilitación necesario para una buena recuperación funcional (37). El mismo registro ofrece datos de 24 hospitales (cerca de 27.000 pacientes), atendidos entre 2016 y

2020. Confirma la mejora en la mayoría de las variantes clínicas estudiadas (38). Son mejoras constatadas también en un estudio prospectivo alemán sobre 101 pacientes con artrosis de cadera atendidos en una unidad de ortogeriatría que requirieron artroplastia total de cadera. Su situación funcional fue valorada antes de la cirugía, a las 4-6 semanas y a los tres meses a través del “WOMAC score” (*Western Ontario and Macmaster University Arthritis Index Short-Forme*. 2022). Todos los parámetros analizados mostraron mejorías postoperatorias muy significativas ($p < 0.001$) (39).

En relación con los retrasos en la cirugía y con la presencia de tasas más altas de morbimortalidad se observa que las causas parecen estar más vinculados a motivos médicos que a causas quirúrgicas (16). Otro aspecto poco estudiado es el grado de adherencia tras el alta a los tratamientos prescritos. En nuestro hospital entre 2014 y 2017 al cabo de seis meses éste había aumentado desde un 23 % inicial hasta un 66% tres años después (27).

En Portugal la ortogeriatría ha entrado tarde, pero van apareciendo publicaciones destacando sus ventajas (40) y aportando datos del primero de sus centros abierto a esta colaboración (41). Algo parecido ocurre en Cagliari, otro centro de incorporación tardía. Los resultados preliminares de un estudio prospectivo valoran readmisiones y fallecidos en mayores de 65 años ingresados por fractura de fémur (edad 83,7) (42).

Algunas revisiones ponen el énfasis en las fracturas por fragilidad. Las ventajas de la atención ortogeriatrica en estos casos las evidencia un trabajo con 555 pacientes (edad: 83,8 a) y fracturas por fragilidad en diferentes localizaciones óseas durante el periodo 2019-2021 (43).

Los beneficios alcanzan a poblaciones muy ancianas. Una aportación china divide a 233 nonagenarios en dos grupos aleatorios, modelo tradicional sin geriatra vs modelo ortogeriatrico. Este último muestra menor mortalidad al mes y menor tiempo prequirúrgico. También mejor recuperación funcional medida por el tiempo necesario para recuperar la marcha. Los costos fueron equivalentes (44). Desde España se aportan datos igualmente positivos en edades extremas. Se estudia a 69 centenarios (100-108 a.) con elevada comorbilidad, mala situación funcional y empeoramiento dramático de la situación tras una fractura aguda. Hubo un 13,8 % de muertes hospitalarias (45). El mismo grupo analiza a 1177 nonagenarios, comparándolos con pacientes más jóvenes. Observa mayor prevalencia de demencia y de insuficiencia cardiaca, mayor número de complicaciones perioperatorias y estancias más prolongadas. Las medidas principales para reducir la mortalidad a los 30 días fueron prevenir infecciones respira-

torias, utilizar anestesia raquídea y vigilar estrechamente el metabolismo hidroelectrolítico (46).

Un estudio prospectivo muy ambicioso de la Universidad de Lovaina sobre la fractura osteoporótica pretende confirmar el valor de incorporar la geriatría al equipo quirúrgico. Medirán las complicaciones hospitalarias, los cambios en la situación funcional, el grado de recuperación para las actividades instrumentales, la movilidad y el estado nutricional. También el deterioro cognitivo, la calidad de vida, la vuelta al domicilio, las readmisiones, la incidencia de nuevas caídas y la mortalidad. Incorpora igualmente un análisis de la relación coste/beneficio (47). El mismo grupo ha constatado una aceptación muy elevada del cambio de sistema hacia modelos más intensos de colaboración ortogerátrica entre los profesionales implicados (48).

Hay publicaciones focalizadas en aspectos muy específicos. En el Reino Unido un estudio de seguimiento valoraba las infecciones, la mortalidad intrahospitalaria y la comorbilidad, comparando sus hallazgos con datos previos del propio centro. La conclusión más positiva es que la colaboración ortogerátrica redujo la tasa de infecciones en los pacientes con deterioro cognitivo y, también, la mortalidad global asociada a cualquier tipo de infección (49).

Otro trabajo analiza de forma prospectiva dos modelos de funcionamiento ortogerátrico con un total de 516 pacientes (edad: 84 años). La principal conclusión es que los mejores resultados se obtienen cuando la ortogerátrica funciona como unidad integrada y autónoma, mientras son menos positivos cuando la colaboración se reduce a una llamada al geriatra como consultor (50).

La influencia de la edad en la recuperación funcional ha sido estudiada en el Hospital Gregorio Marañón (Madrid). Comprueban que el tiempo transcurrido entre la cirugía y la capacidad para deambular aumenta de manera significativa en paralelo con la edad del paciente (51).

Un problema frecuente lo plantea el deterioro cognitivo severo. En España existen estudios al respecto desde hace años (52-53). La evidencia muestra que cuando se fracturan la cadera estos pacientes el tiempo dedicado a rehabilitarlos es más breve y menos intenso. Desde la ortogerátrica han surgido propuestas recogiendo experiencias y apuntando medidas que pudieran mejorar estas deficiencias (54). Una aportación importante procede del grupo de trabajo del RNFC. Durante el periodo 2017-2019 se habían incorporado al registro 21.254 pacientes procedentes de 76 hospitales. En 17.242 se pudo valorar su situación mental a través del SPMSQ (*Short Portable Mental*

Status Questionnaire). El 52.6% tenían un "score" superior a dos (peor estado cognitivo). Este grupo se caracterizaba por ser de mayor edad (87,7 vs 85,3 años), tener peor movilidad y mayor tendencia a vivir en residencias. Sus posibilidades de ser intervenidos eran menores y la mortalidad mayor. La rehabilitación precoz era más pobre, recibían menos tratamientos antiosteoporóticos y regresaban menos a su domicilio. En todos estos parámetros las diferencias alcanzaron una significación importante ($p < 0.001$) (55).

Una iniciativa interesante ha sido la aparición, como complemento de las unidades ortogerátricas de los FLS (*Fracture Liaison Services*) que buscan la prevención secundaria de las fracturas osteoporóticas, un problema frecuente, no resuelto y con enormes costos económicos y en términos de salud (56). Su referencia son las directrices establecidas por el "marco asistencial de excelencia BPF" (*Best Practice Framework*) de la Fundación Internacional de Osteoporosis, incorporado en España por la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y de Metabolismo Mineral). Por razones de espacio no detallo este programa que puede buscarse en otro lugar (57).

A MODO DE CONCLUSIONES

1. Nos encontramos ante un problema de alta incidencia y prevalencia cuyas características más comunes son a) la edad avanzada de los pacientes (media entre 80 y 87 años), b) ser mujeres más del 75%, c) deterioro brusco y severo del estado funcional, d) mucha comorbilidad previa y perioperatoria, e) riesgo alto de complicaciones hospitalarias, e) comprometer seriamente la calidad de vida posterior, f)) necesidad de un seguimiento intenso a corto, medio y largo plazo
2. En los últimos 40-50 años se ha producido un cambio espectacular en la forma de aproximarse al problema. La manera tradicional, centrada prácticamente al cien por cien en los servicios de traumatología, ha sido y es progresivamente sustituida por lo que se conocen como unidades ortogerátricas, donde trabajan en común cirujanos y geriatras, con otros profesionales implicados.
3. La experiencia contrastada en la literatura demuestra las ventajas múltiples de esta forma de aproximación (tabla 5).
4. Queda mucho camino por recorrer, pero la experiencia acumulada muestra que la ortogerátrica sigue avanzando en cuestiones cada vez más específicas, pero siempre importantes en términos de salud y de calidad de vida. También mejora la economía del sistema.

Tabla 5. Unidades de ortogeriatría: principales beneficios contrastados en la literatura

Reducción de la mortalidad hospitalaria y a los 30 días
Reducción del número de complicaciones perioperatorias y mejor manejo de las mismas
Reducción de los tiempos hospitalarios prequirúrgicos y totales
Recuperación funcional más precoz y de mayor intensidad
Mejor comunicación con el paciente y su entorno
Planificación del alta más completa, con mejor seguimiento a corto y largo plazo
Mejor adherencia terapéutica a largo plazo
Mayor número de altas al domicilio propio
Menor número de reingresos en los meses inmediatos
Aumento de la proporción de pacientes con tratamiento antiosteoporótico al alta
Mejor estado nutricional al entrar en el quirófano y al salir del hospital
Reducción de costos al sistema sanitario
Mayor facilidad para la implantación de programas educativos y de investigación

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. Toledo D, Mayordomo-Cava J, Jurado P, Díaz A, Serra-Rexach JA. Trends in hip fracture rates in Spain from 2001 to 2018. *Arch Osteopor*. 2024; 19: 57. <https://doi.org/10.1007/s11657-024-01406-2>.
2. Devas M. *Geriatric Orthopaedics*. *Br Med J*. 1974; 1: 140-142.
3. Cruz-Jentoft AJ, Serra Rexach JA, Lázaro del Nogal M, Gil Gregorio P, Ribera Casado JM. La eficacia de la interconsulta geriátrica en pacientes ancianos ingresados en traumatología. *An Med Intern*. 1994; 11: 273-277.
4. Sáez López P, Brañas F, Sánchez Hernández N, Alonso García N, González Montalvo JI. Hip fracture registries: Utility, description, and comparison. *Osteoporos Int*. 2017; 28: 1157-1166.
5. Sáez López P, ed. Informe anual del registro nacional de fractura de cadera. 2018. ISBN: 978-84-09-15651-1.
6. British Orthopaedic Assotiation, British Geriatric Society and the healthcare quality improvement paternship. The national hip fracture database. <http://www.nhfd.co.uk>.
7. Romero Pisonero E, Sáez López P, González Montalvo JI et al; Grupo de Trabajo RNFC. Situación de las unidades de recuperación funcional del Registro Nacional de Fracturas de Cadera. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2023; 58: 101375.
8. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatológica (SEGG/SECOT). Guía de buena práctica clínica en geriatría. Madrid. 2007. [SEGG/residencias/guia_fractura_cadera_pdf](http://segg/residencias/guia_fractura_cadera_pdf).

9. Scottish intercollegiate guidelines network. Prevention and management of hip fracture in older people. A national clinical guideline. Edinburgh 2009.
10. National Clinical Guideline Center. The management of hip fracture in adults. London. 2011. www.ncgc.ac.uk
11. Griffiths R, Babu S, Dixon P et al. Guidelines for the managements of hip fractures 2020. *Anaesthesia*. 2021; 76: 225-237.
12. Mukherjee K, Brooks SE, Barraco CD et al. Elderly adults with isolated hip fractures: Orthogeriatric care versus standard care: a practice management guideline from the Eastern association for the surgery of trauma. *J Trauma Acute Care Surgery*. 2020; 88: 266-278.
13. Societat Catalana de Geriatria i Gerontologia (SCGIG). Guía de ortogeritria (actualización 2021). 147 pgs. www.scgig.cat.
14. Kammerlander C, Roth T, Friedman SN et al. Orthogeriatric service: a literature review comparing different models. *Osteoporosis Int*. 2010; 21(suppl 4): S637-S646.
15. Martínez-Reig M, Ahmad L, Duque G. The orthogeriatric model of care: systematic review of predictors of institutionalization and mortality in post hip-fracture patients and evidences for interventions. *J Am Med Direct Assoc*. 2012; 13: 770-777.
16. Grigogyan KV, Javedan H, Rudolph JL. Orthogeriatrics care models and outcome in hip fractures patients: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Trauma*. 2014; 28: e49-e55.
17. Vidán MT, Sánchez E, Gracia Y, Marañón E, Vaquero J, Serra JA. Causes and effects of surgical delay in patients with hip fracture: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 226-233.
18. Caeiro Rey JR, Ojeda-Thies C, Cassinello-Ogea C et al. COVID-19 y fractura por fragilidad de la cadera. Recomendaciones conjuntas de la Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas y de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020; 55: 300-308.
19. González Montalvo JI, Gotor Pérez P, Martín Verga A et al. La unidad de ortogeriatría de agudos: Evaluación de su efecto en el curso clínico de los pacientes con fractura de cadera y estimaciones sobre el impacto económico. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011; 46: 193-199.
20. Tarazona Santabalbina F, Belenguer Varea A, Rovira E, Cuesta.Pereda D.- Orthogeriatric care, improving patient outcome. *Clin Interv Aging* 2016; 11:843-856.
21. Balvis-Balvis PM, Domínguez Prado DM, Ferradás Gracia L, Pérez García M, García Reza A. Influence of integrated orthogeriatric care on morbidity, mortality, and length for hospital stay for hip fractures. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2021; 66: 29-37.
22. Moyet J, Deschasse G, Marquant B, Bloch F. Which is the optimal orthogeriatric care to prevent mortality of elderly subject with posthip fracture? a systematic review and metanalysis based on current medical practice. *Int Orthop*. 2019; 43: 1449-1454.
23. Registro Nacional de Fracturas de Cadera; Pilar Sáez López, Coord. Memoria del año 2022. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.
24. Neira Álvarez M, Martínez Reig M. Evidencia de la intervención geriátrica en pacientes con enfermedad/discapacidad aguda de origen quirúrgico: Unidades especializadas transversales: Ortogeriatría y programas con otras especialidades transversales III. En: López-Dóriga P y de la Fuente Gutiérrez C, eds. Atención sanitaria a la persona mayor en el siglo XXI. Madrid: Sanitas/SEMEG; 2022. Págs. 229-272.
25. Vidán MT, Serra JA, Moreno C, Riquelme G, Ortiz J Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1476-1482.
26. Prestmo A, Hagen G, Esleptvold O et al. Comprehensive geriatric care for patients with hip fractures: a comprehensive randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 1623-16339.
27. Blain H, Masud T, Dargent Molina P et al. Comprehensive fracture prevention strategy in older adults: The European Union Geriatric Medicine Society Statement. *J Nutr Health Ageing*. 2016; 20: 647-653.
28. Thingstad P, Talardsen K, Saltvedt et al. The long-term effects of comprehensive geriatric care on gait after hip fracture: The Trondheim hip fracture trial-a randomized controlled trial. *Osteoporosis Int*. 2016; 27: 933-942.
29. Marco F, Galán-Olleros M, Mora Fernández J. Fractura de cadera, epidemia socio-sanitaria del siglo XXI en el primer mundo. *An RANM*. 2023; 135: 203-210.
30. Otero Puime A, Gutiérrez Misis A, Toledo Bartolomé D et al. The Spanish National Hip Fracture Registry and the Mini-mum Basic Data Set are useful for research in hip fractures: Comparison of two registries. *Rev Esp Salud Publ*. 2021; 95: 11.
31. Molina Hernández MJ, González de Villambrosia C, Martín de Francisco E et al.- Registro de fracturas de cadera multicéntrico de unidades de ortogeriatría de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019; 54(1): 5-11.
32. Lázaro del Nogal M. Caídas en el anciano. *Med Clin*. 2009; 133(4): 147-153.
33. Martín-Sánchez FJ, Nayla B, González del Castillo J et al. Characteristics and outcomes of older adults presented to Spanish emergency departments after a fall. *Eur Geriatr Med*. 2018; 9(5): 631-640. doi: 10.1007/s41999-018-0103-x.
34. Eiter A, Kellerer JD. Longterm outcomes in orthogeriatric co-management: a literature review. *Z Orthop Unfall*. 2024; 162(5): 504-509. doi: 10.1055/a-2134-5803.
35. Khan AA, AbuAlrom H, Al.alwani H et al. Post-hip fracture orthogeriatric care-a Canadian position paper addressing challenges in care and strategies to meet quality indicators. *Oateopor Int*. 2023; 34: 1011-1035.
36. Lisk R, Yeong K, Fluck D, Robin J, Fry CH, Han TS. An orthogeriatric service can reduce prolonged hospital length of stay in hospital for older adults admitted with hip fracture: a monocentric study. *Aging Clin Exoperiment Res*. 2023; 35: 3137-3146.

37. Morris H, Cameron C, Vanderboor C et al.- Hip fractures in the older adults: Orthopaedic and geriatric shared care model in Southland, New Zealand- a 5-years follow-up study. *BMJ Open Quality*. 2023; 12: e002242. doi:10.1136/bmjopen-2022-002242.
38. Taylor ME, Ramsay N, Tichell R et al.- Improvement hip fracture care: a five-year review of the early contributors to the Australian and New Zealand hip fracture registry. *Australas J Ageing*. 2024; 43: 31-39.
39. Reinhard J, Michalk K, Sabrina J et al. Impressive short-term improvement in functional outcome and quality of life after primary total hip arthroplasty (THA) in the orthogeriatric patient in a prospective monocentric trial. *J Clin Med*. 2024; 13(9): 2693. doi.org/10.3390/jcm13092693.
40. Alves M, Duque S. Improving the care of hip fracture patients through orthogeriatrics. *Acta Med Port*. 2024; 37: 405-406.
41. Magalhaes P, Goncalves M, Fernandes T, Oliveira A, Vesissimo R. Implementation of orthogeriatrics in Portugal. *Cureus*. 2023; 15(2): e35361. <https://doi.org/10.7759/cureus.35361>.
42. Salis F, Puxaddu B, Piras V et al. Orthogeriatric assessment of the elderly patient with fragility hip fracture: Preliminary results of a prospective study. *J Personal Med*. 2023; 13(7): 1138. <https://doi.org/10.3390/jpm13071138>.
43. Pankratz C, Risch A, Oxen J et al. Orthogeriatric care-outcome of different fragility fractures. *Arch Orthoped Trauma Surg*. 2023; 143: 6641-6647.
44. Gao F, Liu G, Ge Y et al. Orthogeriatric co-managements lower early mortality in long-lived elderly hip fracture: a post-hoc analysis of a prospective study. *BND Geriatrics*. 2023; 23: 571-579.
45. López Torres I, Sanz Ruiz P, Montero Fernández N et al. Surgical treatment of hip fracture in centenarians: Complications and independent risk factors of death. *Injury*. 2020; 51: S25-S29.
46. Mayordomo Cava J, Abásolo L, Montero Fernández N, Ortiz Alonso J, Vidán Astiz M, Serra Rexach JA. Hip fracture in nonagenarians: Characteristics and factors related with to 30-days mortality in 1177 patients. *J Arthropl*. 2020; 35(5): 1186-1193. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.12.044>.
47. Janssens S, Gejaeger M, Sermon A et al. Orthogeriatric co-management for older patients with a major osteoporotic fracture: Protocol of an observational pre-post study. *PloS One* 2023; 18(4): e0283552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283552>.
48. Janssens S, Deschodt M, Dejaeger M et al. From research to daily clinical practice: Implementation of orthogeriatric co-managment in the trauma ward. *Front Health Serv*. 2023; 3: 1249832. <https://doi.org/10.3389/frhs.2023.1249832>.
49. Mant SJ, Amadi-Livingstone C, Ahmed MH, Panourgia M, Owles H, Pearce O. Orthogeriatric care following hip fracture: Improving postoperative outcomes in an aged population. *Life*. 2024; 14(4): 503. <https://doi.org/10.3390/life14040503>.
50. Solberg LB, Vesterhus EB, Hestnes I et al. Comparing two different orthogeriatric models of care for hip fractured patients: an observational prospective cross-sectional study. *BMJ Open Qual*. 2023; 12(Suppl 2): e002302. doi:10.1136/bmjopen-2023-002-302.
51. Ortiz-Alonso FJ, Vidán Astiz M, Alonso Armes-to M et al. The pattern of recovery of ambulation after hip fracture differs with age in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(6): 690-697.
52. Uriz F, Uriz JI, Malfarina V. Factors associated with short-term functional recovery in elderly people with a hip fracture. Influence of cognitive impairment. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16: 215-220.
53. Tarazona Santabalbina F, Belenguer Varea A, Rovira E et al. Severity of cognitive impairment as a prognostic factor for mortality and functional recovery of geriatric patients with hip fracture. *Geriatr Gerontol Int*. 2015; 15: 289-295.
54. Romero Pisonero E, Mora Fernández J. Rehabilitación geriátrica multidisciplinar en el paciente con fractura de cadera y demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019; 54: 220-229.
55. Romero Pisonero E, Mora Fernández J, Queipo R et al. Características demográficas, funcionales y clínicas de los pacientes con fractura de cadera según el estado cognitivo del registro nacional de fractura de cadera. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2024; 59. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2023.101450>
56. Suris X, Vela E, Larros M, Largués E, Pueyo-Sánchez MJ, Cancio-Trujillo JM. Impact of major osteoporotic fractures on the use of health-care resources in Catalonia, Spain. *Bone*. 2024; 180: 116993.
57. Montoya García MJ, Izquierdo Avino R, Cancio-Trujillo JM et al. Spanish National Registry of Major Osteoporotic Fractures (REFRA) seen at Fracture Liaison Service (FLS): Objective and quality standards. *Arch Osteoporos*. 2022; 17(1): 138. doi 10.1007/s11657-022-01174-x

Si desea citar nuestro artículo:

Ribera Casado JM. *Ortogeriatría, perspectiva desde la geriatría*. *An RANM*. 2024;141(03): 221–231. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev03

ACTUALIZACIÓN DE ANTICOAGULACIÓN EN FIBRILACIÓN AURICULAR

ANTICOAGULATION IN ATRIAL FIBRILLATION. RECENT UPDATES

Sonia Antoñana Ugalde¹; Javier Moreno Planas¹; José Luis Zamorano Gómez¹

1. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Palabras clave:

Fibrilación auricular (FA); Anticoagulante oral de acción directa (ACOD); Antagonista de la vitamina K (AVK); Ictus cardioembólico; Episodios de alta frecuencia auricular (AHRE).

Keywords:

Atrial fibrillation (AF); Direct oral anticoagulant (DOAC); Vitamin K antagonists (VKA); Ischemic stroke; Atrial high-rate episodes (AHRE).

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más prevalente en la sociedad actual. Su prevalencia en población europea mayor de 55 años se estima en 8.8 millones y se espera que esta cifra aumente en los próximos años debido al envejecimiento natural de la población. Además de la edad, otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, apnea obstructiva del sueño... contribuyen de manera significativa al desarrollo y progresión de una arritmia que se caracteriza por ser un factor de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos, independientemente de su patrón temporal.

El tratamiento anticoagulante reduce en gran medida el riesgo de presentar un ictus de origen cardioembólico en esta población, por lo que un diagnóstico temprano es crucial. Uno de los grandes hitos en el tratamiento anticoagulante de la FA ha sido el desarrollo en los últimos 10-15 años de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que han demostrado tener un mejor perfil de seguridad y eficacia frente a los clásicamente empleados antagonistas de la vitamina K (AVK). Por eso se consideran el tratamiento de elección en la FA, con evidencia cada vez más sólida que respalda su prescripción.

La anticoagulación en la FA es un campo en constante expansión; se están estudiando nuevas dianas moleculares con resultados prometedores. Además, se está publicando evidencia que invita a generalizar el uso de los ACOD en escenarios previamente inexplorados, como es la enfermedad renal crónica en situación de hemodiálisis. Son cada vez más los pacientes portadores de dispositivos intracardiacos en los que detectamos episodios de alta frecuencia auricular en el seguimiento. Su presencia se ha relacionado con un mayor riesgo de FA e ictus en el seguimiento y la anticoagulación en este contexto suscita un interés creciente que ha generado nueva evidencia científica.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia worldwide. Its current prevalence in European patients 55 years or older is around 8.8 million and numbers are expected to grow in the coming years due to a higher life expectancy. Besides aging, classical cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, obesity or sleep apnea contribute to the development and progression of an arrhythmia directly linked with thromboembolic events, regardless of its pattern.

Anticoagulation significantly reduces the risk of ischemic stroke in this population. Therefore, early diagnosis is crucial. One of the biggest landmarks in AF anticoagulant treatment has been the development of direct oral anticoagulants (DOAC) in the past 10-15 year, with a more suitable security and efficacy profile when compared to vitamin K antagonists (VKA). They are considered the treatment of choice with solid evidence backing up their prescription.

Anticoagulation in AF is a growing field of knowledge; new molecular targets are being tested with promising results. There is growing evidence supporting the use of DOAC in previously unexplored scenarios, such as advanced renal failure in hemodialysis. Progressively more and more patients have long-term continuous monitoring devices, such as pacemakers and defibrillators, where atrial high-rate episodes are detected. They have been linked to increased risk of AF diagnosis and stroke incidence during follow-up. The role of anticoagulation in this setting raises growing interest among the medical community and very interesting data has been recently generated.

Autor para la correspondencia

Sonia Antoñana Ugalde
Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9,100
Madrid 28034, Spain.
E-mail: soniaantonana2d@gmail.com

La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias supraventriculares más prevalentes en la sociedad actual en las que se produce una pérdida de la contracción auricular efectiva. En Europa, la prevalencia de FA en población mayor de 55 años se estimaba en 8.8 millones (IC al 95% 6.5–12.3 millones) en el año 2010 y se espera que aumente hasta los 17.9 millones en el año 2060 (IC al 95% 13.6–23.7 millones) (1) debido principalmente al envejecimiento natural de la población. Desde el punto de vista electrocardiográfico se define como intervalos RR irregularmente irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no se encuentra afectada) con ausencia de una onda P reproducible. Existen diferentes clasificaciones de la FA que se utilizan en la práctica clínica diaria (2). Atendiendo al patrón temporal de la misma, clasificamos la FA en paroxística, permanente o persistente tal y como se detalla:

- Fibrilación auricular paroxística: FA que termina espontáneamente o con intervención externa en un periodo máximo de 7 días.
- Fibrilación auricular persistente: FA sostenida más allá de 7 días, incluidos episodios que han requerido cardioversión (eléctrica o farmacológica) pasados 7 días.
- Fibrilación auricular permanente: Aquella FA en la que no perseguimos mantener el ritmo sinusal, es decir, en estrategia de control de frecuencia después de una decisión compartida entre el paciente y el clínico.

Se trata de una arritmia con una importante morbilidad asociada. Aproximadamente el 50% de los pacientes con FA desarrollan insuficiencia cardíaca y su presencia confiere un aumento significativo en el riesgo absoluto de padecer un ictus cardioembólico (3.6 eventos/1000 participantes/año) (3). También se ha relacionado con la incidencia de embolismos sistémicos en territorio arterial (también están descritos los venosos) y con el desarrollo de cardiopatía isquémica, teniendo estos pacientes una mortalidad por causa cardiovascular mayor. La FA representa, en definitiva, un problema de salud pública cuya prevalencia se espera que crezca exponencialmente en los próximos años.

Las últimas guías de práctica clínica abogan por un manejo holístico, agresivo y temprano de todas las comorbilidades que aglutinan estos pacientes y que se relacionan con el desarrollo de FA. Proponen el marco de evaluación “AF-CARE” para este propósito (Atrial Fibrillation – C: comorbilidades y manejo de los factores de riesgo, -A: evitar (por el término anglosajón avoid) el ictus y los fenómenos tromboembólicos, -R: reducir los síntomas mediante control de ritmo y/o frecuencia, -E: evaluación dinámica en el seguimiento) (2).

El objetivo del presente documento es revisar las últimas novedades en el campo de la anticoagulación y la fibrilación auricular como parte del manejo multidisciplinar que debemos ofrecer a estos pacientes.

1. Anticoagulación sí, pero ¿a quién?

La fibrilación auricular, independientemente de su clasificación temporal (paroxística, persistente o permanente), es un factor de riesgo para fenómenos tromboembólicos, entre los que destaca el ictus isquémico. Las principales guías científicas nos recomiendan iniciar tratamiento con anticoagulación oral en aquellos pacientes con FA y riesgo cardioembólico elevado. Identificar a estos pacientes puede ser complicado, y se han desarrollado escalas de riesgo con una capacidad predictiva hasta la fecha modesta (4,5).

En este sentido podemos diferenciar tres subgrupos de pacientes por sus características epidemiológicas:

- Pacientes con miocardiopatía hipertrófica y pacientes con amiloidosis cardíaca; una vez desarrollan FA, deben anticoagularse independientemente de la puntuación en estas escalas.
- Pacientes con estenosis mitral reumática moderada-severa. Al igual que los anteriores, se anticoagulan una vez el paciente desarrolla FA. A diferencia de los previos, en estos no deben utilizarse anticoagulantes orales de acción directa por los motivos detallados en el apartado 2 de esta revisión. Dentro de este grupo, también incluimos a los pacientes portadores de prótesis valvular mecánicas, con indicación de anticoagulación crónica por el mero hecho de ser portadores de una prótesis mecánica. Por lo tanto, el desarrollo de FA no presenta un cambio sustancial respecto a la anticoagulación.
- Pacientes que no aplican para los dos grupos anteriores (la mayoría) y para los que se evalúa el riesgo cardioembólico en función de escalas que comentaremos a continuación.

La primera de ellas fue la escala de riesgo de la cohorte Framingham, publicada en el año 1998, pero existen muchas otras descritas en la literatura (CHADS₂, CHADS₂ modificado, ATRIA, GARFIELD-AF, The ABC stroke risk score etc.). Estas escalas clásicas no contemplan parámetros como el cáncer, la dilatación auricular, la enfermedad renal crónica, el tabaco, la hiperlipidemia o los niveles séricos de troponina o péptidos natriuréticos (BNP), que se han relacionado posteriormente con un aumento del riesgo embólico en pacientes con FA (6,7,8, 9).

En Europa, la escala de riesgo más empleada es la escala CHA₂DS₂-VASc, que tiene en cuenta la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, la edad > 75 años (2 puntos), la diabetes mellitus (DM), el antecedente de ictus previo, accidente isquémico transitorio (AIT) o fenómeno tromboembólico (2 puntos), la enfermedad vascular aterosclerótica, la edad entre 65 y 74 años y el sexo femenino. Una de las principales novedades en lo que respecta a la anticoagulación en la FA es el papel que juega el sexo en la escala predictora de riesgo. Hasta la fecha, el sexo femenino tenía el mismo peso que

otros factores de riesgo cardiovascular clásicos, independientemente de la edad. Tener una edad comprendida entre 65 y 74 años puntúa de la misma manera que ser hipertenso o diabético, pero existe evidencia a favor de que el riesgo atribuible al factor edad podría estar infrarrepresentado y que estos pacientes con sólo 1 punto en la escala CHA₂DS₂-VASc por edad tienen un riesgo isquémico mayor que otros pacientes con 1 sólo punto también en dicha escala por otro ítem diferente a la edad (10). En definitiva, los últimos datos apuntan a que una de las limitaciones de la escala de riesgo CHA₂DS₂-VASc es su carácter homogeneizador. No todos los elementos contemplados en dicha escala incrementan el riesgo de la misma manera, aunque puntúen lo mismo. Estudios recientes sugieren que el incremento del riesgo isquémico atribuible al sexo femenino pudiese ser inferior al predicho por la escala CHA₂DS₂-VASc y que el factor sexo modifica el riesgo isquémico de manera dinámica, siendo protector o levemente protector en pacientes con edades comprendidas entre los 55 y 65 años, neutro en pacientes con una edad entre 66 y 75 años y siendo factor de riesgo sólo en los mayores de 75 años (11, 12). El sexo femenino es, por lo tanto, un modificador del riesgo dependiente de la edad. Además, la escala de riesgo actual no contempla a pacientes que se identifican con género no-binario, transgénero o que están en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva. Es por eso que las últimas guías de práctica clínica defienden el uso de la escala CHA₂DS₂-VA, excluyendo el sexo femenino (2), tal y como se detalla en la *Tabla 1*. En aquellos pacientes con 2 o más puntos en dicha escala debemos iniciar tratamiento con anticoagulación oral con una recomendación clase I, nivel de evidencia A. En los individuos con una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VA de 1 la anticoagulación puede estar contemplada con un menor respaldo científico (clase de recomendación IIA, nivel de evidencia C).

Tal y como se ha comentado con anterioridad, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o amiloidosis cardiaca y FA tienen que estar anticoagulados independientemente de su puntuación en la escala CHA₂DS₂-VA (clase de recomendación I, nivel de evidencia B).

2. Elección del tratamiento anticoagulante.

Clásicamente, los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el tratamiento anticoagulante de elección para prevenir el desarrollo de ictus isquémico en pacientes con FA. En los últimos años han surgido nuevas terapias que han demostrado ser más seguras que los anteriormente utilizados AVK: los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Desde el año 2020 con la publicación de las guías de manejo de la fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología, se consideran el tratamiento de elección (13). Actualmente existen cuatro moléculas comercializadas, el apixabán, rivaroxabán y edoxabán que actúan inhibiendo el factor X de la cascada de la coagulación, y el dabigatrán, inhibidor de la trombina. Cada uno de ellos

presenta una posología y un ajuste de dosis específico (*Tabla 2*), pero todos ellos han demostrado ser al menos no inferiores con respecto a warfarina con una reducción considerable en la tasa de sangrados (14,15,16,17).

Hay un interés creciente en la búsqueda de nuevas dianas moleculares con un mejor perfil de seguridad. El factor XI de la coagulación se postula como un buen candidato. Los individuos que presentan un déficit congénito del factor XI (hemofilia tipo C) tienen un menor riesgo de presentar ictus isquémico o trombosis venosa profunda, sin asociar un incremento significativo del riesgo de sangrado. Actualmente se están llevando a cabo estudios con inhibidores del factor XI de la coagulación. Sin embargo, los resultados de los ensayos publicados hasta la fecha impiden que su uso se pueda extender hoy en día a la práctica clínica diaria. Dentro de los inhibidores del factor XI o de su forma activada (XIa) existen anticuerpos monoclonales, moléculas sintéticas de pequeño tamaño y oligonucleótidos antisentido (18). Abelacimab y osocimab son anticuerpos monoclonales. El estudio AZALEA-TIMI 71 se interrumpió de manera precoz al ver que la tasa de sangrados era menor en el grupo tratado con abelacimab vs. rivaroxabán (19). Actualmente existe un estudio en fase 3 randomizado y doble ciego, el LILAC-TIMI 76 (NCT05712200), para paciente con FA y contraindicación para la anticoagulación (20). Asundexian y milvexian pertenecen al grupo de moléculas de pequeño tamaño. En el estudio PACIFIC-AF, los pacientes tratados con asundexian 20 mg o 50 mg dosis única tuvieron una menor tasa de complicaciones hemorrágicas frente a los pacientes tratados con apixaban 5mg cada 12 horas (21), pero su ensayo fase 3 tuvo que ser detenido de manera precoz por falta de eficacia frente a apixaban (22). Osocimab, milvexian y los oligonucleótidos antisentido no cuentan con estudios en el ámbito de la FA hasta la fecha.

Los ACOD no deben utilizarse en pacientes portadores de prótesis mecánicas o aquellos con estenosis mitral reumática moderada-severa. En el primer grupo de pacientes, el tratamiento con ACOD (dabigatrán y apixaban) se asocia a un mayor riesgo de sangrado y complicaciones embolígenas (23,24). No es así en los portadores de prótesis biológica y FA, donde los ACOD, (apixaban y rivaroxabán concretamente), han demostrado ser seguros.(25,26). Los pacientes con estenosis mitral moderada-severa fueron excluidos de los grandes estudios pivotaes que compararon los ACOD vs. AVK y la evidencia publicada hasta la fecha no ha conseguido demostrar que los ACOD sean, al menos, no inferiores a los AVK en este subgrupo de pacientes, tal y como demuestra el trabajo de *Conolly et al.* (27).

Esto nos lleva a concluir que, salvo en las excepciones previamente mencionadas, los ACOD son la terapia de elección. Una mención especial merecen los pacientes añosos (≥ 75 años) y frágiles. Hay datos que apuntan a que realizar el cambio a ACOD en un paciente previamente bien controlado

Tabla 1. Escala CHA2DS2-VA

	Componente de la escala CHA2DS2-VA	Puntos	Definición
C	Congestive Heart Failure Insuficiencia cardiaca congestiva	1	Síntomas o signos de insuficiencia cardiaca (independientemente de la FEVI) o la presencia de disfunción ventricular asintomática (FEVI \leq 40%).
H	Hipertensión arterial	1	TA en reposo > 140/90 mmHg en dos tomas consecutivas o paciente con tratamiento antihipertensivo.
A	Age Edad \geq 75 años	2	La edad se asocia de manera independiente con un riesgo isquémico elevado en pacientes con FA. Es una variable continua, pero por practicidad se otorga dos puntos a aquellos > 75 años.
D	Diabetes mellitus	1	DM tipo 1 o 2 o pacientes en tratamiento con terapias hipoglucemiantes.
S	Stroke Ictus previo, accidente isquémico transitorio o tromboembolia arterial	2	Los pacientes con un evento tromboembólico previo tienen un alto riesgo de recurrencia y por eso su presencia suma 2 puntos.
V	Vascular disease Enfermedad vascular	1	Enfermedad coronaria: infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria, ya sea percutánea o quirúrgica o enfermedad coronaria significativa en angiografía coronaria u otra prueba de imagen cardiaca O Enfermedad arterial periférica: claudicación de la marcha, revascularización previa, intervencionismo previo sobre la aorta (abierto o percutáneo), placa aórtica complicada en prueba de imagen (criterios de movilidad, ulceración, pedunculación o grosor \geq 4 mm).
A	Age Edad 65 – 74 años	1	Edad comprendida entre los 65 y los 74 años.

DM: Diabetes Mellitus, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, TA: tensión arterial.

Tabla que detalla la escala predictora de riesgo tromboembólico más frecuentemente empleada en población europea. Se hace alusión a dicha escala en el apartado 1 de la síntesis (Anticoagulación sí, pero ¿a quién?).

Tabla 2. Anticoagulantes orales de acción directa. Ajuste posológico y criterio de reducción de dosis.

Anticoagulante oral de acción directa	Mecanismo de acción	Dosis estándar	Dosis reducida	Criterio de dosis reducida
Rivaroxabán		20 mg cada 24 hora	15 mg cada 24 horas	Aclaramiento de creatinina 15–49 mL/min.
Apixabán	Inhibidor de factor X	5 mg cada 12 horas	2.5 mg cada 12 horas	La dosis reducida se aplica si cumplen 2 de los 3 criterios: · Edad \geq 80 años. · Peso \leq 60 kg. · Creatinina sérica \geq 1.5mg/dL (133 mmol/L).
Edoxabán		60 mg cada 24 horas	30 mg cada 24 horas	· Enfermedad renal crónica con aclaramiento de creatinina entre 15–50 mL/min. · Peso \leq 60 kg. · Uso concomitante de ciclosporina, eritromicina, ketoconazol o dronedarona.
Dabigatrán	Inhibidor de la trombina	150 mg cada 12 horas	110 mg cada 12 horas	La dosis reducida se aplica si se cumple uno de los siguientes criterios: · Edad \geq 80 años. · Uso concomitante de verapamilo. La dosis reducida puede considerarse de manera individual en: · Edad 75–80 años. · Enfermedad renal crónica con aclaramiento de creatinina 30–50 mL/min. · Presencia de esofagitis, gastritis o enfermedad por reflujo gastroesofágico. · Pacientes con aumento del riesgo hemorrágico.

En esta tabla se detallan las cuatro moléculas actualmente comercializadas que constituyen el grupo farmacológico de los anticoagulantes orales de acción directa. Se detalla el mecanismo de acción, su dosis estándar y reducida, así como los criterios de justificación de la reducción de dosis. Exista una referencia dentro del manuscrito haciendo alusión a esta tabla (síntesis apartado 2).

con AVK puede suponer un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas sin traducir una mejor protección cardioembólica (28), por lo que las últimas guías de práctica clínica contemplan mantener el tratamiento con AVK (clase de recomendación IIB, nivel de evidencia B). Es importante recalcar que la terapia antiagregante no es una alternativa a la terapia anticoagulante en pacientes con FA.

El tratamiento anticoagulante aumenta indudablemente el riesgo de sangrado. Siempre que se inicie una terapia con estos fármacos, el clínico debe investigar y tratar los potenciales factores de riesgo de sangrado. Sin embargo, son muy raramente una causa de peso que justifique la retirada o contraindicación de la anticoagulación oral (29). Las últimas guías no recomiendan emplear escalas de riesgo en este escenario tal y como se hacía previamente con la escala HASBLED, puesto que la mayoría de las contraindicaciones son temporales o relativas (2).

La anticoagulación con moléculas orales protege frente al desarrollo del ictus cardioembólico, pero existe un riesgo residual que explica que haya pacientes que presentan un ictus a pesar de estar anticoagulados. Las causas son diversas; falta de adherencia al tratamiento médico prescrito, infradosificación, mecanismo competitivo diferente a la FA (enfermedad aterotrombótica...) etc (30). La evidencia actual no apoya el cambio sistemático de un ACOD a otro o de un ACOD a un AVK en este escenario, ni tampoco añadir tratamiento antiagregante al anticoagulante para prevenir casos de ictus recurrentes (2).

Existe, a día de hoy, una alternativa para pacientes en los que el tratamiento anticoagulante está contraindicado a largo plazo: el cierre de la orejuela izquierda, un remanente embriológico localizado en la aurícula izquierda que actúa como reservorio en situaciones de sobrecarga de volumen. Durante la fibrilación auricular, la orejuela izquierda pierde su función contráctil y la sangre se enlentece y remansa en su interior, lo que favorece la formación de trombos que pueden migrar. Esto explica que sea la localización dentro de la aurícula izquierda donde más frecuentemente encontramos trombos en pacientes con FA. El cierre de orejuela es un procedimiento que puede ser percutáneo o quirúrgico. En la actualidad, contamos con dos dispositivos percutáneos (Watchmann y Amulet), que han demostrado ser no inferiores con respecto a la warfarina en cuanto a protección frente al ictus cardioembólico (31). Sin embargo, el mejor perfil de seguridad de los más recientes ACOD hace que sean necesarios nuevos estudios que comparen el *standard of care* actual con estos dispositivos de cierre que requieren, al menos de manera teórica, de un tratamiento antitrombótico postimplante hasta completar endotelización. Existe mucha heterogeneidad con respecto al régimen farmacológico a mantener en el postoperatorio en estos pacientes y las guías nos recomiendan individualizar. El cierre quirúrgico de la orejuela izquierda podría ser una alternativa atractiva, puesto que estos

pacientes no requerirían de tratamiento antitrombótico postimplante al tratarse de un dispositivo de cierre extravascular colocado en la cara epicárdica de la aurícula izquierda. No obstante, sólo tenemos evidencia de su eficacia como tratamiento adyuvante en el LAAOS III, donde el 77% de los pacientes se mantuvieron anticoagulados (32).

3. Nuevos anticoagulantes en diálisis

Los pacientes en régimen de diálisis son un nicho específico donde la evidencia de la que disponemos es limitada. Estudios de farmacocinética y farmacodinámica han mostrado niveles plasmáticos en pacientes en hemodiálisis de apixabán dosis reducida (2.5mg/12 horas) y rivaroxabán 10mg similares a los esperables en controles sanos sin enfermedad renal crónica (33,34). Existen hasta la fecha tres ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado apixabán y rivaroxabán en este subgrupo de pacientes. En el estudio AXADIA-AFNET 8 no se observaron diferencias en los *endpoints* de seguridad y eficacia entre apixabán dosis reducida (2.5mg cada 12h) y AVK (35). El RENAL-AF (apixabán vs. warfarina) se detuvo de manera prematura por dificultades en el reclutamiento y carece de potencia estadística para extraer conclusiones (36). Llama la atención como, en ambos ensayos, el tiempo en rango terapéutico de los pacientes con AVK era del 44 y 50.7% respectivamente. Por último, una dosis reducida de rivaroxabán 10mg redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores y las complicaciones hemorrágicas en pacientes en hemodiálisis (37). En vista de la evidencia, apixabán y rivaroxabán se están postulando como una alternativa segura y eficaz en pacientes con FA y hemodiálisis, pero el escaso tamaño muestral hace que estos resultados tengan que ser interpretados con cautela (38).

4. Papel de la anticoagulación en pacientes portadores de dispositivos intracardiacos y episodios de alta frecuencia auricular.

Las últimas guías europeas hacen una distinción entre la fibrilación auricular clínica (FA sintomática o asintomática registrada en un electrocardiograma, no necesariamente de 12 derivaciones) y la fibrilación auricular subclínica relacionada con los dispositivos, entendida como aquellos episodios de FA asintomáticos detectados en dispositivos de monitorización (también conocidos como AHRE, *atrial high-rate episodes* en inglés).

Son cada vez más los pacientes portadores de dispositivos intracardiacos (marcapasos, desfibriladores, resincronizadores, implantable...). Se estima en 400.000 el número de marcapasos y desfibriladores implantados anualmente en Estados Unidos. Estos dispositivos son capaces de detectar AHREs en el canal auricular. Dichos hallazgos se han relacionado con el diagnóstico de FA clínica en registros electrocardiográficos (39). Teniendo en cuenta que en uno de cada cuatro ictus isquémicos no se consigue identificar una causa subyacente,

muchos se preguntan si la FA subclínica pudiese estar jugando un papel importante. El ensayo ASSERT se diseñó para intentar dar una respuesta a esta pregunta. En él se reclutaron 2580 pacientes mayores de 65 años, portadores de marcapasos bicameral y libres de FA hasta el momento de la inclusión. Se registraron los episodios de taquicardias supraventriculares subclínicas que tuviesen una frecuencia auricular superior a 190 latidos por minuto (lpm) y una duración de más de 6 minutos, que se detectaron en el 10% de los pacientes. Su ocurrencia se asoció de manera significativa con un aumento del riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica, independientemente de otros factores clásicamente asociados con la FA (40). Sin embargo, sólo el 15.7% de los pacientes con episodios de taquicardia supraventricular subclínica desarrollaron FA clínica en los 2.5 años de seguimiento del estudio. La disfunción sinusal sintomática es una indicación de implante marcapasos y es una entidad que se asocia además con un mayor riesgo de FA. Puede ser que la prevalencia de FA subclínica sea superior en este grupo de pacientes por dicho motivo.

Sin embargo, la necesidad de anticoagular a pacientes con AHREs sin evidencia clínica de FA es desconocida. En los últimos dos años se han publicado dos estudios que intentan aportar evidencia en este campo, el NOAH-AFNET y el ARTESiA. En el primero de ellos se aleatorizó a pacientes con AHREs de al menos 6 minutos de duración a recibir anticoagulación oral con edoxabán frente a placebo. El estudio tuvo que interrumpirse de manera precoz (21 meses) al ver que el tratamiento con edoxabán se asociaba a una mayor tasa de muerte o complicación hemorrágica sin reducir significativamente el compuesto de ictus, embolia o muerte por causa cardiovascular (41). Cabe mencionar una baja incidencia de ictus isquémico en la cohorte estudiada, tanto en el grupo intervención como en el grupo control (0.9 vs 1.1% pacientes/años). Los AHREs se caracterizan por ser episodios escasos y breves si los comparamos con los episodios de FA clínica diagnosticada en un electrocardiograma. Son, en definitiva, pacientes con una carga arrítmica baja. Esta baja densidad arrítmica parece estar relacionada con una menor incidencia de ictus isquémico; de hecho, el patrón temporal de la fibrilación auricular (paroxística, persiste y permanente) es un factor predictor independiente de ictus (42,43) al traducir una auriculopatía progresiva y creciente.

En comparación con NOAH-AFNET, el ensayo ARTESiA tenía un mayor tamaño muestral y seguimiento. Teóricamente este diseño favorece tasas más altas de ictus, lo que se traduce en mayor potencia estadística para detectar diferencias (una de las grandes críticas del NOAH). Se aleatorizó a pacientes con AHREs a recibir apixabán vs. aspirina. El tratamiento anticoagulante resultó en una reducción del riesgo de ictus o embolia sistémica frente a aspirina, con un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas que resultaron, en su mayoría, no fatales (44). Por eso

las guías de práctica clínica recomiendan valorar la posibilidad de iniciar tratamiento anticoagulante en pacientes con FA subclínica/AHRE, alto riesgo cardioembólico y no muy alto riesgo hemorrágico (clase de recomendación IIB, nivel de recomendación B) (2). Pero ¿de qué depende el alto riesgo embólico en estos pacientes? ¿Es la carga arrítmica? ¿Es el CHA₂DS₂-VA? En el subestudio preespecificado del NOAH, los pacientes con AHREs ≥ 24 horas vs. < 24 horas tuvieron una incidencia de ictus similar (45). No queda demostrada la interacción entre la duración del episodio y el riesgo cardioembólico. Los autores recomiendan, no obstante, realizar un seguimiento estrecho puesto que estos individuos tienen un mayor riesgo de hacer FA clínica en el seguimiento. En el subanálisis del ARTESiA estratificaron a los pacientes según su puntuación en la escala de riesgo CHA₂DS₂-VA. Según sus resultados, en los pacientes con más de 4 puntos, el potencial efecto protector del tratamiento anticoagulante supera el riesgo hemorrágico y se beneficiarían de tratamiento anticoagulante. En pacientes con una puntuación menor a 4 ocurre lo contrario, el riesgo hemorrágico es superior al cardioembólico. Aquellos con una puntuación de 4 se encuentran en una zona gris donde el facultativo explicará las diferentes opciones y tendrá en cuenta las preferencias del individuo(45).

En definitiva, actualmente la anticoagulación en la FA subclínica presenta todavía muchas incógnitas sin resolver y serán necesarios estudios con un mayor tamaño muestral que arrojen luz en este campo.

CONCLUSIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia supraventricular más frecuente de la población y su incidencia va en aumento. Su presencia aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos, con una importante morbimortalidad asociada. Desde hace unos años, los anticoagulantes orales de acción directa son el pilar fundamental en la reducción del riesgo cardioembólico en paciente con fibrilación auricular por un mejor perfil de eficacia y seguridad si los comparamos con los clásicamente empleados antagonistas de la vitamina K con resultados prometedores incluso en cohortes de pacientes previamente excluidos de los ensayos pivotaes clásicos, como son los pacientes en diálisis. La warfarina y el acenocumarol siguen teniendo un nicho de pacientes en los que todavía son el tratamiento de elección (estenosis mitral reumática moderada-severa, portadores de prótesis mecánicas, población añosa, frágil y comórbida con polifarmacia y buen control de INR previo). Se están investigando nuevas moléculas con un menor potencial hemorrágico, pero a día de hoy su uso no se ha extendido a la práctica clínica diaria. Los episodios de alta frecuencia auricular en pacientes portadores de dispositivos aumentan el riesgo de presentar FA clínica e ictus en el seguimiento,

pero debemos individualizar la idoneidad de iniciar anticoagulación en este contexto a falta de evidencia sólida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10): e56-528.
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2024; 45(36): 3314-3414. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/36/3314/7738779>
3. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 354: i4482.
4. Van der Endt VHW, Milders J, Penning de Vries BBL et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2022; 24(11): 1739-1753.
5. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1): e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
6. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0191592.
7. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N et al. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: Findings from the RAF study. *J Neurol*. 2016; 263(2): 231-237.
8. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M et al. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2020; 87(5): 677-687.
9. Ocak G, Khairoun M, Khairoun O et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: a dangerous combination. *PLoS One*. 2022; 17(4): e0266046.
10. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2019; 42(10): 1003-1009.
11. Wu VCC, Wu M, Aboyans V et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2020; 106(7): 534-540.
12. Mikkelsen AP, Lindhardsen J, Lip GYH, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1745-1751.
13. Hindricks G, Potpara T, Kirchhof P et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139-1151.
15. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New Engl J Med* [Internet]. 2011; 365(10): 883-891. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638>
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011; 365(11): 981-992.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2013; 369(22): 2093-2104.
18. Nolte CH. Factor XI inhibitors – Rising stars in anti-thrombotic therapy? *J Neurol Sci*. 2024; 464 :123157.
19. Lipworth K. The AZALEA-TIMI 71 Study and the future of Factor XI Inhibition: Reflections from the American Heart Association Scientific Congress 2023. *EMJ Cardiol*. 2024; 12(1): 2-8.
20. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200?term=LILAC%20TIMI%2076&rank=1> [Internet]. 2024. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abelacimab in High-risk Patients with Atrial Fibrillation Who Have Been Deemed Unsuitable for Oral AntiCoagulation (LILAC-TIMI 76) (LILAC-TIMI 76).
21. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *The Lancet*. 2022; 399(10333): 1383-1390.
22. News Release [Internet]. Available from: www.bayer.com.
23. Garrett AD. Dabigatran vs. Warfarin in patients with mechanical heart valves. *Drug Topics*. 2013.
24. Wang TY, Svensson LG, Wen J et al. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid*. 2023; 2(7): EVI-Doa2300067.
25. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral Valve. *New Engl J Med*. 2020; 383(22): 2117-2126.
26. Collet JP, Van Belle E, Thiele H et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J*. 2022; 43(29): 2783-2797.
27. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-as-

- sociated atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2022;387(11): 978-988.
28. Joosten LPT, Van Doorn S, Van De Ven PM et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: Results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation.* 2024; 149(4): 279-289.
 29. Nelson WW, Laliberté F, Patel AA et al. Stroke risk reduction outweighed bleeding risk increase from vitamin K antagonist treatment among nonvalvular atrial fibrillation patients with high stroke risk and low bleeding risk. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(4): 631-638.
 30. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V et al. Causes and risk factors of cerebral ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention: The RENo Study. *Stroke.* 2019; 50(8): 2168-2174.
 31. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(24): 2964-2975.
 32. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New Engl J Med.* 2021; 384(22): 2081-2091.
 33. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(7): 2241-2248.
 34. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(1): 91-98.
 35. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R et al. A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023; 147(4): 296-309.
 36. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR et al. Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation.* 2022; 146(23): 1735-1745.
 37. de Vriese AS, Caluwé R, van der Meersch H, de Boeck K, de Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(6):1474-1483.
 38. Faisaluddin M, Alwifati N, Naeem et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin for atrial fibrillation in end-stage renal disease on hemodialysis: a meta-analysis of randomized control trials. *Am J Cardiol.* 2023; 206: 309-311.
 39. Pollak WM, Simmons JD, Interian A et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24(4Pt1): 424-429.
 40. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med.* 2012; 366(2): 120-129.
 41. Kirchhof P, Toennis T, Goette A et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes. *New Engl J Med.* 2023; 389(13) :1167-1179.
 42. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT et al. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(1): e004267.
 43. Vanassche T, Lauw M, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: Analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J.* 2015; 36(5): 281-288.
 44. Healey JS, Lopes RD, Granger C et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *New Engl J Med.* 2024; 390(2): 107-117.
 45. Becher N, Toennis T, Bertaglia E et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥ 24 h. *Eur Heart J.* 2024; 45(10): 837-849.

Si desea citar nuestro artículo:

Antoñana Ugalde S, Moreno Planas J, Zamorano Gómez JL. Actualización de anticoagulación en fibrilación auricular. *An RANM.* 2024;141(03): 232-240. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev04

REVISIÓN

TRATAMIENTO DE LA BETA TALASEMIA. ¿SE PUEDE CURAR LA TALASEMIA?

TREATMENT OF BETA THALASSEMIA. CAN THALASSEMIA BE CURED?

Ana Villegas Martínez^{1,2,3}; Ataulfo Fernando González Fernández^{2,3}; Paloma Ropero Gradilla^{2,3}; Jorge Martínez Nieto^{2,3}; Celina Benavente Cuesta^{2,3}

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Hematología.

2. Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid.

3. Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

Palabras clave:

Beta talasemia;
Opciones terapéuticas;
Quelación;
Terapia génica;
Edición génica.

Keywords:

Thalassemia beta;
Therapeutic options;
Chelation;
Gene therapy;
Gene editing;

Resumen

Las talasemias son un grupo muy heterogéneo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por una disminución o ausencia de síntesis de una cadena de globina. Según la cadena disminuida o ausente las talasemias se clasifican en β talasemia, α talasemia y otros tipos no tan frecuentes. La β talasemia puede ser una enfermedad grave transfusión dependiente (TDT) que requiere transfusiones programadas periódicas a lo largo de toda la vida del paciente, también hay formas intermedias menos graves, no dependientes de transfusiones (TNNDT) y portadores silentes o rasgo talasémico, que son asintomáticos.

Transfusión y quelación son los 2 pilares clásicos en los que se basa el tratamiento de la TDT.

El único tratamiento curativo de la enfermedad era el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo, no es una opción terapéutica para muchos pacientes, por la limitación para encontrar donantes HLA idénticos familiares.

En la actualidad contamos con un nuevo medicamento de terapia avanzada, de edición génica, procesado "ex-vivo" en el laboratorio, mediante la técnica de CRISPR-Cas 9, que ha sido aprobado por las Agencias reguladoras FDA y EMA para el tratamiento de la TDT. Casgevy está indicado para pacientes con TDT, a partir de 12 años, en los que siendo candidatos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, no es posible realizarlo por carecer de un donante HLA familiar idéntico.

En este artículo comentaremos con más detalle esta nueva opción terapéutica aprobada condicionalmente, para los pacientes con TDT que se postula como un tratamiento con potencial acción curativa de la enfermedad.

Abstract

Thalassemias are a very heterogeneous group of hereditary diseases characterized by a decreased or absent synthesis of a globin chain.

According to the decreased or absent chain thalassemias are classified into β thalassemia, α thalassemia and other not so frequent types. The β -thalassemia can be a severe transfusion-dependent disease (TDT) requiring periodic scheduled transfusions throughout the patient's life, as well as less severe forms called intermediate non-transfusion-dependent thalassemia (TNNDT) and silent carriers or thalassemic trait, which are asymptomatic.

Transfusion and chelation are the two classic pillars on which the treatment of TDT is based.

The only curative treatment for the disease was allogeneic transplantation of hematopoietic progenitors, but this is not a therapeutic option for many patients, due to the limitation of finding HLA-identical family donors.

We now have a new advanced therapy drug, gene-editing, processed "ex -vivo" in the laboratory, using the CRISPR-Cas 9 technique, which has been approved by the FDA and EMA regulatory agencies for the treatment of TDT. Casgevy it is indicated for patients with TDT, aged 12 years and older, who are candidates for allogeneic transplantation of hematopoietic progenitors but are unable to undergo it due to the lack of an HLA-identical family donor.

In this article, we will discuss in more detail this new therapeutic option conditionally approved for patients with TDT that it is postulated as a treatment with potential curative action of the disease.

Autor para la correspondencia

Ana Villegas Martínez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 - 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: anamaria.villegas@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Las talasemias son un grupo muy heterogéneo, tanto molecular como clínico, de anemias hemolíticas hereditarias, que se caracterizan por una disminución o ausencia de síntesis de una o más cadenas de globina, que entran a formar parte de la hemoglobina. La cadena sintetizada en menor cuantía, es por lo general normal en su composición y en su estructura, a diferencia de lo que sucede en las hemoglobinopatías estructurales (1, 2).

Desde el punto de vista genético, según la cadena que está disminuida o ausente, las talasemias se clasifican en α , β , $\delta\beta$, $\epsilon\gamma\delta\beta$, δ talasemia, o γ talasemias. Además, pueden desarrollar el fenotipo talasémico algunas hemoglobinopatías estructurales que también presentan disminución de síntesis de la cadena de globina y se expresan con microcitosis e hipocromía.

La hemoglobina normal del adulto (HbA) es un tetrámero formado por 2 cadenas α y 2 cadenas β , de ahí que las talasemias más frecuentes pertenezcan a estos dos grupos.

Por otra parte, las mutaciones causantes de β o α talasemia se clasifican en β^0 o α^0 cuando el alelo alterado no da lugar a la producción de proteína y en β^+ o α^+ cuando hay disminución de síntesis, pero el alelo alterado aún codifica algo de cadena (3).

Desde el punto de vista clínico las β talasemias pueden clasificarse en talasemia mayor que constituye la forma más grave de la enfermedad en la cual, los pacientes dependen de transfusiones a lo largo de toda la vida, formas intermedias, menos graves y talasemia minor o rasgo talasémico, que corresponde a los portadores heterocigotos asintomáticos, con microcitosis e hipocromía.

En los últimos años existe la tendencia clínica a simplificar la clasificación de los casos sintomáticos, según los requerimientos transfusionales en talasemias dependientes de transfusiones (TDT) que para mantener su hemoglobina requieren transfusiones periódicas regulares y talasemias no dependientes de transfusiones (TNDT) que no requieren este régimen de transfusiones periódicas o incluso estos pacientes nunca se han transfundido o solamente en contadas situaciones (2, 4).

A pesar de ser una enfermedad altamente prevalente en países de la cuenca mediterránea como Italia, Chipre o Grecia, así como en otros países del sudeste asiático, norte de África o África tropical, en España la incidencia de talasemia es baja 0.1-2% de formas leves o heterocigotas (5). En los últimos 20 meses el registro Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia ha recogido 72 casos de TDT y 69 pacientes de TNDD (6,7). El estudio se ha llevado a cabo analizando los pacientes según el número de transfusiones realizadas al año, edad, procedencia familiar, datos clínicos y tratamiento, así como el estudio molecular completo de los genes β y α .

FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología juega un papel fundamental la ausencia de cadenas beta y el exceso de las cadenas alfa sobrantes, con las que se aparea, que son muy inestables y precipitan en el interior de eritroblastos y hematíes (2, 8). Las cadenas alfa forman agregados que oxidan membranas y proteínas y que precipitan e inducen apoptosis y muerte precoz de eritroblastos en médula ósea, antes de convertirse en hematíes, originando eritropoyesis ineficaz. En la sangre periférica los hematíes son destruidos en las sinusoides esplénicas produciendo anemia hemolítica.

Como consecuencia aparece anemia crónica grave, con hipoxia, expansión de la médula ósea con múltiples alteraciones esqueléticas, hepatoesplenomegalia y eritropoyesis extramedular (1,2, 3, 8).

La hipoxia y el aumento de eritropoyetina, incrementan la producción de eritroferrona, con bloqueo de hepcidina y aumento de absorción de hierro a nivel intestinal, que unido a la sobrecarga férrica producida por la terapia transfusional periódica condicionan un estado de sobrecarga de hierro con daño multiorgánico. Esta sobrecarga puede afectar a hígado con fibrosis, cirrosis y en ocasiones carcinoma hepatocelular, alteración cardíaca con miocardiopatía dilatada, afectación endocrina con diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, e hipopituitarismo.

A larga pueden observarse otras manifestaciones clínicas como hiperesplenismo, coledocistitis, osteoporosis, úlceras maleolares e hipertensión pulmonar.

TRATAMIENTO

El tratamiento convencional se sustenta en dos pilares fundamentales. La corrección de la anemia mediante soporte transfusional periódico y la terapéutica quelante para la prevención y tratamiento de la sobrecarga férrica.

Este tratamiento combinado ha permitido mejorar sustancialmente la supervivencia de estos pacientes, ya que sin transfusiones fallecían en la primera década de la vida y sin quelación alrededor de la segunda década.

La decisión de iniciar el soporte transfusional con concentrado de hematíes se basa en datos clínicos y la cifra de hemoglobina (Hb). Con cifras de Hb <7 g/dl se debe comenzar la transfusión. Puede programarse con cifras >7g dl, si los niños presentan retraso del crecimiento, manifestaciones óseas o esplenomegalia (4).

El régimen transfusional comienza aproximadamente entre el primer y segundo año de vida y dependiendo de los factores previamente señalados no debe retrasarse dado que el problema

de aloinmunización es menor en los primeros años de vida.

Con el régimen transfusional disminuye la eritropoyesis ineficaz, se previenen las lesiones esqueléticas, la hepatoesplenomegalia y la absorción intestinal de hierro.

Antes de comenzar las transfusiones se recomienda realizar el fenotipo extendido de los antígenos eritrocitarios y transfundir concentrados de hematías isogrupo para los antígenos del sistema ABO, Rh, Kell para evitar posteriormente aloinmunizaciones y reacciones hemolíticas (9, 10).

Se recomienda transfundir con niveles previos de Hb de 9-10 g/dl y no sobrepasando una cifra posterior de Hb de 14-15 g/dl. En general se requieren 1-2 concentrados de hematías mensuales.

El segundo pilar importante del tratamiento es la quelación de la sobrecarga férrica.

La sobrecarga férrica es una consecuencia inevitable de la terapia transfusional crónica, de tal modo que al cabo de 4 años el paciente puede tener una carga de hierro de 20-25 g, dado que no existe un mecanismo fisiológico de excreción de hierro y las pérdidas fisiológicas son de 1mg/día.

Para eliminar el daño multiorgánico es necesario comenzar con el tratamiento quelante, aproxima-

damente un año después del comienzo de la terapia transfusional periódica, cuando los pacientes han recibido entre 10-20 transfusiones, o presentan una ferritina >1000 ng/ml o una concentración hepática de hierro >3mg Fe/g seco de tejido hepático. Con el tratamiento quelante ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes. Los pacientes bien quelados tienen una supervivencia más larga que los pobremente quelados, cuya supervivencia está muy disminuida (1,2,8,11).

Se debe de evitar que los pacientes presenten valores de hierro hepático ≥ 15 mg/g y de ferritina ≥ 2500 ng/ml, ya que por encima de estos valores existe alta probabilidad de arritmias, fallo cardiaco y muerte precoz (11).

Tres medicamentos están indicados para la quelación del hierro: deferoxamina, deferiprona y deferasirox. La deferoxamina ha sido el primer quelante desarrollado que ha permitido que muchos pacientes talasémicos llegaran a una edad adulta con una buena adherencia al tratamiento. Debido a su corta vida media se ha utilizado en bombas de infusión subcutánea durante 8-12 horas y 5 días a la semana. También es de gran utilidad por vía endovenosa.

En la tabla 1 se especifican las características de estos 3 quelantes. En la actualidad el más utilizado es el deferasirox, de administración oral y solo con una toma diaria.

Tabla 1.

	Deferoxamina (DFO)	Deferiprona (DFP)	Deferasirox (DFX)
Indicación	Sobrecarga de hierro	Sobrecarga de hierro talasemia 2ª línea	Sobrecarga de hierro secundaria a transfusión
Vía de administración	Subc/intravenosa 8-12 horas/5 días semana	Oral 3 veces día	Oral 1 vez día
Posología mg/Kg/día	25-60	75-100	20-30
Vida Media	20-30 minutos	3-4- horas	12-16 horas
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático
Eliminación	Orina, heces	Orina	Heces
Aprobación	FDA, EMA	No FDA	FDA, EMA
Principales efectos adversos	Oculares, auditivos, retraso del crecimiento, reacciones locales	Gastrointestinales (GI), artralgia, neutropenia/ agranulocitosis	Gastrointestinales (GI), incremento de creatinina y enzimas hepáticas

La esplenectomía en el momento actual solo se prescribe ante situaciones puntuales, como hiperesplenismo o aumento importante de las necesidades transfusionales, por los problemas que pueden presentarse posteriormente, como hipertensión pulmonar o fenómenos tromboembólicos.

Hasta ahora la única terapéutica curativa de la talasemia mayor había sido el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, cuya realización ha sido muy limitada por la falta de donantes familiares HLA idénticos. Menos del 25% de los pacientes tienen un donante familiar y además se asocia con complicaciones asociadas al trasplante como rechazo del injerto y la necesidad de utilizar terapia inmunosupresora postransplante para prevenir y tratar la enfermedad injerto frente a receptor. C Li y colaboradores (12) recogen la evolución de 1110 pacientes talasémicos trasplantados y concluyen señalando que el trasplante es una buena opción si se efectúa en menores de 6 años y con una supervivencia superior al 90% si se realiza de familiar HLA idéntico. También la respuesta es buena utilizando donantes idénticos no familiares.

El trasplante haploidentico con ciclofosfamida postransplante también está obteniendo resultados muy prometedores.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Con el objetivo de disminuir el número de transfusiones y las complicaciones de la enfermedad se ha intentado sintetizar nuevas moléculas, unas estimuladoras de la eritropoyesis como mitapivat o análogos de la eritropoyetina, otras estimuladoras de la diferenciación celular como luspatercept, o modificadoras del metabolismo del hierro, tales como análogos de la hepcidina, inhibidores de TMPRSS6, inhibidores de ferroportina y otros varios (13). Sin embargo, el único tratamiento que ha sido aprobado por las agencias reguladoras de USA, FDA (Food and Drug Administration) y Europa, EMA (European Medical Agency) es el luspatercept que está comercializado y por lo tanto disponible en nuestro país (14).

Luspatercept es una proteína de fusión recombinante que se une a los superligandos del factor de crecimiento TGF β y bloquea la vía SMAD 2/3 reduciendo la fosforilización y promoviendo la diferenciación eritroide en la fase tardía de la maduración medular (14,15).

En 66 Congreso de la SEHH, en octubre de 2024 el Grupo Español de Eritropatología de la SEHH ha comunicado los resultados de 15 pacientes con β talasemia TDT tratados con luspatercept con un incremento de Hb en 5 de los 15 pacientes tratados (33,3%) y en uno de ellos con independencia transfusional (16).

TERAPIA GÉNICA

Durante décadas se había postulado que por ser la talasemia una enfermedad monogénica, la terapia génica estaba a punto de llegar. Finalmente podemos decir que en el momento actual es una realidad.

La terapia génica tiene el objetivo de curar potencialmente la enfermedad, bien insertando un gen HBB normal o manipulado, o bien modificando alguna proteína indispensable para el buen funcionamiento de la cadena de globina deficitaria.

La terapia génica en la TDT se puede realizar mediante diferentes mecanismos ex-vivo, tras extraer las células madre progenitoras del paciente y manipularse en el laboratorio mediante diferentes procedimientos tales como lentivirus, nucleasas en dedos de zinc o la técnica de edición genética con CRISPR-Cas9. Y tras un acondicionamiento mieloablativo, posteriormente se realiza la autotransfusión de las células madre hematopoyéticas del paciente procesadas en el laboratorio, en las cuales se ha corregido la mutación genética o el defecto ocasionado por esta mutación.

Hasta ahora hay dos procedimientos de terapia génica para la TDT. Ambas terapias han sido aprobadas, por las Agencias Reguladoras Americana (FDA) y Europea (EMA) y se definen como terapia de adición y terapia de edición (17). La primera betibeglogene autotemcel, beti-cel o zynteglo utiliza el vector lentivirus (lentiglobin BB 2095) aprobada por la EMA en 2019 y añade un gen HBB modificado, y la segunda exagamglogene autotemcel, exa-cel o casgevy utiliza la técnica CRISPR-Cas9 y será a la cual nos referimos en este trabajo más extensamente. El zynteglo ha sido retirado en Europa por decisión de la propia compañía responsable de su investigación y comercialización.

Exa-cel se basa en un hecho ampliamente conocido por los hematólogos (eritropatólogos). En la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF) se produce una mutación o delección en el promotor de las cadenas gamma A o gamma G del gen HBB y como consecuencia en el periodo postnatal no se produce el cambio de Hb Fetal (HbF; $2\alpha, 2\lambda$) a Hb A normal ($2\alpha, 2\beta$) y los pacientes siguen manteniendo niveles elevados de HbF a lo largo de toda su vida. Estos pacientes desde el punto de vista clínico son prácticamente normales. Una Hb F > 30% mejora la enfermedad al aparearse la cadena α con la λ y por lo tanto desaparecer el desequilibrio α/β y disminuir el número de cadenas α libres. Recordemos nuevamente que la fisiopatología de la enfermedad y la gravedad de la TDT están en relación directa con el número de cadenas α sobrantes que conllevan eritropoyesis ineficaz y anemia hemolítica.

Con la técnica CRISPR-Cas9 se rompe la unión GATA1, con el gen BCL11A, que es el responsable de la represión de la cadena λ en el periodo neonatal, y se vuelve a activar nuevamente produciendo Hb F.

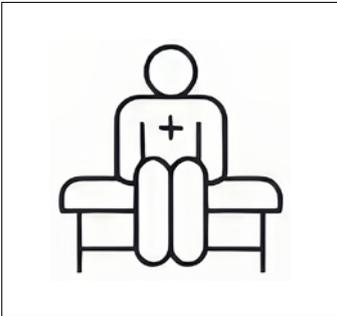
Exa-cel está indicado en el tratamiento de pacientes con TDT con edad superior a 12 años, en los que está indicado el trasplante de progenitores hematopoyéticos de familiar histocompatible, pero no es posible realizarlo porque no se encuentra un donante adecuado (18).

La eficacia y seguridad de exa-cel se realizó gracias a un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo (ensayo CLIMB THAL- 111), en pacientes con TDT en edades comprendidas entre 12 y 35

años. El primer paso consistió en la extracción de células madre progenitoras CD 34⁺, tras la movilización con G-CSF y plerixafor (figura 1), envío al laboratorio para su manipulación con la técnica CRISPR-Cas9 y a continuación una vez recibidas las células manipuladas realizar un autotransplante de progenitores hematopoyéticos. La mieloablación se lleva a cabo con busulfán y a las 2 a 7 días de este tratamiento, se realiza la infusión de las células procesadas (18,19, 20).

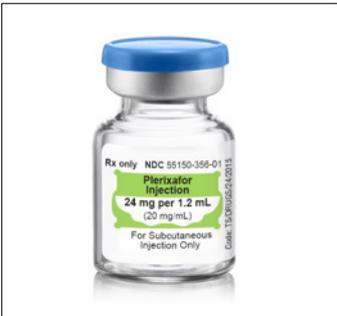
TALASEMIA

PRE-AFÉRESIS



Transfusión para Hb pre-aféresis $\geq 11\text{g/dL}$
Conservación de óvulos/espermatozoides

MOVILIZACIÓN



G-CSF 5mcg/Kg/12h durante 5-6d iv o sc
Al 4º d de G-CSF: Plerixafor 0,24mg/kg sc 4-6h antes de cada aféresis

AFÉRESIS Y ENVÍO



En 2 días consecutivos (máximo 3)
Obtención de células para dos productos:

- para envío y modificación Terapia Génica $\rightarrow \pm 20 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{Kg}$
- para reserva local (rescate) $\rightarrow \geq 2 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{Kg}$

Si insuficiente: otro ciclo de movilización en 14d
Envío a modificar. Recepción a -135°C (estable 2 años)

De acuerdo con ficha técnica Casgevy

Figura 1. Etapas del procesamiento de progenitores hematopoyéticos: Preaféresis, Movilización y Aféresis.

Por lo tanto, la terapia génica se basa en la infusión de las propias células del paciente y de ese modo se evitan los problemas inmunológicos derivados del trasplante alogénico.

La variable principal del ensayo consistió en evaluar el número de pacientes que consiguieron la independencia transfusional tras 12 meses o más de seguimiento, manteniendo una Hb \geq 9 g/dl (18). Se evaluaron 42 de los 52 pacientes que entraron en el ensayo y 39 cumplieron el objetivo principal (92,9%). Así mismo se cumplieron los objetivos secundarios (incremento de las Hbs total y Hb F) y a los 6 meses la Hb total ascendía a 12,2 g/dl y la Hb F era de 10,9 g/dl, de distribución pancelular y a los 24 meses persistía el incremento con cifras de Hb total de 13,1g/dl y de Hb F de 11,9 g/dl (19,20). Un año más tarde se volvieron a evaluar los 52 pacientes del estudio y en 49/52 se había conseguido la independencia transfusional, mantenida más allá de 12 meses (Hb \geq 9 g/dl, respuesta del 94,2%) con una mediana de duración de la independencia transfusional de 31 meses (12,8-59,4 meses). Así mismo se cumplieron las variables secundarias con el incremento de las Hb total y Hb F.

Dentro de los efectos adversos prácticamente la totalidad de los mismos fueron atribuidos al acondicionamiento mieloablativo con busufán. Solamente 2 pacientes tuvieron manifestaciones clínicas atribuidas a exa-cel: 1 caso con fracaso del injerto y trombopenia y otro con linfocitosis hemofagocítica. Ningún paciente falleció o tuvo que interrumpir el estudio por efectos adversos.

En el momento actual hay una plétora de nuevos medicamentos que evalúan tanto la terapia de adición génica como de edición genética.

La EMA ha aprobado condicionalmente Casgevy para pacientes con 12 años o a partir de esa edad, candidatos al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de un familiar HLA idéntico pero que carecen del donante familiar adecuado. La designación del medicamento se ha desarrollado bajo el Programa PRIME y ha recibido la aprobación frente a una necesidad de tratamiento no cubierta.

La aprobación condicional de la EMA se ha basado en los problemas que pueden plantearse a largo plazo derivadas del escaso número de pacientes tratados hasta la actualidad y al corto seguimiento de su evolución (19). El tratamiento con exa-cel también ha sido aprobado para pacientes con enfermedad de células falciformes grave (ECF), candidatos a un trasplante alogénico de donante familiar HLA idéntico pero que no tienen un donante adecuado (19,20).

La técnica de CRISPR-Cas9 requiere una guía de ARN, con la posibilidad de desarrollar aberraciones cromosómicas y necroptosis y, consecuentemente la inducción de procesos malignos. Por otra parte Cas9 rompe las dos cadenas de ADN que posteriormente necesitan ser reparadas. La reparación puede originar inserciones o deleciones que

pueden ocasionar apoptosis, reordenamientos genómicos e inducir cambios neoplásicos, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo para descartar cualquier proceso oncogénico. En la actualidad se está investigando con la terapia de edición de bases, tales como adenina o citosina y Cas9 inactivada, que no producen rotura de las dos cadenas de ADN y por lo tanto no generan los cambios genéticos señalados.

De momento no se han observado enfermedades neoplásicas en los pacientes tratados con exa-cel, aunque no se conoce a medio y largo plazo cual puede ser el riesgo de enfermedades malignas debidas a la edición génica (17,19).

CONCLUSIÓN

La talasemia transfusión dependiente es una enfermedad grave en la que el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero su realización es limitada por la falta de donantes HLA idénticos compatibles familiares y por las complicaciones asociadas al trasplante como fallo del injerto, enfermedad injerto frente al receptor y la necesidad del empleo postrasplante de tratamiento inmunosupresor. De ahí que la terapia génica de edición en la TDT sea una opción terapéutica muy relevante en el momento actual, con la posibilidad de la potencial curación del enfermo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Grupo Español de Eritropatología de la SEHH su inestimable ayuda en el estudio de la talasemia en España. Así como también a todos los pacientes y a sus familiares con TDT.

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. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia. *Lancet* 2012; 379(9813): 373-383.
2. Taher AT, Musallan KM, Capellini MD. β -thalasemias. *N Eng J Med* 2021; 384(8): 727-743.
3. Thein SL, Molecular Basis of β -thalasemia. *Cold Harb Perspect Med* 2013; 1: 3(5): 1-24.

4. Ropero Gradilla P, González Fernández FA. Talasemia en Eritropatología. SEHH. Ambos Marketing Services S.L. 2º edición. Barcelona 2024 ISBN. 978-84-125 780-7-2.
5. Villegas A, Ropero P, González FA, Anguita E, Espinós D. The thalassemia syndromes: Molecular characterization in the Spanish population. *Hemoglobin* 2001; 25(3): 273-283.
6. Menor Gómez M, Ropero Gradilla P, Fonte Leal C. et al. Registry of transfusion dependent beta-thalassemia (TDT), cases in Spain molecularly characterized over the past 20 months. *Blood* 2024; 144(supl 1): 5267.
7. Ropero Gradilla P, Menor Gómez M, Fonte Leal C. et al. Caracterización molecular de la talasemia transfusión dependiente (TDT) en España. *Sangre* 2024; 43(supl 1): 77.
8. Taher AT, Weatherall DJ, Capellini MD. Thalassemia. *Lancet* 2018; 391(10116): 155-167. Doi: 10.1016/so 140-6736(17) 31822-6.
9. Shah F, Sayin F, Trompeter S, Drasar E, Pig A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Rev* 2019; 37 (100588): 1-13. Doi.org/10.1016.
10. Lal A, Wong TE, Andrews J et al. Transfusions practices and complications in thalassemia. *Transfusion* 2018; 9999: 1-10.
11. Borna-Pignatti C, Capellini MD, De Sefano P et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107: 3733-3737.
12. Li C, Mathews V, Kim S et al. Related and unrelated donor transplantation for β -Thalassemia major: results an international Survey *Blood Adv* 2019; 3(17): 2562-2670. Doi 101182/bloodadvances.2019000291.
13. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A, Viprakasit V, Capellini MD. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusión-dependient β -thalassemia recommendations for best clinical practice and the use of novel strategies. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(10):897-909
14. Capellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A phase 3 trial of Luspatercept in patients with transfusion-dependent β thalassemia. *N Engl J. Med.* 2020; 382(13): 1219-1231.
15. Informe de posicionamiento terapéutico de Luspatercept (Reblozyl) en anemia dependiente de transfusiones asociada a síndromes mielodisplásicos o beta talasemia. IPT 103/2023.V1. 14 de febrero 2023.
16. De la Iglesia S, Morado M, Vicente A et al. Tratamiento con Luspatercept en pacientes con talasemia transfusión dependiente. Experiencia del grupo de Eritropatología. *Sangre*. 2024;43 (supl 1):78.
17. Lidonnici MR, Scaramuzza S, Ferrari G. Gene Therapy for hemoglobinopathies. *Hum Gene Therapy*. 2023;34(17,18) 793807- Doi 10.1089/hum. 2023. 138.
18. Locatelli F, Lang F, Vall D. Exagamglone Autotemcel for transfusión-depedent β thalassemia. *N Engl. J. Med.* 2024; 390(18): 1663-1676.
19. EPAR de exagamglone autotemcel disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exagamglone-autotemcel-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. Ficha técnica exagamglonén autotemcel (casgevy). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information-epar-casgevy-product-information>

Si desea citar nuestro artículo:

Villegas Martínez A, González Fernández AF, Ropero Gradilla P, Martínez Nieto J, Benavente Cuesta C. Tratamiento de la beta talasemia. ¿Se puede curar la talasemia?. An RANM. 2024;141(03): 241–247. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev05

SERENDIPIA Y MEDICINA, SU HISTORIA, FUNDAMENTOS Y FUTURO: HACIA UNA “SERENDIPIA ARTIFICIAL”

SERENDIPITY AND MEDICINE: ITS HISTORY, FOUNDATIONS AND FUTURE: TOWARDS AN ARTIFICIAL SERENDIPITY

Victor Maojo^{1,2,3,4,5}; Juan Pazos¹

1. Departamento de Inteligencia Artificial. Escuela Técnica Superior de Ingenieros Informáticos. Universidad Politécnica de Madrid.
2. Catedrático de Inteligencia Artificial y Director del Grupo de Informática Biomédica. Universidad Politécnica de Madrid.
3. Miembro, Academia Americana de Informática Médica (ACMI)
4. Miembro, Academia Internacional de Informática de Ciencias de la Salud (IAHSI)
5. Académico Correspondiente, Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME).

Palabras clave:

Serendipia;
Medicina;
Descubrimiento científico;
Penicilina;
Razonamiento deductivo;
Razonamiento inductivo;
Razonamiento abductivo;
Inteligencia Artificial;
Inteligencia Artificial Generativa.

Keywords:

Serendipity;
Medicine;
Scientific discovery;
Penicillin;
Deductive reasoning;
Inductive reasoning;
Abductive reasoning;
Artificial intelligence;
Generative artificial intelligence.

Resumen

La Serendipia, considerada clásicamente como “el descubrimiento de cosas no buscadas”, ha tenido una importancia decisiva en las ciencias humanas y tecnologías, y particularmente en la medicina. En este artículo se hace una revisión de múltiples descubrimientos serendípicos realizados en las ciencias biomédicas, más allá del clásico ejemplo de la penicilina y Fleming, y se describen los diversos tipos de serendipia propuestos. Más allá de esta revisión, se analizan los modelos de razonamiento lógico usados en la investigación científica, y cómo podrían justificar los procesos mentales que pueden conducir a los descubrimientos serendípicos. En este contexto, se propone una visión prospectiva del papel de la serendipia en el contexto actual del impacto de la Inteligencia Artificial en la ciencia y tecnología, y los fundamentos básicos de lo que podrá denominarse como “Serendipia Artificial”. En este sentido, las “alucinaciones” -errores- que aparecen en las respuestas realizadas por la IA generativa podrían ser una base futura para esas futuras serendipias artificiales.

Abstract

Serendipity, classically considered as “the discovery of things not sought”, has had a decisive importance in the human sciences and technologies, and particularly in medicine. This article reviews multiple serendipitous discoveries made in biomedical sciences, beyond the classic example of penicillin and Fleming, and describes the various types of serendipity already known. Beyond this review, the models of logical reasoning used in scientific research are analyzed, and how they could justify the mental processes that can lead to serendipitous discoveries. In this context, a prospective vision of the role of serendipity in the current context of the impact of Artificial Intelligence on science and technology is proposed, and the basic foundations of what could be labelled as “Artificial Serendipity”. In this sense, the “hallucinations” -errors- that appear in the responses made by generative AI could be a future basis for these future artificial serendipities.

INTRODUCCIÓN. SERENDIPIA: CONCEPTOS E HISTORIA

¿Qué es Serendipia? En la 23ª edición del DRAE del 2014 y en su actualización del 2022, en la entrada del término Serendipia aparece: “Adaptación del inglés Serendipity y éste de Serendip, hoy Sri Lanka, por alusión a la fábula oriental “The three Princess of Serendip” (1). También: “Hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual. El descubrimiento de la

penicilina fue una serendipia”. Sin embargo, dicha definición es incompleta o incluso incorrecta. En efecto, la serendipia se puede definir, en el sentido kantiano del término, como un descubrimiento o hallazgo fortuito, realizado por accidente o casualidad, sobre algo que no se estaba buscando pero que facilita una solución para otro problema ya existente con anterioridad. Citando otra fuente, Royston M. Roberts (2), dice: “Yo he acuñado el término “pseudoserendipia” para designar descubrimientos accidentales que logren culminar

Autor para la correspondencia

Victor Maojo
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

un camino de búsqueda, en contraste con el significado de la verdadera Serendipia, la cual describe descubrimientos de cosas no buscadas.” Según esta diferente visión, el descubrimiento de la penicilina, que se comenta en detalle más adelante, sería un descubrimiento pseudoserendípico, es decir, en realidad Fleming estaba buscando un agente antibacteriano cuando realizó su descubrimiento, por tanto no totalmente serendípico. Pasteur, en múltiples ocasiones utilizó la frase: “En los campos de la observación, el azar no favorece más que a espíritus preparados”. La primera vez que la utilizó pudo ser en 1854, con ocasión del discurso que pronunció como Decano en la inauguración del curso en la Facultad de Ciencias de Lille.

En el año 2000, “Serendipia” fue votada como la palabra más popular en el idioma inglés en el contexto de un concurso nacional convocado en un festival literario en Inglaterra (3). El término fue originalmente acuñado en el siglo XVIII por el escritor Horace Walpole tras leer el cuento de hadas persa “Los tres príncipes de Serendip”, antes mencionado, para referirse a “la facultad de hacer descubrimientos afortunados por accidente”. Desde sólo unas pocas referencias a finales de los 1950, en la actualidad aparecen en Google más de veintiocho millones de referencias para el término “serendipity”, cuando en 2008 sólo se habían registrado tres millones. Irónicamente, Serendipia es también una de las palabras más buscadas en inglés y una de las más difíciles de traducir. Habitualmente, se usa, un tanto imprecisamente, como sinónimo de suerte, “acaso...” o “chiripa”.

Se ha propuesto que existen tres postulados clave de la Serendipia: 1.- hallazgo accidental, 2.- descubrimientos debidos a la sagacidad del investigador, y 3.-, cuando el investigador está buscando algo diferente y encuentra el hecho -físico o conceptual- que va a ser descubierto. Pese a que la serendipia en la ciencia podría parecer un suceso muy improbable, o incluso anecdótico, desde una perspectiva científica su importancia es tal que un 10 % de los artículos científicos más citados sugieren la Serendipia como contribuyente a las innovaciones más revolucionarias (4). Si nos referimos a la farmacología para buscar ejemplos significativos en el campo de la medicina, podemos encontrar agentes farmacológicos tan significativos como:

- En el caso de la píldora anticonceptiva, en un inicio se buscaba una sustancia abortiva y se acabó descubriendo una sustancia anticonceptiva. No fue un golpe de suerte, ya que se conocía que el barbasco Cabeza de Negro, una planta casi extinta hoy en México, era usada desde hacía siglos por las mujeres indígenas y causó sorpresa su actividad biológica.
- Tres conocidas moléculas con propiedades antipsicóticas, como la clorpromazina, haloperidol y clozapina, fueron descubiertas tras una investigación en la que se buscaban fármacos con efectos antihistamínicos, analgésicos y

antidepresivos, respectivamente, por lo que podríamos categorizarlos como descubrimientos serendípicos primarios (5).

- Jenner, descubridor de la vacuna de la viruela -o más bien, la persona que la describió por primera vez, ya que se habían realizado preparados antivariolíticos con mucha anterioridad- no conocía la teoría microbiana que fue descrita años más tarde por Pasteur, por lo que su aportación se basaba en métodos observacionales. Jenner comprobó que las mujeres que ordeñaban vacas eran inmunes a la viruela. Así, propuso que el contacto de estas mujeres con el pus de las ampollas del ganado tenía el efecto de proteger a las mujeres de la infección con la viruela (6).
- Otro ejemplo de serendipia en fármacos es el minoxidil, originalmente usado como medicamento para la hipertensión. Muchos de los pacientes que lo tomaban notaron que su vello tenía mayor fortaleza y volumen. Por ello, se comenzó a usar como tratamiento tópico contra la alopecia.
- La viagra, conocido fármaco para el tratamiento de la disfunción eréctil, fue descubierto para este uso al aparecer como efecto secundario en un ensayo clínico para el tratamiento de la angina de pecho.
- El descubrimiento de la quinina para el tratamiento del paludismo cuenta también con su leyenda propia. Según esta, de dudosa credibilidad, la esposa del virrey de Perú, condesa de Chinchón, pudo ser curada de la malaria mediante el uso de corteza de un árbol. Posteriormente, se trajo esta corteza a Europa, y el conocido botánico sueco Linneo le habría dado el nombre de “chinchona” a esta clase de árboles, y de ahí se habría modificado el nombre a quinina. De todos modos, parece más creíble que simplemente esta corteza de árbol fuera usada por los indios americanos, y posteriormente los jesuitas la traerían a Europa. Los ingleses usarían después el gin-tonic, ya que la tónica contiene quinina, como preventivo para la malaria (7).
- Insulina: a finales del siglo XIX era aún desconocido que la diabetes mellitus, una enfermedad común, tuviera la etiología hoy conocida, la de un defecto glandular. En 1889, el profesor von Mering le pidió a su asistente en la Universidad de Estrasburgo, Minkowski, que extirpara el páncreas de un perro para un estudio de la absorción posterior de grasa intestinal. El perro comenzó a mostrar un aumento considerable de hambre y sed, a la vez que su orina atraía a las moscas, y un análisis posterior comprobó que la muestra contenía un claro exceso de glucosa. Años después, Banting y Best comprobaron que la administración de extracto de páncreas aliviaba los síntomas de la diabetes, descubriéndose así el sustrato de la insulina.

- La anestesia tuvo también un descubrimiento serendípico, cuando Wells asistió a una representación en el famoso circo Barnum, en la que se ofrecía una actuación con el ya conocido gas hilarante, que producía risas incontroladas. En ella, un participante sufrió una aparatosa herida, pero aparentemente no sintió dolor tras haber inhalado el gas. Wells, que era dentista, reconoció al momento su posible relevancia médica y comenzó entonces su aplicación en su consulta. Después de varios fracasos experimentales, se demostró en 1846 su uso como anestésico en operaciones quirúrgicas (8). En esta misma referencia, Cannon cita más ejemplos como son los descubrimientos de la regulación vasomotora del sistema nervioso por Bernard, la anafilaxia por Ricetto el descubrimiento de la vitamina K por Dam.

Asimismo, el refresco más consumido y conocido mundialmente, la Coca-Cola, tiene también un origen serendípico. Fue patentada en 1886, como “Pemberton’s French Wine Coca”, para propósito medicinal, como un estimulante tónico y nervioso y un posible remedio para los dolores de cabeza. Este derivado de la zarzaparrilla española llegó a ser más tarde el refresco más consumido del mundo y de siempre.

Sea como fuere, no se discute ya actualmente la importancia de los descubrimientos serendípicos y, sin embargo, en gran medida, sigue siendo una gran incógnita ya que, al menos de momento, el ser humano no puede controlarla ni producirla. Con todo, presenta una gran historia, llena de colorido y multitud de anécdotas. Ya en 1674 Robert Hooke, por algunos calificado como el azote de Newton -por las veces que le enmendó la plana-, aludía, aunque sin citarla, pues no conocía el término que se acuñó años más tarde, a la importancia de la serendipia en la investigación avanzada. En efecto, Hooke describía la invención como “sólo un golpe de suerte del azar”. Y escribió: “Descubriremos rápidamente que el número de observaciones e invenciones considerables recopiladas de esta manera superará cien veces a las que se encuentran intencionalmente”. (9). Lo más curioso del caso es que el propio Hooke fue beneficiario de la serendipia sin ser consciente de ello, y no reconoció su importancia. Así ocurrió cuando buscando el “paralaje” estelar se dio de bruces, serendípicamente, con la aberración astronómica. Se define “paralaje”, del griego cambio o diferencia, como el cambio aparente de la posición de un objeto que ocurre al mirarlo desde dos posiciones distintas. En astronomía, paralaje es la desviación angular de la posición aparente de un astro, dependiendo del punto de vista, elegido para observarlo. La importancia de la paralaje en la época de Robert Hooke era debida a que resultaba ser un experimento crucial para dilucidar cuál de los dos sistemas del mundo el geocéntrico, de Ticho Brahe, o el heliocéntrico de Copérnico, era correcto. El término aberración es polisémico hasta el punto de que el DRAE da varias explicaciones distintas del mismo. En astronomía, es el desvío aparente de los

astros, resultante de la combinación de la velocidad de la luz con el movimiento de la Tierra.

Quién sí lo aprovechó fue, años más tarde, en 1727, James Bradley (10). En 1775, Priestley corroboró la conclusión de Hooke al establecer que “se debe más a lo que llamamos azar, es decir, filosóficamente hablando, a la observación de acontecimientos que surgen de causas desconocidas, que a cualquier diseño adecuado o teoría preconcebida”(11).

En un sentido similar, Bridgman (12), comentaba: “Cuán rara vez el curso del desarrollo científico está determinado por factores que son bastante fortuitos en cuanto a cualquier conexión con el propósito humano inmediato”. Opinión que comparte Merton (13): “Será una profesión de fe bastante humillante, ya que atribuyo un papel considerable al azar”. Asimismo, Michel de Montaigne atribuía los éxitos en medicina principalmente a la buena fortuna (14). Por su parte, Root-Berstein (15) pensaba que la invención era guiada por la intención, pero el descubrimiento por la sorpresa. Harwitt, tras examinar 43 fenómenos cósmicos, concluyó que aproximadamente la mitad tuvieron lugar de una manera serendípica (3).

TIPOS DE “SERENDIPIA”

Los descubrimientos pueden tipificarse, que no clasificarse, como sigue:

1. No serendípicos, aquellos en los que se encuentra lo que se busca. A su vez, se dividen en:
 - a. Puros: Se busca X y se encuentra X, sin más. La inmensa mayoría de los descubrimientos son de este tipo.
 - b. Pseudoserendípicos: Se busca X y, por “chiripa”, se encuentra X. Por ejemplo, el principio de Arquímedes y la penicilina por Fleming. Sería un descubrimiento, casual, de una solución concreta a un problema que ya se estaba investigando. Posteriormente se describen estos dos descubrimientos, que justifican esta categoría pseudoserendípica.
2. Serendípicos: Se busca X y fortuitamente se encuentra Y, que no se buscaba y es tan bueno o mejor que X. Se subdividen en:
 - a. Puros: Se busca X y se encuentra Y. Por ejemplo, el descubrimiento de América. La mayoría de los descubrimientos serendípicos citados previamente son de este tipo.
 - b. Con “propina”. Se busca X y se obtiene X e Y. Por ejemplo, el computador. Dentro de este tipo de serendipia hay algún caso, en que la propina es múltiple, como es el caso

de la ecuación de Dirac, donde además de encontrar la ecuación del electrón, lo buscado, se encontró: la explicación del spin y el momento magnético de la partícula, la antimateria y la explicación de la teoría de campos.

Para probar lo aquí afirmado, forzoso es tener en cuenta el descubrimiento de la penicilina por Fleming. Ésta es, de forma resumida, su historia, tal y cómo la contó él mismo (16): “Se hicieron dos subcultivos de esos mohos (que habían aparecido fortuitamente sobre una placa que contenía bacterias), así como experimentos para descubrir las características de esa sustancia bactericida que se estaba formando claramente en el cultivo de los mohos y que se estaba difundiendo en el medio (nutritivo). Encontrándose que el caldo de cultivo en el que el moho había crecido adquirió sorprendentes características bacteriostáticas, bactericidas y bacteriolíticas, para muchas de las bacterias patógenas más frecuentes. Sospechando que eso podía ser un antiséptico que sería eficaz para aplicar o inyectar en las regiones afectadas por microbios sensibles a la penicilina.” Posteriormente, en su Nobel Lecture del 11 de Diciembre de 1945, dijo: “El trabajo que había sido llevado a cabo tras largo tiempo acerca del antagonismo (entre mohos y antisépticos) no tuvo influencia alguna sobre la invención de la penicilina. Esto fue el resultado de un incidente dichoso que se produjo cuando yo trabajaba acerca de un problema puramente académico, que nada tenía que ver con el antagonismo oponiendo los mohos a los antisépticos. En mi primera publicación yo habría podido decir que había llegado a mi conclusión de forma metódica, que suponía que había sustancias bactericidas producidas por los mohos, y que había comenzado a estudiar el problema. Eso hubiera sido falso y preferiría decir la verdad: que la penicilina había nacido de una observación accidental. Mi único mérito es que no desdeñé la observación y que abordé el problema como un bacteriólogo.” (17). El único testigo del “incidente” fortuito, Pryce, tiempo después (18) corroboró ese relato como sigue: “Él tomó el cultivo, lo observó y tras un rato dijo escuetamente: es curioso. Lo que me sorprendió es que no se contentó solamente con mirar, sino que actuó inmediatamente. La mayor parte de nosotros observa algo, siente que puede ser importante, pero permanece instalado en el asombro.”

Las palabras del propio Fleming muestran que él buscaba lo que ahora se denomina un antibiótico. Más aún, pues realmente él previamente había ya encontrado también fortuitamente uno, la lisozima, pero dicho antibiótico sólo era eficaz contra microorganismos no patógenos. Más aún, el 4 de septiembre de 1945, en una conferencia ante la Academia de Medicina de Lyon, Fleming afirmó que el verdadero descubridor de su moho había sido el francés Duchesne cuyos experimentos con cultivos de penicillium” habían sido publicados a finales del siglo XIX y dado a la luz cincuenta años después por un bibliotecario. Fleming añadía: “Mientras yo he descubierto los efectos antibacterianos del Penicillium por casualidad, Duchesne

había llegado a ellos mediante una investigación metódica.” En efecto, en 1896, el estudiante de medicina francés Clement Duchesne, mostró nítidamente la acción antibacteriana del “Penicillium”. Duchesne, había ingresado, con 20 años, en la Academia de Medicina Militar de Lyon. Había leído los escritos de Pasteur y estaba dedicado al estudio de los microorganismos. Sabía que si una sola espora del hongo caía en un pedazo de pan húmedo, fruta podrida, queso o jamón, en pocos días se multiplicaba. Y que en otros lugares en los que era de esperar que los hongos prosperasen solían hallarse ausentes. De este modo, aunque las células de este hongo eran muy frecuentes en el aire, casi nunca se las veía, con el microscopio, en agua que hubiese sido añadida a cultivos bacterianos. Duchesne se preguntaba si las bacterias mataban a los hongos. Alentado por Gabriel Roux, director del “Instituto de Salud Pública”, se entregó a su tesis de investigación sobre el tema del antagonismo entre bacteria y hongo. Como sujeto de investigación eligió el hongo “Penicillium glaucum”.

Al inicio, Duchesne descubrió que la presencia de la bacteria en un medio en el que estaba creciendo el hongo conducía, generalmente, a la rápida desaparición de éste. A pesar de lo cual, conjeturó que tal vez en la lucha por la existencia entre hongos y bacterias, podrían darse ciertas condiciones en las que el hongo prevaleciera, ganando la partida. Llevando dicha conjetura al terreno experimental, Duchesne, cultivó Penicillium en un pedazo de alimento húmedo al que transfirió bacterias de la especie “Escherichia Coli”. A las pocas horas, examinó el hongo y descubrió que la bacteria había sido aniquilada. A continuación, inoculó cultivos virulentos de microorganismos patógenos como la susodicha Escherichia Coli y bacterias tifoideas en conejillos de Indias, y luego inyectó a la mitad de los animales caldo nutritivo en el que había crecido el “Penicillium”. Sorprendentemente, al día siguiente, los animales a los que se les había suministrado el caldo estaban vivos, y los no inyectados muertos. Al parecer, el crecimiento de las bacterias en los animales había sido inhibido mediante el extracto crudo del hongo representado por el caldo. Un año después de iniciadas sus investigaciones, en 1897, Duchesne las describió en una tesis doctoral de 56 páginas (19). En ella señalaba que, desde sus tiempos de estudiante, apenas si había tenido ocasión de realizar unos pocos experimentos, y que, en cualquier caso, su trabajo debería repetirse y confirmarse. Y añadía que una investigación más profunda podría llevar a nuevos avances cuya aplicabilidad directa de higiene y terapia profilácticas quedaría de manifiesto. El 17 de diciembre de ese año, 1897, Duchesne obtuvo su doctorado y entró en la sanidad militar suspendiendo su actividad investigadora. Cinco años después, 1902, contrajo una enfermedad pulmonar, probablemente tuberculosis, que con altibajos, el 30 de agosto de 1912, lo llevó a la tumba. Sin duda, sin esa muerte prematura, con probabilidad rayana en la certeza, el descubridor de la penicilina hubiera sido él. Ambos, Fleming y Duchesne, tuvieron un predecesor el inglés John Tyndall (1820-1893), quién, siguiendo los trabajos de refutación de la

generación espontánea, mostró en 1874 la acción antibacteriana del *Penicillium glaucum*. Su informe fue leído ante la Royal Society of London en 1876 y publicado como monografía en 1881(20). Sin embargo, Tyndall no prestó la debida atención a sus observaciones y no intentó determinar el mecanismo de la acción que había descubierto.

Hay un caso de pseudoserendipia en medicina que no ha sido muy comentado como tal. Uno de los autores de este artículo tuvo conocimiento de este tema por una carta personal enviada a él por el mismo autor del descubrimiento, el médico australiano Barry Marshall, que obtuvo el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de la relación directa que existe entre el *Helicobacter Pylori* y la úlcera gástrica. En esta carta Marshall describía cómo, al investigar diversos aspectos de la úlcera gástrica a través de búsquedas de artículos relacionados, en Medline, aparecieron varios de ellos que mencionaban el *Helicobacter pylori* en casos de úlcera gástrica. Marshall escribió una comunicación sobre este tema y quiso publicarlo en una conferencia local; pero sorprendentemente, -o no tan sorprendentemente ya que la hipótesis principal existente en aquel tiempo relacionaba la úlcera gástrica con el estrés, y la aparición de una bacteria no resultaba convincente por la falta de datos concluyentes-, esa publicación fue una de las pocas que no fueron aceptadas en esa conferencia. Ante esta situación, Barry Marshall decidió ingerir una muestra con *Helicobacter pylori*, que le produjo una úlcera gástrica que luego tuvo que ser tratada con antibióticos, mostrando en este caso singular esta posible relación, luego confirmada en múltiples investigaciones posteriores. Este ejemplo muestra también la importancia de no confundir correlaciones con relaciones causales, ya que antes de este descubrimiento todos los datos existentes en la casuística del tema parecían indicar la relación directa entre estrés y úlcera gástrica. De repente la aparición de esta bacteria, el *Helicobacter pylori*, hizo que esta hipótesis fuese automáticamente modificada, para indicar la relación causal directa entre la bacteria y la úlcera gástrica. Inmediatamente después del descubrimiento de Marshall, los mismos datos que apuntaban al stress como causa ahora confirmaban la etiología bacteriana. Nota: no ha sido la primera vez que un investigador experimenta consigo mismo una hipótesis científica, ¡pero el elevadísimo número de fracasos, y sus consecuencias, sugieren que este método de experimentación no es el más adecuado!

Hay otros tipos posibles de descubrimientos indirectamente relacionados con la serendipia, pero que realmente no pueden ser llamados como serendipia pura o incluso pseudoserendipia. Un ejemplo sería cuando uno encuentra -por casualidad o sin ella-, no un fenómeno aún no descrito antes, sino a otra persona que ha descubierto algo o generado una hipótesis que puede conducir a toda una nueva investigación científica, pero que no se ha percatado de su relevancia en la misma u otra área científica. Hay múltiples ejemplos, algunos llamativos. Así, en 1925, un joven Norbert Wiener, padre de la Cibernética, impartió una conferencia

en la Universidad de Göttingen, Alemania, sobre los estudios que había hecho sobre la armonía musical -la vibración de una cuerda de una guitarra como ejemplo, en frecuencia y duración en el tiempo- y cómo la precisión en el tono implicaba una cierta vaguedad en la medición del tiempo, y viceversa. Aunque Wiener mismo era un gran experto en mecánica cuántica, en esa conferencia estaba Werner Heisenberg, que posteriormente, en 1927, habría comprendido la relevancia de la presentación de Wiener y, trasladando el concepto a la mecánica cuántica, describía su famoso Principio de Indeterminación. Este describe cómo no es posible medir a la vez la posición y momento de una partícula en el nivel cuántico, usando el mismo tipo de razonamiento que había usado Wiener, sin citarlo (21), cometiendo posiblemente así el “quasiplagio” que podríamos denominar “nostrificación”. Este término, adaptado del alemán “nostrifizieren”, y propuesto para su inclusión en el DRAE por los autores y otros colegas, se usaba en las universidades alemanas para hacer suyos los títulos otorgados por otras universidades también alemanas. Un competidor de Einstein, Max Abraham, que fue quien lo popularizó, lo usaba para señalar a quienes tomaban una idea, teoría, procedimiento, etc., ajeno y lo modificaban justamente lo suficiente para que pareciera propio, por lo que tiene matices diferentes al término castellano “apropiación”. Se ha propuesto repetidamente que el propio Einstein habría sido, él mismo, un nostrificador, lo que paradójicamente él mismo denunció al gran matemático David Hilbert, en relación a su Teoría de la Relatividad General. David Hilbert había escuchado en una conferencia la investigación que Einstein estaba haciendo para encontrar esta teoría, y Hilbert pensó él mismo en buscar la solución por métodos matemáticos, no experimentales, que encontró sólo unos pocos días más tarde que el propio Einstein, en una carrera científica histórica (22).

Hay múltiples ejemplos de este tipo de sucesos en la ciencia, cuando un despierto científico escucha o lee a otro científico -muchas veces de otras áreas científicas- que no ha sido consciente de la importancia de lo que ha comentado en una conferencia o artículo y lo aprovecha para su propio trabajo. Aunque hay en estos casos un componente mayor de “nostrificación” -hacer de uno mismo, o de varios, lo que es originalmente de otros, en resumen de un tema muy amplio en ciencia-, que la propia casualidad de coincidir en un momento y tiempo concreto con otra persona que ha hecho una observación que va a ser clave posteriormente. Otro ejemplo de nostrificación puede ser el famoso artículo sobre la teoría de la relatividad especial de Einstein, de 1905 (23), que olvida incluir referencias concretas de otros científicos como Poincaré, Lorentz, etc, sin los cuales no habría podido escribir su artículo. Se cita muchas veces la literaria historia de Einstein paseando e imaginando cómo la luz pasa por los árboles y cómo él, ya desde adolescente, imaginaría espacios curvos y paradojas de gemelos viajando en naves espaciales en el tiempo, pero más bien se debería pensar en su imaginación encendida por las lecturas de otros científicos previos.

Richard Feynman cuenta frecuentemente en sus numerosos libros y artículos cómo la observación de eventos cotidianos constituía frecuentemente el origen de sus investigaciones, aunque su colega Murray Gell-Mann -anteriormente amigo, no después, como se adivina fácilmente por este comentario- se refería, por ejemplo, a los famosos diagramas de Feynman como diagramas de Stückelberg, por el físico que fue el primero en idear una notación similar (24). El mismo Feynman sugería la influencia que Stückelberg tuvo en sus trabajos y recordaba con tristeza la falta de reconocimiento que había tenido por sus brillantes trabajos, que inspiraron a otros físicos de renombre. Stückelberg, de nombre Johan Melchior Ernst Karlo Gerlach (1905-1984), es un caso singular ya que sus avances en física teórica dieron como fruto varios Premios Nobel -que él no recibió-, entre ellos los de Hideki Yukawa, Schwinger, SinItiro, Feynman y Wilson. Un caso muy similar reciente es, tristemente para la Ciencia española, el de Francisco Martínez Mojica. Al estudiar la vida microbiana en los ambientes de extrema salinidad de Santa Pola, realizó un descubrimiento serendípico al intuir que grupos de bases repetidas y agrupadas (de ahí las siglas CRISPR en inglés), entre los millones de bases que componen un genoma bacteriano, podían significar algo para la biología de las bacterias (25). Este descubrimiento fue luego usado por Jennifer Doudna y Emmanuel Charpentier para crear las herramientas de edición genética que les valieron el Premio Princesa de Asturias en 2015 y el Premio Nobel de Química en 2020. Merecidos premios, pero que muchos consideran que seguramente deberían haber sido compartidos con el investigador ilicitano.

Otro ejemplo que se menciona a veces como serendípico es el de Watson y Crick con el descubrimiento de la estructura del ADN, pero la realidad fue que conocieron que una mujer colega, Franklin, había realizado una radiografía de un fragmento de ADN -radiografía que pudieron ver sin el permiso de Franklin, por cierto- en la que se podía intuir su estructura helicoidal. Se ha mencionado frecuentemente a Franklin y la “nostrificación” que hicieron Watson y Crick de su trabajo, pero también el sufrido becarío que ayudaba a Franklin en la realización de estas radiografías -probable causa del cáncer que acabó trágicamente con la vida de Franklin- es aún más frecuentemente olvidado en esa revisión de la historia.

UNA CONJETURA SOBRE LAS BASES Y LOS MECANISMOS DE LA SERENDIPIA

Los paseos por cualquier lugar y la observación de fenómenos singulares, es algo que le ocurre directamente y con frecuencia a muchas personas, pero el reconocimiento de esta singularidad y la importancia de esa observación casual es algo reservado a unos pocos.

Leo Szilard, uno de los grandes de la física del siglo XX, fue el primero en describir el concepto

“información” tal y como se conoce actualmente en ciencia y tecnología. En 1933, Szilard asistió a una conferencia de otro gran físico, Ernest Rutherford, en la que éste había desechado la idea de que pudiese generarse una gran cantidad de energía de los átomos. Al salir de la conferencia Szilard se paró en un semáforo -hoy famoso por este hecho- cerca del British Museum en Londres. Al cambiar la luz del semáforo al color verde, una idea inmediatamente surgió en su cabeza, pensando en que, si fuese posible encontrar un elemento químico que, bombardeado por un neutrón pudiese liberar dos neutrones, esto llevaría a una reacción en cadena que liberaría cantidades enormes de energía (26). Poco tiempo después patentó la idea, aunque ni americanos, japoneses, rusos o alemanes le pagaron nada por su uso ni le pidieron permiso al intentar fabricar la primera bomba atómica.

El madrileño maestro de canto Manuel García Jr, hijo del cantante favorito del compositor italiano Gioachino Rossini y hermano de la mítica soprano María Malibrán, caminaba un día por un parque cuando observó el reflejo de la luz en unos árboles cercanos, e imaginó lo que podría ser el uso de espejos para observar la laringe de los cantantes a los que daba clase. Esta idea le llevó a la construcción del primer laringoscopio realizado con éxito y que fue publicado por el autor en los Proceedings de la Royal Society de Londres (27), llevando al inicio pionero de la otorrinolaringología moderna. La revista JAMA publicó en 1905 (28) una reseña del homenaje que se había realizado a Manuel García, ya centenario, por este descubrimiento pionero. También hay que decir que los editores de la revista, en tiempos modernos, han olvidado este hecho publicado en su misma revista y niegan esta autoría pionera del maestro madrileño, como los autores han podido comprobar en una comunicación reciente enviada a JAMA.

El nacimiento de la informática médica puede considerarse fruto de una casualidad, que también podría tipificarse como pseudoserendípica. Diversos médicos, que trabajaban en hospitales de Salt Lake City, Ginebra y Boston, observaron en sus recorridos rutinarios de los hospitales en que trabajaban, las unidades de Informática que acababan de ser situadas -en los años 1960- en salas alejadas de la parte clínica o de laboratorios. Allí pudieron ver los computadores que se habían comprado por los gestores económicos para manejar las estadísticas y gestiones financieras de los hospitales. Al sentir la curiosidad de conocer para que servían esos dispositivos, tan caros y enormes en aquel tiempo, y preguntar por su finalidad, obtuvieron una respuesta similar: “estos computadores se usan para manejar grandes cantidades de datos y hacer cálculos complejos”. Seguramente otros muchos hicieron la misma pregunta y pasaron sin más, pero ellos inmediatamente pensaron en las posibilidades que habría para su uso en la investigación médica, ya que en su trabajo científico previo tenían precisamente grandes problemas al tener que manejar grandes cantidades de datos, cuya solución encontraron en el uso de computadores. Esos fueron los casos

de los pioneros del área Jean Raoul Scherrer, en Ginebra, de Octo Barnett en el Massachusetts General Hospital de Boston, y de Homer Warner en la University of Utah. Estos tres investigadores contaron a los autores, muchos años después, cómo había sido este primer encuentro de cada uno de ellos, que marcaría el inicio de toda una disciplina científica, que ha acabado siendo una especialidad médica en países como los Estados Unidos.

investigación serendípica -particularmente en la pseudoserendípica-. En efecto, estas neuronas inconscientes habrían estado continuamente activas en los científicos que realizaron estos descubrimientos, y ante un fenómeno habitual, que no hubiese llamado la atención en la mayoría de personas de la calle, e incluso investigadores, habría desencadenado otra activación neuronal consciente. Un ejemplo es el famoso “¡Eureka!” de



Figura 1. Uno de los autores (VM) con dos de los pioneros de la informática médica, Homer Warner y Reed Gardner, en Salt Lake City (2011)

Las investigaciones realizadas en el siglo XXI sobre mecanismos cerebrales inconscientes y automáticos han recordado las ideas premonitorias de Freud sobre estos procesos inconscientes, propuestas hace un siglo. El Nobel Eric Kandel reconsideraba esa propuesta de Freud, recordando la existencia de un inconsciente -no reprimido, contrariamente a la concepción psicoanalítica clásica de Freud- que constituye una actividad cerebral de una importancia mucho mayor a la que se ha considerado hasta hace poco, al no estar focalizada en impulsos instintivos ni conflictos psicológicos ocultos a la consciencia (29). Estos mecanismos inconscientes serían clave en numerosas tareas rutinarias, hábitos y habilidades perceptivas y motoras, que requieren memoria implícita. Pese a no estar sujeto al tipo de represiones y complejos sexuales a los que se refería Freud en su teoría psicoanalítica, el inconsciente implícito no es accesible directamente a la conciencia -de ahí, por ejemplo, la limitación de educir todo el conocimiento de expertos para construir sistemas de Inteligencia Artificial basados en el conocimiento-.

Aquí se propone la conjetura siguiente: el papel de estas neuronas inconscientes sería clave en la

leyenda, gritado por un Arquímedes que estaba concentrado en resolver el problema planteado por el rey Hierón II para averiguar cómo calcular la proporción real de oro en la corona que un joyero artesano le había entregado, y así descartar que le hubiese estafado. Al introducir su cuerpo en una bañera para darse un baño, como habría pasado millones de veces antes en tantos humanos, Arquímedes habría observado con atención el fenómeno que se producía, desplazando el agua con su cuerpo, descubriendo así la base del Principio físico que posteriormente describiría y lleva su nombre. Una actividad inconsciente, continua, habría propiciado ese descubrimiento. Son incontables los casos musicales en los que músicos afirman haber soñado célebres composiciones musicales durante ese periodo de descanso, particularmente en una primera fase del sueño, como Paul McCartney de The Beatles con sus célebres Let it be y Yesterday, Keith Richards de The Rolling Stones con su Satisfaction, o Tchaikovsky que contaba que no podía dormir, asediado por la música que su cerebro continuamente creaba. Kandel describía la actividad de estas neuronas inconscientes en los procesos creativos

en las artes visuales, que nosotros hemos trasladado al ámbito de la música en otra publicación reciente (30).

Esa actividad inconsciente continua en personas que buscan solucionar problemas -Fleming con investigaciones biológicas antibacterianas, Szilard en la mecánica cuántica, Manuel García con el estudio de la laringe de sus alumnos de canto- habría propiciado ese “relámpago creativo”, esa actividad cerebral desencadenada súbitamente ante la observación de un fenómeno, que llevaría posteriormente al descubrimiento científico.

¿Cuál sería entonces el mecanismo lógico de ese proceso serendípico o pseudoserendípico que se produce en esos pocos, geniales científicos de aparente intuición o suerte, pero siempre predispuestos a concentrar su atención en fenómenos ocasionales que otros ni siquiera considerarían? El tipo de razonamiento lógico habitual en las ciencias naturales es el inductivo.

Ante una serie de observaciones $O_1, O_2, O_3, O_4 \dots O_n$, se elabora una regla inductiva R , que engloba estas observaciones. Esta regla será válida hasta que aparezca otra observación que la invalide, haciendo necesaria la búsqueda de otra regla nueva, que pueda englobar esas nuevas observaciones. Como decía Bertrand Russell (31), un pollo puede hacer un proceso de razonamiento inductivo después de que observe que cada día por la mañana el granjero le da comida, y ese proceso se repita durante dos meses. La regla inductiva sería “el granjero me da comida todas las mañanas”, que se probará como cierta durante un tiempo posterior, hasta que un buen día el granjero coge el pollo, lo mata y se lo come, invalidando la regla, y apareciendo otra nueva, más precisa: “el granjero le da comida al pollo todas las mañanas hasta que un día lo mata y se lo come”.

De este modo en las ciencias naturales no existirá la verdad absoluta sino que habrá una búsqueda continua de la verdad, sin poder estar nunca seguros de que se llega a una verdad definitiva. Por otra parte, el razonamiento deductivo, utilizado también en la ciencia, por ejemplo, en procesos de clasificación como es el caso del diagnóstico médico, se tiene una proposición que se conoce que es cierta ($p \rightarrow q$) -o un conjunto de ellas- y entonces ante la aparición del hecho P , puede deducirse Q . En el diagnóstico médico, el profesional médico evalúa las diferentes hipótesis existentes, basándose en sus conocimientos y experiencia, pide una serie de pruebas, y al final elabora el diagnóstico más plausible, descartando otras hipótesis más inciertas. El problema en la ciencia es que esta proposición, o el conjunto de ellas, es raramente seguro que sea cierta -salvo en el caso de las matemáticas, donde puede demostrarse su certeza, en contextos matemáticos específicos- mientras que en el caso por ejemplo de los diagnósticos médicos habrá una incertidumbre asociada a ella.

En un tercer tipo de razonamiento, denominado abductivo, uno se encuentra con la aparición de un hecho Q , y podrá abducir que la causa de esta

será ese hecho P , con el que se puede construir esa regla $p \rightarrow q$. En inteligencia artificial ha habido numerosas investigaciones basadas en el razonamiento inductivo y el relacionamiento deductivo, pero ha sido más complicado la modelización y formalización del razonamiento abductivo (32).

Una conjetura que es posible aventurar sobre la base del razonamiento utilizado en el descubrimiento serendípico es que la investigación científica normal en las ciencias naturales se basaría en el razonamiento inductivo, pero el descubrimiento serendípico o pseudoserendípico tendría un componente diferente, con mayor peso del razonamiento abductivo, que se ha asociado tradicionalmente también con la formación de hipótesis científicas y la creatividad artística, por ejemplo. Ante una observación concreta, inesperada, que no coincidiría con el conocimiento científico existente en un momento concreto, la mente abierta del descubridor serendípico, elaborará una nueva hipótesis, insospechada hasta entonces, que llevará posteriormente por él -u otros, como fue el caso de Fleming, ya que el descubrimiento que él hizo del penicillium en las muestras contaminadas, tuvo que esperar hasta la Segunda Guerra Mundial para que otros equipos de bioquímicos aislase la penicilina para su uso médico, tan necesario en ese periodo bélico.



Figura 2. Primera radiografía médica realizada por Wilhelm Röntgen mostrando la mano de su esposa Anna Bertha Ludwig. Wikimedia Commons.

Como anécdota, un descubrimiento serendípico puede implicar que el científico sea inmediatamente consciente de su importancia potencial, pero no de sus consecuencias secundarias -¿o sí?. Röntgen descubre los Rayos X en su laboratorio pero la primera prueba que realiza para probar su posible aplicación médica la hizo con la mano de su mujer, con varios experimentos que implicaban una alta exposición de ella a los Rayos X, con efectos difíciles de predecir en ese momento. También hay una radiografía conocida que hizo Röntgen de la mano del histólogo Kolliker -también recordado porque fue la primera figura de la medicina que reconoció la importancia de los descubrimientos neuronales de Ramón y Cajal. También Jenner, que tenía varios hijos, hizo el primer experimento de su vacuna con el hijo de su jardinero, o Leonardo Da Vinci renunció al orgullo de poder ser el primer hombre en volar dejando la prueba de su artilugio volador a algún otro confiado probador.

¿INTELIGENCIA ARTIFICIAL + SERENDIPIA = SERENDIPIA ARTIFICIAL?

Desde el año 1956 -año “oficial” de inicio de la Inteligencia Artificial (IA)- se ha propuesto en numerosas ocasiones que la IA podría realizar todo tipo de tareas cognitivas que realizan los seres humanos. Entre estas se puede destacar la memoria, razonamiento lógico, planificación, búsqueda de información, manejo del lenguaje, etc. Posteriormente ya se empezaron a sumar diversas propuestas más complejas acerca de cómo los sistemas de IA podrían plantear ideas creativas artísticas, por ejemplo, en literatura, música o pintura, por ejemplo- o realizar descubrimientos científicos. En los últimos años, el desarrollo de sistemas del llamado “Deep Learning” y de la IA generativa plantea también la posibilidad de que estos sistemas acaben creando nuevas hipótesis, obras artísticas, descubrimientos científicos, incluso si en la actividad o planificación de sus desarrolladores no había sido diseñado así. Estos sistemas de IA generativa comienzan a tener comportamientos autónomos inesperados (33), que pueden ser incluso peligrosos -como engañar a sus diseñadores o tener iniciativas propias no previstas-, que serían una de las posibles consecuencias futuras de la propia complejidad -creciente, casi mes a mes- de estas redes profundas, con cientos de capas de neuronas artificiales, que acabarían teniendo comportamientos emergentes no previstos en un principio en su diseño original.

La enorme cantidad de datos de los que puede disponerse en múltiples áreas, y la medicina es solo un ejemplo de ello, ha favorecido la creación de bases de datos gigantescas. Colaboradores de los autores trabajan en proyectos en los que manejan datos de cientos de millones de pacientes para selección de candidatos a ensayos clínicos. Estas bases de datos se amplían hasta el punto que es previsible que toda la población humana esté incluida en un tiempo cercano en estas bases de datos, consciente

o inconscientemente. Cuando uno acepta sin más las “cookies” asociadas a las comúnmente llamadas “apps” o a páginas Web concretas, o acepta asimismo el contrato que casi nadie suele leer al descargar estas apps, está poniendo sus datos a disposición de la empresa que ha creado esta aplicación. Obviamente estos datos pueden ser usados para el propio beneficio de la empresa -económico, social, incluso político, como ha pasado con el caso de uso de información de votantes estadounidenses que tenían información personal en Facebook, que fue aprovechada por otra empresa para la primera campaña presidencial de Donald Trump en Estados Unidos, que finalmente llegó a ser presidente. Estas enormes bases de datos facilitan la búsqueda de correlaciones que pueden tener también un gran interés científico o médico. Es sabido que las correlaciones no implican una relación causal, pero pueden ser el inicio de generación de una hipótesis o conjetura que puede ser posteriormente confirmada. De hecho, el primer sistema de aplicación de la IA con éxito, el sistema experto DENDRAL, tenía como meta la generación de hipótesis científicas partiendo del conocimiento y la información que manejaba, para el análisis de señales de espectrografía, el premio Nobel Joshua Lederberg (34)

El ejemplo antes comentado de Barry Marshall y la correlación que aparecía en un número de artículos científicos en Medline, entre el *Helicobacter pylori* y la úlcera gástrica, que luego él pudo sugerir como significativa, es un ejemplo. En un trabajo previo, uno de los autores, años antes de que apareciera ChatGPT, ya había usado con sus colaboradores un *Transformer* para analizar Pubmed completo para la búsqueda de ciertos tipos de información (35). Transformers son sistemas preentrenados de IA, capaces de realizar procesamientos muy complejos centrando su atención en un conjunto concreto de palabras en un texto, usados en sistemas como ChatGPT, cuya T viene de *Transformer*. Este uso de los *Large Language Models* (grandes modelos de lenguaje, en español) y *Transformers* de la IA generativa para analizar conjuntos de datos gigantescos como los de Pubmed, puede favorecer muy pronto la posibilidad de generar un alto número de hipótesis y conjeturas, algunas de las cuales podrían ser comprobadas o descartadas por científicos que usan estos sistemas de IA. Un sistema como DeepMind con AlphaFold de Google (36), que ha conseguido predecir la estructura tridimensional de cientos de miles de proteínas, había sido premiada con el premio Lasker, que suele ser anticipo del Premio Nobel, y que en efecto consiguieron sus autores en Octubre de 2024. Asimismo, sólo un día antes Hopfield y Hinton consiguieron el Premio Nobel de Física por sus avances en las redes de neuronas artificiales, también de IA, y es posible anticipar que haya en un futuro cercano un premio Nobel de Fisiología y Medicina concedido a una investigación que haya sido fuertemente apoyada, o incluso basada, en una propuesta realizada con IA gracias a sus capacidades de análisis masivo de datos en áreas como la medicina.

Las “alucinaciones” mismas, que son efectos no deseados de las preguntas -los llamados “prompts”

que se hacen a un sistema de IA Generativa, tipo Chat GPT, con respuestas erróneas o incluso disparatadas, no son más que el resultado de los cálculos probabilísticos que el sistema hace para encontrar una respuesta adecuada al generar el texto de respuesta, calculando las palabras que deben ir conjuntamente en las frases de esa respuesta. Estas respuestas pueden parecer absurdas en muchas ocasiones, pero se basan en un cálculo probabilístico, y no es posible descartar tampoco que alguna de estas muchas alucinaciones pudiera tener un significado mucho más profundo que un simple error. De hecho, anecdóticamente, la hipótesis planteada por Marshall al proponer la relación causal entre úlcera gástrica y *helicobacter pylori* ni siquiera fue considerada como plausible la primera vez que quiso presentarla en un congreso nacional. Muchas de las ideas que han cambiado la ciencia fueron originalmente consideradas como “ideas locas”, y no diferirían de algunas de las muchas alucinaciones que un sistema de IA generativa puede crear. Los mismos Einstein y Bohr solían desechar propuestas erróneas de otros científicos como “no suficientemente locas” para poder ser consideradas como posibles grandes descubrimientos científicos. Será entonces cuestión de que el científico esté despierto y atento a este inmenso número de alucinaciones para poder descubrir en ellas el equivalente a una observación que podemos realizar en el mundo real, y que lleve a propuestas de investigación basadas en esta aparente “Serendipia Artificial”.

CONCLUSIONES

En este artículo se han recogido numerosas historias y descripciones de sucesos y descubrimientos que han sido denominados serendípicos tradicionalmente, o más recientemente también como pseudo-serendípicos. A estas historias tradicionales se han añadido otras vividas por los autores con los científicos que las originaron. Asimismo, se ha indicado que muchas de estas casualidades aparentes podrían tratarse de préstamos no originalmente pensados por los investigadores originarios de los eventos y “nostrificados” por los investigadores posteriores.

Se han descrito también diversas conjeturas acerca de los mecanismos conscientes e inconscientes que podían subyacer a los descubrimientos serendípicos que se han realizado, así como cuál sería el proceso lógico que podría seguir el cerebro humano para manejar este tipo de observaciones y descubrimientos. Esta es una aportación propuesta en el contexto actual del “boom” de la IA, particularmente de la que se denomina IA generativa. En este contexto se ha planteado en este artículo la posible aparición de situaciones futuras que se podrían denominar como “Serendipia Artificial”, en la conjunción entre Serendipia e Inteligencia Artificial, que llevaría a la creación de nuevas y numerosas hipótesis y conjeturas que podrán dirigir o ayudar en buena parte de la investigación científica de las próximas décadas.

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. Armeno, C (1975). Perigrinaggio di tre giovani figliuoli del Re di Serendippo. In, Enrico Cerrulli. Una raccolta persiana di novelle tradotte a Venezia nel 1557. Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, Memorie, classe di scienze morale, storiche et filologiche, ser. 8, vol. 18, fasc. 4. Accademia Nazionale dei Lincei. Roma.
2. Roberts, R. M (1989.) Serendipity. Accidental Discoveries in Science. John Wiley. New York.
3. http://news.bbc.co.uk/2/hi/uk_news/930319.stm
4. Campanario, J. M (1996). Using citation classics to study the incidence of serendipity in scientific discovery. *Scientometrics* 37: 3-24.
5. Rius Alarcó, F. La serendipia en el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá. 2016
6. Esteva de Sagrera, J. Edward Jenner e Ignaz Philipp Semmelweis: vacunas y antisépticos antes de la teoría microbiana. *Offarm: farmacia y sociedad*, Vol. 27, N°. 8 (SEP), 2008, págs. 98-10
7. Donoso, A., Neumann, M., y Arriagada, D. (2022). Fortuna y Serendipia: historia de algunos fármacos empleados en Cuidados Intensivos Pediátricos. *Andes pediatri* 93(4):591-598
8. Cannon, B. (1965). *The Way of an Investigator, A Scientist's Experiences in Medical Research*. Hafner Publishing Co.
9. Hooke, R. (1679). *Lectiones cutlerianae, or a collection of lectures: physical, mechanical, geograical & astronomical. Made before the Royal Society on several occasions at Gresham College*. John Martin. London.
10. Bradley, J. (1729). An account of a new discovered motion of the fixed stars. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 35: 637-661.
11. Priestley, J. (1775). *Experiments and observations of different kinds of air*. J. Johnson. London.
12. Bridgman, P.W. (1959). *The Way Things Are*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
13. Merton, R. K. & Barber, E. G. (2004). *The travels and adventures of serendipity. A study in historical semantics and the sociology of science*. Princeton University Press. N. J.
14. Thiry-Cherques, H. R. (2004). Chance and fortune. *Organization* 12(4): 590-600.
15. Root-Bernstein, R. S. (1989). *Discovering: Inventing and solving problems at the frontiers of scientific knowledge*. Harvard University Press. Cambridge, Ma.
16. Fleming, A (1929). On the antibacterial action of cultures of penicillium, with a special reference to their use in isolation of B. Influenza. *British Journal of Exp. Path.* 10. N° 3. June: 226-236

17. Fleming, A. (1964). Penicillin. In, Nobel Lectures. Physiology or Medicine 1942-1962. Elsevier. Amsterdam.
18. Hare, R. (1970). The birth of penicillin and disarming of microbes. Allen et Unwin Ltd. London.
19. Duchesne, E. (1897). Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes: antagonism entre moisissures et les microbes. Alexandre Rey. Lyon.
20. Tyndall, J. (1881). Essays on the floating matter of the air in relation to putrefaction and infection. London.
21. Conway, F. and Siegelman, J. (2005). Dark Hero of the Information Age. In Search of Norbert Wiener, the Father of Cybernetics. Basic Books. Cambridge, MA.
22. Infeld, L. Quest. An Autobiography. Chelsea. New York. 1980
23. Einstein, A. (1905). "Zur Elektrodynamik bewegter Körper". Annalen der Physik. 17 (10): 891-921.
24. Schweber, S. (1994). QED and the Men who Made it: Dyson, Feynman, Schwinger, and Tomonaga, Princeton University Press
25. Nombela, C. Serendipia y mérito. ABC 11/02/2017
26. Jogalekar, A. (2013). Leo Szilard, a traffic light and a slice of nuclear history. Scientific American. February 12.
27. García Tapia A. (1905). Manuel García: Su influencia en la laringología y en el arte del canto. Ed. Moya. Madrid,
28. Ed. (1905). Manuel Garcia and the laryngoscope. JAMA;XLIV(13):1041.
29. Kandel, Eric R. (2012), The Age of Insight: The Quest to Understand the Unconscious in Art, Mind, and Brain, from Vienna 1900 to the Present, New York: Random House
30. Maojo, V. (2018). Cerebro y Música. Entre la neurociencia, la tecnología y el arte. EMSE EDAPP, S.L.;
31. Russell, B. (1959). Problems of Philosophy. Oxford University Press. 1959
32. Russell, S. and Norvig, P. (2020). Artificial Intelligence: A Modern Approach (4t edition). Pearson
33. P S. Park, S. Goldstein, A. O'Gara, M. Chen, and D. Hendrycks (2024) "AI deception: A survey of examples, risks, and potential solutions," Patterns, vol. 5, no. 5, p. 100988
34. Lindsay, Robert K., Bruce G. Buchanan, Edward A. Feigenbaum, and Joshua Lederberg. (1980). Applications of Artificial Intelligence for Organic Chemistry: The Dendral Project. McGraw-Hill Book Company,
35. Rosado E, Garcia-Remesal M, Paraiso-Medina S, Pazos A, Maojo V. (2021) Using Machine Learning to Collect and Facilitate Remote Access to Biomedical Databases: Development of the Biomedical Database Inventory. JMIR Med Inform. Feb 25;9(2):e22976.
36. Senior AW, Evans R, Jumper J, Kirkpatrick J, Sifre L, Green T, Qin C, Židek A, Nelson AWR, Bridgland A, Penedones H, Petersen S, Simonyan K, Crossan S, Kohli P, Jones DT, Silver D, Kavukcuoglu K, Hassabis D. (2020). Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. Nature. Jan;577(7792):706-71

Si desea citar nuestro artículo:

Maojo V, Pazos J. Serendipia y medicina, su historia, fundamentos y futuro: hacia una "serendipia artificial". An RANM. 2024;141(03): 248-258. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev06

ORIGINAL

¿ES FRECUENTE LA ROTURA INADVERTIDA DE LAS MEMBRANAS AMNIÓTICAS?

IS INADVERTENT RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES COMMON?

Jesús Joaquín Hijona Elósegui¹; Antonio Luis Carballo García¹; Ana Cristina Fernández Rísquez¹; Juan Francisco Expósito Montes²; Jesús Carlos Presa Loritea¹

1. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Jaén.

2. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil de Jaén.

Palabras clave:

Rotura prematura de membrana;
Amnionitis;
Infección perinatal;
Hidrorrea;
IGFBP-1.

Keywords:

Premature rupture of membranes;
Amnionitis;
Perinatal infection;
Hydrorrhea;
IGFBP-1.

Resumen

Introducción: Por rotura prematura de membranas (RPM) se define a aquella situación clínica en la que existe una pérdida en la solución de continuidad de las membranas amnióticas previamente al inicio del trabajo de parto. De etiología multifactorial, su importancia clínica radica en ser responsable de una alta tasa de complicaciones infecciosas, tanto maternas como fetoneonatales.

Es plausible que existan casos inadvertidos de RPM, pero hasta donde llega nuestro conocimiento, tal circunstancia no ha sido aún estudiada. Con la presente investigación pretendemos establecer la tasa de RPM inadvertida en el momento del parto en nuestro medio.

Pacientes y métodos: Para responder al objetivo planteado se puso en marcha un análisis descriptivo transversal de una muestra de 228 pacientes en proceso de parto, aleatoriamente seleccionada y representativa las pacientes atendidas por dicho motivo en nuestro Centro. En todas ellas se determinó la presencia de proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 en el canal del parto, en ausencia de signos y síntomas que sugirieran una RPM.

Resultados: La prevalencia de RPM inadvertida en el momento del parto es del 2,63%.

Conclusiones: Las trascendentes implicaciones para el devenir puerperal y perinatal de una RPM inadvertida aconsejan profundizar en el estudio de esta compleja entidad.

Abstract

Introduction: Premature rupture of membranes (PROM) is defined as that clinical situation in which there is a loss in the solution of continuity of amniotic membranes prior to the onset of labor. Of multifactorial etiology, its clinical importance lies in being responsible for a high rate of infectious complications, both maternal and fetoneonatal.

It is plausible that there are inadvertent cases of RPM, but to our knowledge, such a circumstance has not yet been studied. With the present investigation we intend to establish the rate of inadvertent RPM at the time of delivery in our environment.

Patients and methods: In order to respond to the proposed objective, a cross-sectional descriptive analysis of a sample of 228 patients in labor process was carried out, randomly selected and representative of the patients treated for this reason in our Center. In all of them, the presence of type 1 Insulin-like growth factor binding protein was determined in the birth canal, in the absence of signs and symptoms suggesting PROM.

Results: The prevalence of inadvertent PROM at the time of delivery is 2.63%.

Conclusions: The transcendent implications for the puerperal and perinatal development of an inadvertent PROM make it advisable to deepen the study of this complex entity.

INTRODUCCIÓN

Por rotura prematura de membranas (RPM) se define a aquella situación clínica en la que existe una pérdida en la solución de continuidad de las membranas amnióticas previamente al inicio del trabajo de parto (1). Denominada también “rotura

de bolsa anteparto”, puede ocurrir en cualquier momento del embarazo. Cuando se produce antes de las 37^a semana completa de gestación, límite cronológico que establece la definición de prematuridad, se denomina RPM pretérmino; cuando la rotura espontánea de membranas amnióticas tiene lugar después de la 37^a semana de gestación recibe el nombre de RPM a término y

en aquellos casos en los que ocurre antes de la 24ª semana de gestación, hablamos de RPM antes de la viabilidad fetal (2-4).

La RPM a término acontece en hasta el 8% de las gestaciones (1-5) y suele venir acompañada de un inicio espontáneo del trabajo de parto, que el 95% de las ocasiones ocurre en las 72 horas siguientes a la RPM (6.) La RPM pretérmino (1-5), en cambio, es menos frecuente (se calcula que ocurre en el 2-4% de las gestaciones) y no siempre cursa con un inicio temprano del parto, siendo el periodo de latencia hasta el mismo tanto mayor conforme menor es la edad gestacional en el momento de la rotura. No es infrecuente que transcurran incluso semanas entre ambos fenómenos (3).

La etiología del proceso es multifactorial (7) y su importancia clínica radica en la alta tasa de complicaciones, tanto maternas como fetoneonatales (1-5), asociadas al cuadro.

El diagnóstico asienta en la aparición de una sintomatología sugestiva de hidrorrea (emisión espontánea e involuntaria de líquido amniótico por la vagina), junto con la visualización directa de la salida de dicho líquido amniótico a través del cérvix uterino o los genitales externos. En el 80-90% de los casos el diagnóstico puede ser confirmado tras la simple colocación de un espéculo vaginal, pero en ocasiones la pérdida de líquido no es evidente (1,5). En esos casos la confirmación diagnóstica de la RPM requiere de la realización de pruebas complementarias (1), entre las que destacan por su alta sensibilidad y especificidad los análisis inmunocromatográficos para la identificación de la IGFBP-1 y PAMG-1, acrónimos correspondientes a las proteínas Insulin-like growth factor binding protein y proteína alfa microglobulina placentaria, respectivamente (1-4).

Es plausible que existan casos inadvertidos de RPM, pero hasta donde llega nuestro conocimiento, tal circunstancia no ha sido estudiada. Con la presente investigación pretendemos establecer la tasa de RPM inadvertida en el momento del parto en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder al objetivo planteado se puso en marcha un análisis descriptivo transversal de una muestra de 228 pacientes en proceso de parto, aleatoriamente seleccionada y representativa de todas las pacientes atendidas por dicho motivo en nuestro Centro.

Se tomaron como referencia para conseguir un muestreo con adecuada representatividad de la población las siguientes cuotas:

- Tasa de inducciones de parto por motivos ajenos a la RPM: 17,77%.

- Tasa global de cesáreas: 18,25%.
- Tasa de cesáreas electivas el 9,90%.
- Tasa global de prematuridad: 6,38%.
- Tasa de partos bajo las 28 semanas: 0,54%
- Tasa de partos bajo 32 semanas: 2,03%.

El cálculo de estas tasas se hizo a través de una media ponderada de los registros de nuestro Centro para el periodo 2013-2023. En la ponderación se contempló el número anual de partos.

En lo que respecta al cálculo de tamaño muestral, fue establecido en base al método propuesto por Rogan y Gladen, diseñado para el cálculo de prevalencias en base a los resultados de un test de cribado (8). Para una precisión del 0,05 un test con sensibilidad y especificidad del 90% precisa un tamaño muestral de 220.

Las pacientes candidatas a estudio fueron todas aquellas embarazadas que recibieron atención en la Unidad de Partos de nuestro Centro y que acudían a ella para que les fuera realizada una cesárea programada, una inducción electiva de parto o la asistencia a un parto espontáneo en su fase activa, siempre que no presentaran síntomas clínicos de RPM.

Para limitar la posibilidad de sesgo todas las embarazadas candidatas a estudio fueron sometidas a un cribado de RPM paucisintomática previamente a la inclusión en el estudio. Dicho cribado consistió en la realización de una exploración cervical con espéculo bajo maniobra de Valsalva y una ecografía abdominal que valorara el volumen de líquido amniótico.

Como criterios de exclusión para la participación en el estudio se establecieron:

- Pacientes previamente diagnosticadas de oligo-anhidramnios y/o RPM, o con síntomas sugerentes de tales complicaciones.
- Pacientes con clínica sugerente de amnionitis en base a los criterios de Gibbs.

En el grupo de pacientes que representaban a la población sometida a inducción electiva de parto la observación tuvo lugar previamente al inicio de la misma, fuera ésta realizada con prostaglandinas, oxitocina o balón intracervical.

En todos los casos se estudió en el momento del parto la presencia en las secreciones cervicovaginales maternas de la proteína proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGFBP-1), considerada como un fiable criterio diagnóstico de RPM.

Para determinar la presencia de IGFBP-1 en el canal del parto se empleó el kit de inmunocromatografía comercializado por Laboratorios Rubió[®] en España

bajo la denominación comercial Actim Prom[®]. En todo momento se atendieron las recomendaciones de uso propuestas por el fabricante en ficha técnica.

En lo que se refiere al manejo clínico de las pacientes estudiadas, cuando el resultado fue positivo (RPM inadvertida) se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia al respecto de la prevención de la infección perinatal por EGB, practicándose una inducción inmediata del parto con prostaglandinas y/o oxitocina en función de las condiciones obstétricas.

RESULTADOS

De las 228 pacientes evaluadas, 6 presentaban una RPM inadvertida desenmascarada por la presencia de IGFBP-1 en las secreciones cervicovaginales maternas. Ello representa prevalencia de RPM inadvertida intraparto de aproximadamente el 2,63%.

De los 6 casos positivos a IGFBP-1, cinco correspondieron a embarazadas a término y uno a una gestante con parto pretérmino espontáneo refractario a tocolisis intravenosa con atosiban y sin signos clínicos ni analíticos de amnionitis.

De las 6 pacientes con positividad a IGFBP-1, tres eran portadoras de EGB en el cribado para la colonización materna por EGB realizado durante la gestación. En todos los casos las cepas de EGB eran sensibles por antibiograma penicilina, eritromicina y/o vancomicina.

De los 6 casos de RPM inadvertida sólo uno presentó fiebre intraparto, 33 horas después del diagnóstico; fue tratada con antitérmicos, ampicilina y gentamicina en el contexto de un diagnóstico empírico de amnionitis intraparto según los criterios de Gibbs.

En ninguno de los casos observados se produjeron complicaciones materno-fetales.

En la tabla 1 se resumen las principales características de la muestra estudiada, atendiendo a los dos posibles grupos a los que podía pertenecer cada embarazada: bolsa rota inadvertida o bolsa íntegra. Ambos grupos fueron comparados entre sí, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos en lo relativo a aquellos factores predisponentes conocidos para la rotura prematura de membranas.

DISCUSIÓN

Se estima que la RPM complica entre el 8% y el 10% de todos los embarazos, pero existen indicios para creer que la magnitud real del problema es mayor de lo referido (1-5). Considerada como la primera causa de sepsis neonatal (1), la mayoría de

los casos de RPM (el 60%) ocurren a término (1), pero cuando se producen antes de la 37^a semana de gestación, a los riesgos inherentes a la propia RPM hay que añadir los derivados de la situación de prematuridad.

Desde el punto de vista materno la RPM comporta un aumento de riesgo de corioamnionitis, infección puerperal y desprendimiento prematuro de placenta (1-5). Afortunadamente los casos de sepsis materna son raros (1). A nivel neonatal se ha descrito que los recién nacidos cuyo embarazo se complicó por una RPM tienen un mayor riesgo de dificultad respiratoria (ésta es la complicación más frecuente), sepsis, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante que aquellos que no se vieron aquejados por una RPM; a ello hay que añadir un mayor compromiso neurológico y funicular por la compresión de cordón derivada de los casos de anhidramnios (1-5).

Con nuestro estudio hemos tratado de realizar una aproximación a la verdadera dimensión de un problema hasta el momento poco estudiado: la rotura inadvertida de membranas en el momento del parto. No tenemos constancia de la existencia de trabajos similares al respecto, por lo que nuestros resultados deben ser contextualizados para nuestro medio y metodología, a la espera de futuras investigaciones al respecto.

En la serie se observó una sorpresiva tasa de RPM inadvertida intraparto del 2,6%, sobre la que es preciso realizar tres importantes consideraciones:

1. Es posible que el test diagnóstico empleado arrojara resultados falsamente positivos y/o negativos. La información de que disponemos sobre su fiabilidad hace poco probable que así sea. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la IGFBP-1 para el diagnóstico de RPM son del (1,4,8): 74-79% , 74-98%, 73-97% y 56-95%, respectivamente. Por lo tanto, hemos de asumir que buena parte de los resultados positivos obtenidos correspondan a verdaderos casos de RPM. Además, al no existir por el momento ninguna otra prueba que mejore la eficacia diagnóstica de IGFBP-1 y PAMG-1, no es posible realizar prueba confirmatoria del diagnóstico.
2. Es bien conocido que con frecuencia la RPM conduce a un inicio de parto espontáneo; también sabemos que algunos casos de rotura de bolsa se producen en el contexto de la dinámica uterina de parto. Por lo tanto, es posible que parte de las pacientes estudiadas no presentaran un parto espontáneo con RPM inadvertida, sino que fue la RPM inadvertida la que condujo al inicio espontáneo del parto estudiado.
3. El diagnóstico de RPM introduce un sesgo inevitable a la hora de valorar la evolución materno-fetal, por cuanto que del diagnóstico se deriva un tratamiento antibiótico empírico y la inducción del proceso de parto.

Tabla 1.

	Bolsa rota		Test estadístico	p_valor
	No (n=222)	Sí (n=6)		
Edad materna (años), media ± DE	35,0 ± 4,5	37,3 ± 4,9	U de Mann-Whitney	0,207
Semanas de gestación, media ± DE	38,6 ± 2,7	38,3 ± 3,4	U de Mann-Whitney	0,926
Dinámica uterina, n (%)				
No	122 (55,0)	3 (50,0)	Exacto de Fisher	1,000
Sí	100 (45,0)	3 (50,0)		
Índice de Masa Corporal, media ± DE	22,5 ± 3,0	21,6 ± 3,1	U de Mann-Whitney	0,395
Periodo intergenésico en meses, media ± DE	24,3 ± 14,7	20,5 ± 9,7	U de Mann-Whitney	0,740
Nivel socioeconómico, n (%)				
Bajo	31 (14,0)	0 (0)	Exacto de Fisher	0,868
Medio	100 (45,0)	3 (50,0)		
Alto	91 (41,0)	3 (50,0)		
Infecciones vaginales y/o urinarias, n (%)				
No	220 (99,1)	6 (100)	Exacto de Fisher	1,000
Sí	2 (0,9)	0 (0)		
Antecedente de conización cervical, n (%)				
No	220 (99,1)	6 (100)	Exacto de Fisher	1,000
Sí	2 (0,9)	0 (0)		
Metrorragia persistente durante la actual gestación, n (%)				
No	222 (100)	6 (100)	Np.	Np.
Sí	0 (0)	0 (0)		
Antecedente prematuridad, n (%)				
No	219 (98,6)	6 (100)	Exacto de Fisher	1,000
Sí	3 (1,4)	0 (0)		
Paridad, n (%)				
0	59 (26,6)	2 (33,3)	Exacto de Fisher	0,182
1	155 (69,8)	3 (50,0)		
2	8 (3,6)	1 (16,7)		
Anemia materna, n (%)				
No	132 (59,5)	3 (50,0)	Exacto de Fisher	0,690
Sí	90 (40,5)	3 (50,0)		
Antecedente de RPM en embarazos previos, n (%)				
No	208 (93,7)	5 (83,3)	Exacto de Fisher	0,338
Sí	14 (6,3)	1 (16,7)		
Embarazo múltiple, n (%)				
No	222 (100)	6 (100)	Np.	Np.
Sí	0 (0)	0 (0)		
Polihidramnios, n (%)				
No	222 (100)	6 (100)	Np.	Np.
Sí	0 (0)	0 (0)		
Tóxicos, n (%)				
No	208 (93,7)	5 (83,3)	Exacto de Fisher	0,338
Sí	14 (6,3)	1 (16,7)		
Tipo de tóxico, n (%) *				
Tabaco	12 (85,7)	1 (100)	Exacto de Fisher	1,000
Hachís	2 (14,3)	0 (0)		
Dosis de tóxico, media ± DE*	7,5 ± 6,2	5,0 ± nd	U de Mann-Whitney	0,933
Np.=No prodcede, nd.=no disponible.				
*Estas variables solo presentan información en las 15 pacientes que consumen tóxicos				

Lo previamente expuesto hace que la inferencia estadística derivada de los datos obtenidos deba ser muy cuidadosa. En cualquier caso y aun conociendo que la prevalencia de RPM es relativamente baja, sus implicaciones clínicas no deben ser menospreciadas.

Con respecto a la etiología de la RPM, tradicionalmente han existido dos teorías (1-11). Para el embarazo a término, la del debilitamiento fisiológico de las membranas amnióticas asociado a las fuerzas de cizallamiento producidas por la fuerza de las contracciones y los movimientos fetales (1,3,4,5). Para la RPM pretérmino la de la infección intraamniótica (1,3,4,5). Aun así no son pocas las ocasiones en que no es posible identificar causa aparente alguna (3,7) (entre el 40 y el 70% de todos los casos).

Se ha especulado con otras posibles causas como las hemorragias persistentes y situaciones de sobredistensión uterina, pero no existen sólidas evidencias al respecto (1,3). Recientemente se ha sugerido una nueva hipótesis etiológica (10-12). Según los autores, la RPM es una enfermedad de las propias membranas fetales mediada por citoquinas producidas por la inflamación y el estrés oxidativo. Ambos provocan un debilitamiento progresivo de las membranas, cuyas microfracturas no pueden ser adecuadamente remodeladas. Estas microfracturas son a la vez canales para la fuga de líquido amniótico y vía de migración para las células inflamatorias y microbianas. Recientemente Zhu y colaboradores (13) han descrito, en concordancia con la hipótesis previamente referida, la presencia de 4 proteínas proinflamatorias que permiten identificar de un modo precoz la RPM.

Son múltiples los estudios que han tratado de establecer qué factores predisponen a la RPM. De entre los centenares de factores presumiblemente estudiados, a día de hoy solo existe evidencia de que la primiparidad, los sangrados en el primer trimestre, la dinámica uterina pretérmino, el antecedente de conización cervical y haber padecido una RPM en embarazos previos, predisponen a la RPM (14-16). Trabajos recientes han asociado también la disbiosis del microbioma vaginal por depleción de *Lactobacillus* con el riesgo aumentado de RPM, pero la evidencia científica al respecto aún es débil (17).

Como antes se señaló, el diagnóstico de RPM no siempre es fácil. Cuando existe una hidrorrea evidente no es preciso aplicar técnicas complementarias para el diagnóstico, pero cuando existen dudas en la exploración, de entre las pruebas diagnósticas actualmente disponibles, la identificación de las proteínas PAMG-1 e IGFBP-1 ha demostrado ser la estrategia más efectiva (18-20).

El rendimiento diagnóstico de ambas determinaciones es muy similar (9,19,20), si bien algunos autores sugieren con reservas una muy discreta superioridad de la PAMG-1 sobre la IGFBP-1, sin que existan estudios comparativos directos entre

ambos test. En cualquier caso lo único importante es señalar que aquellas técnicas que combinan PAMG-1 o IGFBP-1 con la identificación de alfafetoproteína (AFP) pueden tener una menor fiabilidad en gestaciones a término; no ocurre así en edades pretérmino, donde la precisión diagnóstica aumenta cuando se combinan las determinaciones de AFP con las de PAMG-1 o IGFBP-1 (19,20).

Una de las cuestiones inevitablemente ligadas a la investigación realizada es la actitud clínica ante el diagnóstico de RPM inadvertida a término.

Es posible que una RPM inadvertida no exprese más que una pequeña pérdida en la solución de continuidad de las membranas amnióticas, similar a la que se produce como consecuencia de la realización de una amniocentesis. Si esta hipótesis fuera cierta el pronóstico materno y perinatal probablemente sería más favorable que cuando la rotura espontánea de membranas se presenta de un modo evidente, con una hidrorrea franca que vendría a indicar un poro de bolsa de mayor calibre. En cualquier caso, ninguna evidencia científica apoya actualmente tal supuesto, por lo que teniendo en cuenta que la morbilidad asociada a la corioamnionitis es potencialmente devastadora, se impone la prudencia en el proceder clínico. De hecho tampoco puede descartarse que buena parte de las amnionitis, infecciones neonatales y endometritis de difícil justificación clínica no sean sino el resultado de cuadros inadvertidos de RPM, cuya falta de diagnóstico impidió tratar de un modo adecuado.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en su Protocolo de asistencia a la Rotura Prematura de Membranas (4) recomienda la inducción de parto sistemática a partir de las 24 horas de haberse instaurado la RPM a término, con la recomendación de iniciar dicho proceso lo más precozmente posible. En dicho documento no se emite recomendación alguna con respecto al uso de antibióticos profilácticos, salvo los relativos a la inexcusable prevención de la enfermedad perinatal por estreptococo del grupo B.

Aunque la disparidad entre guías clínicas es enorme (21), existe ya una sólida evidencia que apoya la inducción electiva de parto en las primeras horas del diagnóstico de RPM a término, con la finalidad de disminuir la morbilidad materno-perinatal. La inducción de parto debe realizarse lo más precozmente posible y siempre antes de las 12 horas del diagnóstico (22,23). Con respecto al uso de antibioterapia profiláctica, un reciente metaanálisis de Chatzakis (24) y colaboradores apoya su uso en base a la eficaz prevención de la corioamnionitis, pero sin establecer una pauta idónea.

Aunque ha sido mucho lo avanzado en las últimas décadas, siguen existiendo amplias lagunas en cuanto a nuestro conocimiento actual del fenómeno de la RPM. Es necesario emprender

investigaciones adicionales que permitan aclarar su etiología, profundizar en el diagnóstico y determinar la incidencia real del proceso en nuestro medio y la mejor conducta clínica a seguir en estos casos.

CONCLUSIONES

La tasa de RPM inadvertida en el momento del parto en nuestro medio ronda el 2,6% . Más frecuente de lo sospechado y con trascendentes implicaciones para el devenir puerperal y perinatal, nuestros resultados suponen una clara llamada a continuar con la investigación en el campo de la RPM asintomática.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores declaran no estar sometidos a conflicto de interés alguno, ni haber recibido apoyo de cualquier tipo por parte de la industria farmacéutica para la realización de este estudio. Aunque en él se reseña una marca comercial, el trabajo ha sido realizado de modo absolutamente independiente a la empresa fabricante del kit y sin financiación externa alguna, salvo la proveniente del propio Centro Hospitalario donde la investigación ha tenido lugar (y bajo la consiguiente autorización para su realización por parte del Comité de Ética).

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 659-667.
2. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 236: 1-6.
3. Prelabor rupture of membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(3): 80-97.
4. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolos asistenciales. Rotura prematura de membranas. Actualizado en junio 2012. Disponible en www.prosego.es.
5. Dayal S, Hong PL. Premature rupture of membranes. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
6. Bellussi F, Seidenari A, Juckett L et al. Induction within or after 12 hours of 36 weeks' prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021; 3(5): 100425.
7. Phillips C, Velji Z, Hanly C et al. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7: e015402.
8. Palacio M, Kühnert M, Berger R et al. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: Comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childb.* 2014; 14: 183.
9. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017; 41(7): 409-419.
10. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): Etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018; 46: 465-488.
11. Yasmina A, Barakat A. Prelabour rupture of membranes (PROM) at term: Prognostic factors and neonatal consequences. *Pan Afr Med J.* 2017; 26: 68.
12. Zhu J, Ma C, Luan X et al. Inflammasome components and ADAMTS4 in premature rupture of membranes. *Mol Med Rep.* 2021(2); 23:101.
13. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson et al. Prevalence and risk factors for prelabor rupture of the membranes (PROM) at or near-term in an urban Swedish population. *J Perinat Med.* 2000; 28(6): 491-496.
14. Zhuang H, Hong S, Zheng L et al. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(1): 74-81.
15. Phillips C, Velji Z, Hanly C et al. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7: e015402.
16. Robert PR, Brown RG, MacIntyre DA et al. Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020; 47: 503-521.
17. Abdelazim IA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 961-967.
18. Abdelazim IA, Makhoulouf HH et al. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) versus insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(6): 1129-1136.
19. Deckmyn B, Chieux V, Ammeux F et al. Comparison of immunochromatographic tests Actim(®) Prom and Amnioquick(®) Duo for the rapid detection of premature rupture of membranes. *Ann Biol Clin.* 2015; 73: 407-411.
20. Coates D, Homer C, Wilson A et al. Induction of labour indications and timing: a systematic analysis of clinical guidelines. *Women Birth.* 2020; 33(3): 219-230.

21. Bellussi F, Seidenari A, Juckett L et al. Induction within or after 12 hours of 36 weeks' prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021; 3: 100425.
22. Middleton P, Shepherd E, Flenady V et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1: CD005302.
23. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K et al. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: Network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55: 20-31.

Si desea citar nuestro artículo:

Hijona Elósegui JJ, Carballo García AL, Fernández Rísquez AC, Expósito Montes JF, Presa Lorite JC. ¿Es frecuente la rotura inadvertida de las membranas amnióticas?. *An RANM*. 2024;141(03): 259–265. DOI: [10.32440/ar.2024.141.03.org02](https://doi.org/10.32440/ar.2024.141.03.org02)

RETOS PARA ENTENDER LA RELEVANCIA DEL DEPÓSITO DE GADOLINIO TRAS SU ADMINISTRACIÓN EN RESONANCIA MAGNÉTICA

CHALLENGES IN UNDERSTANDING THE RELEVANCE OF GADOLINIUM DEPOSITION FOLLOWING ITS ADMINISTRATION IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Laura Frontera Valero¹; Alice Hodgert¹; David Castro Vidal¹; Marina Bellido Padilla¹; Javier Pardo Maiza¹; María Manuela Centelles-Oria¹; Jose Luis Poveda Andrés¹; Luis Martí-Bonmatí¹

1. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Palabras clave:

Gadolinio;
Neurotoxicidad;
Retención;
Depósito.

Keywords:

Gadolinium;
Neurotoxicity;
Retention;
Deposition.

Resumen

El uso en resonancia magnética de medios de contraste basados en gadolinio es primordial para mejorar la capacidad diagnóstica general de esta prueba diagnóstica. Existen en el mercado distintos compuestos con diferentes características químicas, farmacocinéticas y de seguridad. Desde hace años se conoce que pueden no ser completamente inocuos. Su seguridad general ha preocupado por la toxicidad potencial de su depósito, dado que la fisiopatología de su retención es compleja y se asoció en las primeras descripciones a un síndrome fibrótico generalizado. Con los contrastes actuales en el mercado, se conoce que el gadolinio se retiene en el organismo en muy pequeñas proporciones, incluso en pacientes con función renal normal, observándose trazas atómicas de depósitos de gadolinio en áreas del SNC, como el núcleo dentado y el globo pálido, y en otros órganos, como el hueso y la piel. Ninguna de estas trazas se ha asociado a sintomatología clínica. Sin embargo, para prevenir los efectos a largo plazo derivados de su retención, se recomienda el uso de medios de contraste macrocíclicos de mayor estabilidad y la limitación de las exposiciones múltiples. En la actualidad y con estas medidas, las formulaciones comerciales y su posología son muy seguras para el paciente. En esta revisión se analizarán las peculiaridades del estudio de la retención de gadolinio, sus efectos clínicos y las medidas establecidas para hacer más seguro este medio de contraste de RM. La evidencia actual confirma que los microdepósitos de gadolinio en el cerebro y en otros tejidos son residuales y que se producen con todos los compuestos disponibles. Hasta la fecha, estos microdepósitos no se han vinculado con ninguna implicación clínica, evidenciando que los contrastes disponibles actualmente presentan un excelente perfil de seguridad.

Abstract

The use of gadolinium-based contrast agents in magnetic resonance imaging is essential for enhancing the overall diagnostic capability of this imaging modality. Various compounds are available on the market, each with distinct chemical, pharmacokinetic, and safety characteristics. It has been known for years that these agents may not be entirely harmless. Concerns have been raised about their overall safety due to the potential toxicity associated with their deposition, as the pathophysiology of their retention is complex and was initially linked to a generalized fibrotic syndrome. With the contrast agents currently on the market, it is known that gadolinium is retained in the body in very small amounts, even in patients with normal renal function. Atomic traces of gadolinium deposits have been observed in areas of the central nervous system (CNS), such as the dentate nucleus and globus pallidus, as well as in other organs, such as bone and skin. None of these traces have been associated with clinical symptoms. However, to prevent long-term effects from its retention, the use of more stable macrocyclic contrast agents and limiting multiple exposures are recommended. Currently, with these measures in place, commercial formulations and their dosages are considered to be very safe for patients.

This review will discuss the nuances of gadolinium retention, its clinical effects, and the measures implemented to enhance the safety of this MRI contrast agent. Current evidence confirms that gadolinium microdeposits in the brain and other tissues are minimal and occur with all available compounds. To date, these microdeposits have not been linked to any clinical implications, indicating that the currently available contrast agents have an excellent safety profile.

Autor para la correspondencia

Laura Frontera Valero
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell, 106 · 46026 Valencia
Tlf.: +34 692 305 073 | E-Mail:frontera_lau@gva.es

INTRODUCCIÓN

Los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) son un pilar fundamental para aumentar la calidad y precisión diagnóstica de numerosos estudios de resonancia magnética (RM). El uso diagnóstico de estos contrastes paramagnéticos basados en gadolinio (Gd) se aprobó en la práctica clínica durante la década de 1980 y han tenido, por lo general, un perfil de seguridad muy alto. En general, estos contrastes se distribuyen tras su inyección intravenosa por el compartimento intravascular durante un tiempo relacionado con la velocidad de administración y volumen de inyección. En esta primera fase puede evaluarse el sistema arterial y la perfusión tisular. Posteriormente el contraste atraviesa la pared de los capilares y se distribuye al compartimento intersticial extracelular, maximizando en general la detectabilidad de lesiones. Tras esta fase, la práctica totalidad del contraste vuelve al sistema de retorno venoso y se elimina por vía renal en un plazo de días. Aunque la mayoría de los contrastes comerciales se excretan por filtración glomerular, existen los contrastes de excreción parcial hepatobiliar, que utilizan la vía biliar en una proporción variable tras su incorporación también al interior del hepatocito. A estos últimos se les conoce como medios de contraste hepatobiliares (1, 2, 3, 4, 5, 6).

En general, todos los medios de contraste tienen un perfil de seguridad alto, aunque ya desde hace décadas se demostró la presencia residual de trazas de gadolinio en el cuerpo humano tras su administración en pacientes, incluso con una función renal adecuada, desafiando así las presunciones sobre su inocuidad. Además, hubo pacientes que presentaron cambios importantes de fibrosis en tejidos e incluso desarrollaron una entidad que se denominó fibrosis sistémica nefrogénica (1, 2).

Esta forma clínica yatrogénica propició extensos estudios, particularmente en lo que respecta a la retención y depósito de gadolinio en el cerebro y en otros tejidos corporales (1). Esas publicaciones hicieron que la Agencia Europea del Medicamento retirara diversos MCBG, manteniéndose en la actualidad solo los de estructura macrocíclica por su gran perfil de seguridad y los de eliminación hepatobiliar por su claro balance riesgo-beneficio (2). Desde este cambio se están publicando estudios que están demostrando la inocuidad de los contrastes aprobados en la actualidad, haciendo hincapié en las características químicas y farmacocinéticas que diferencian los diversos tipos de MCBG comercializados y que condicionan su interacción con el organismo.

El objetivo de esta revisión es evaluar mediante una revisión sistemática narrativa el conocimiento actual sobre los depósitos de gadolinio en diversos tejidos, principalmente el cerebro, resaltando los mecanismos de depósito, su localización preferente, y su detección por imagen. Asimismo, se revisarán los potenciales efectos neurológicos secundarios relevantes para evaluar su seguridad a corto y largo plazo.

REVISIÓN SISTEMÁTICA NARRATIVA

Se ha realizado una revisión de la literatura mediante búsquedas en bases de datos como PubMed y Embase, recogiendo los artículos publicados desde 01/01/2018 hasta agosto de 2024 con las palabras clave “depósito” “gadolinio” y “humanos”. Se han priorizado aquellas publicaciones con mayor nivel de evidencia científica y con fecha de publicación más reciente, y se han revisado sitios web de organismos reguladores como la *European Medical Agency* (EMA) y la *USA Food and Drug Administration* (FDA), y profesionales como la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).

CARACTERÍSTICAS DEL GADOLINIO COMO MEDIO DE CONTRASTE

El Gd es un metal pesado de tierras raras, que hoy en día constituye el agente de contraste empleado en la adquisición de imágenes de RM. Se trata de un material paramagnético, con siete electrones desapareados, que es la mayor cantidad de espines de electrones desapareados posible para un átomo (4, 7). Estos electrones modifican el comportamiento de los protones de agua próximos, lo que produce un acortamiento del tiempo de relajación T1 de los vóxeles de los tejidos en los que está presente el contraste, produciendo así un aumento de la señal (“contraste positivo”) en las secuencias potenciadas en T1 en RM (1, 4, 7).

Su principal utilidad es mejorar la sensibilidad y especificidad de esta modalidad de imagen para detectar y caracterizar lesiones y anomalías, alterando las propiedades intrínsecas de los tejidos. Entre sus indicaciones, destacan pues la detección y tipificación de las lesiones focales en los órganos parenquimatosos, la visualización del sistema vascular y sus anomalías, y el cálculo de parámetros de perfusión mediante análisis de la modificación de la señal en el tiempo (8).

En general, y si excluimos de este análisis a los medios de contraste de excreción parcial biliar, los contrastes empleados en RM son compuestos de distribución extracelular inespecífica. Se administran por vía intravenosa, distribuyéndose rápidamente por el espacio intravascular e intersticial extracelular. Finalmente, estos MCBG se excretan por la vía renal (3), aunque ahora sabemos que el hueso y otros tejidos pueden actuar como un reservorio de pequeñas trazas de gadolinio, lo que contribuye a una fase secundaria y muy retardada de su eliminación (2, 9).

Los iones de Gd en su forma libre son altamente tóxicos, por lo que deben administrarse conjugados a un quelante. Este ligando orgánico previene la liberación de Gd in vivo y su interferencia con los canales de calcio de los tejidos. De esta manera, se consigue reducir su toxicidad y biotransformación, evitando los efectos secundarios derivados

del ion de Gd libre (1, 2, 10, 11). Dependiendo de la estructura del quelante, los MCBG disponibles actualmente en el mercado en España se clasifican en agentes lineales (DTPA) o macrocíclicos (DOTA) (Fig. 1).

tato), la unión del ion metálico es directa y se produce en cierta medida la liberación del Gd³ libre; mientras que en los MCBG macrocíclicos (como el gadobutrol, gadoteridol y gadoterato) debe producirse una catalización

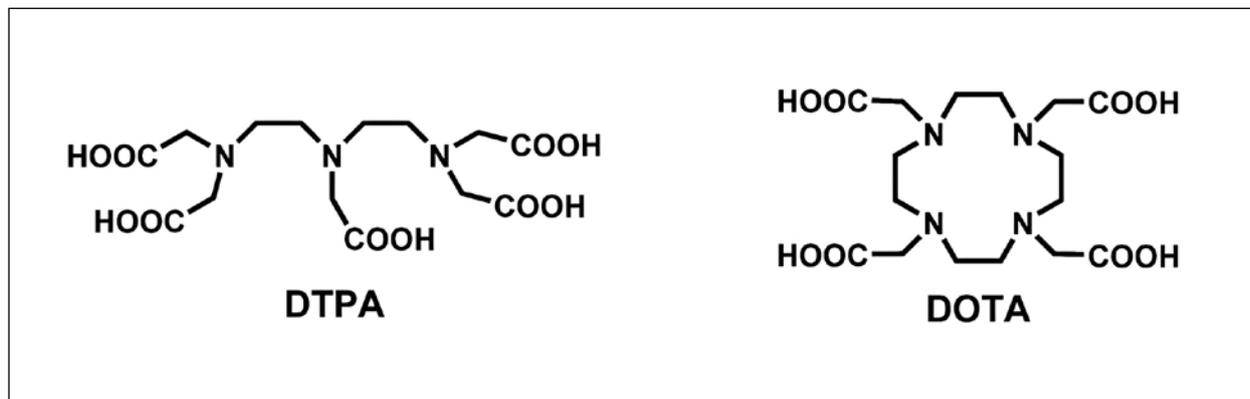


Figura 1. Estructura química de los ligandos utilizados como quelantes. Estructura lineal y estructura macrocíclica.

Por otro lado, según la carga, se dividen en iónicos o no-iónicos (Tabla 1). Estas características son importantes ya que definen el perfil de seguridad de cada MCBG, dado que los complejos de cadena abierta se disocian más rápidamente que los macrocíclicos por un mecanismo conocido como transmetalación, siendo catalizados en un entorno ácido junto con iones metálicos endógenos (Zn² o Ca²) y ligandos (fosfato o carbonato) (12). Posteriormente, se puede quedar unido a estos ligandos, a proteínas o carbohidratos, o formar compuestos inorgánicos insolubles (Fig. 2) (13). En el caso de los contrastes lineales (como la gadodiamida y gadopente-

ácida que disocia el Gd³ antes de que el ion metálico competidor pueda unirse, estabilizando la molécula (14). Esta menor estabilidad cinética de los complejos lineales contribuye a una mayor retención tisular indeseada; sobre todo en situaciones en las que esté dificultada la eliminación del medio de contraste, como en la insuficiencia renal (10). Asimismo, los ligandos iónicos son más estables que los no iónicos, debido a que los primeros poseen grupos carboxilo y están cargados negativamente, lo que favorece una unión más fuerte al Gd³ (8). Es por ello que el mayor perfil de seguridad está asociado a los MCBG que sean macrocíclicos e iónicos.

Tabla 1. Diferentes compuestos de medios de contraste basados en gadolinio según su estructura y carga

COMPUESTOS DE ALTA ESTABILIDAD		ESTABILIDAD INTERMEDIA	COMPUESTOS DE BAJA ESTABILIDAD
MACROCÍCLICOS IÓNICOS	MACROCÍCLICOS NO IÓNICOS	LINEALES IÓNICOS	LINEALES NO IÓNICOS
Gadoterato de meglumina (Dotarem®)	Gadobutrol (Gadovist®)	Gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®)	Gadodiamida (Omniscan®)
	Gadoteridol (ProHance®)	Gadobenato de dimeglumina (MultiHance®)	Gadoversetamida (OptiMark®)
		Gadoxetato de disodio (Primovist®)	
		Gadofosveset (Vasovis®)	

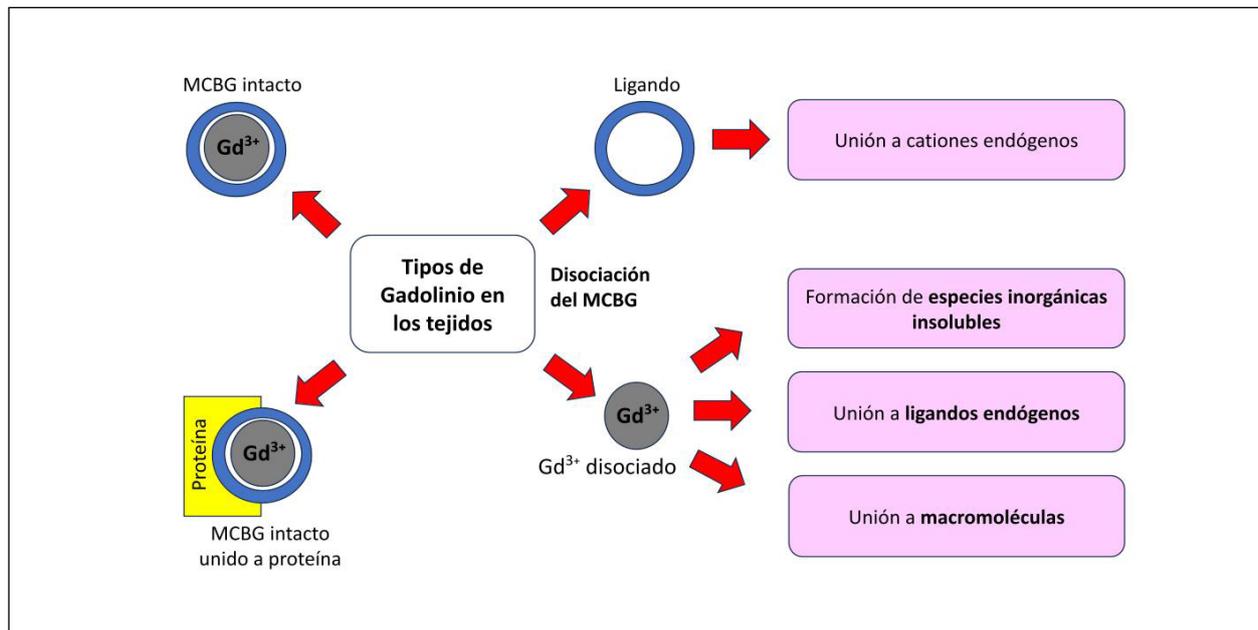


Figura 2. Disociación del MCBG y formación de diferentes compuestos con el Gd^{3+} libre.

DEPÓSITO Y RETENCIÓN DEL GADOLINIO EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A pesar de que en las publicaciones sobre el tema frecuentemente se emplean los términos “depósito” y “retención” de manera indistinta, es importante resaltar sus matices. El depósito de una sustancia, en nuestro caso del Gd en los tejidos, bien libre o formando compuestos, hace referencia a su acúmulo permanente sin que exista ninguna forma de eliminación del elemento. Por otro lado, la retención de Gd alude a la presencia del metal en el cuerpo durante un tiempo variable, pero siendo eliminado finalmente con el paso del tiempo (10).

Estudios recientes han mostrado que el Gd puede depositarse, incluso cuando se encuentra conjugado a un quelante, en varios tejidos corporales (4, 15), principalmente en el cerebro, hígado, riñones, hueso y piel. Entre los posibles mecanismos que podrían estar implicados en este proceso cabe destacar los siguientes (16, 17):

- **Desquelación:** aunque el Gd se administra como quelato con un ligando orgánico para prevenir su toxicidad, bajo ciertas condiciones como cambios en el pH o en presencia de iones metálicos competitivos, puede liberarse de su ligando. Este proceso de desquelación que da como resultado Gd en su forma libre, es localmente tóxico cuando se deposita.
- **Barrera hematoencefálica (BHE):** la BHE protege al cerebro de sustancias potencialmente dañinas circulantes por la sangre. Se ha observado que el Gd puede acumularse en el cerebro incluso con una BHE íntegra. Se sugiere que la entrada al sistema nervioso central (SNC)

ocurre a través de estructuras que no están bien protegidas por la BHE, como el plexo coroideo, o incluso por sistemas de transporte permeables al Gd (8, 15).

- **Sistema glinfático:** está involucrado en el movimiento de fluidos cerebroespinales a través de los espacios perivasculares de las arterias corticales penetrantes y vainas perineurales. Esta vía podría facilitar el transporte y la acumulación de Gd en el SNC.
- **Matriz extracelular:** un informe reciente de Do et al. (12) plantea la posibilidad de que la unión de MCBG macrocíclicos a proteínas del colágeno extracelular explique su depósito tisular.
- **Vía relacionada con el calcio (Ca^{2+}):** estudios con contrastes basados en manganeso han mostrado depósitos de este metal en ganglios basales del SNC, debido a que desplaza el Ca^{2+} de su unión a canales iónicos de la membrana celular. Este hecho abre la posibilidad de que la inhibición de enzimas calcio-dependientes producida por el Gd esté implicada en el depósito cerebral focal (18).

Una vez en el cerebro, el Gd puede permanecer debido a interacciones con proteínas locales o depositándose en áreas donde los flujos de lavado extracelulares sean más lentos. La primera notificación acerca del depósito cerebral de Gd fue reportada en 2014 por Kanda et al (19), y desde entonces ha habido un número creciente de publicaciones que han tratado de investigar en mayor profundidad estos hallazgos, incidiendo en los diferentes perfiles de seguridad de los MCBG a pesar de su depósito. Asimismo, a pesar de que casi todos los tipos de MCBG se depositan en una

pequeña cantidad en el SNC, los agentes lineales exhiben un mayor depósito comparado con los agentes macrocíclicos (2, 4, 8, 20) particularmente si se asocian a quelantes más débiles como la gadodiamida o el gadopentetato de dimeglumina (8, 21).

La retención de Gd se ha demostrado característicamente en estructuras concretas como el núcleo dentado y globo pálido, aunque también ocurre en otras áreas del cerebro como el putamen, el núcleo caudado, la sustancia blanca cerebral y la protuberancia (Fig. 3) (1, 5, 8). Los ganglios basales están asociados al control de la postura y de los movimientos voluntarios, lo que ha suscitado preocupaciones ante el posible compromiso de estas funciones por los depósitos de Gd, que podrían manifestarse con trastornos del movimiento extrapiramidales hipocinéticos, como en la enfermedad de Parkinson. En modelos animales sí que se han descrito efectos negativos como ataxia, mioclonías o cambios conductuales tras la administración continuada de MCBG (22). Sin embargo, hasta la fecha no se ha reportado ningún caso de la aparición de estos síntomas en pacientes con depósitos de Gd confirmados en imágenes de RM (9, 23).

La presencia de Gd en estas localizaciones se ha confirmado mediante estudios histológicos, observándose con preparaciones de hematoxilina-eosina como depósitos esferoides perivasculares de tinción oscura, aunque no estaban acompañados de ningún proceso fibrótico asociado ni de tejido conectivo adyacente (5,

24). En RM, el depósito de Gd se observa en las imágenes potenciadas en T1 obtenidas sin contraste en el momento de la adquisición como focos de hiperintensidad de señal, de predominio perivascular, en el núcleo dentado cerebeloso y globo pálido en relación con la protuberancia y tálamo, respectivamente (ratio dentado-protuberancia y pálido-tálamo). No obstante, hay que tener en cuenta que existen factores de confusión que aumentan la señal en las imágenes potenciadas en T1, como por ejemplo trastornos metabólicos, alimentación parenteral, encefalopatía hipóxico-isquémica o el depósito de otros metales distintos al Gd (22).

Existe una relación de señal y depósito que es dosis-dependiente, observándose un mayor depósito del metal y de señal en RM en los pacientes expuestos a una dosis acumulativa más alta de MCBG, como es el caso de pacientes con esclerosis múltiple (EM) o tumores cerebrales que requieren controles de RM con múltiples exposiciones al Gd (8). Pese a ello, investigaciones recientes ponen de manifiesto que este mayor acúmulo en pacientes con EM no está asociado a síntomas motores ni a empeoramiento de la función cognitiva global (25). Cabe destacar además que en esta correlación dosis-depósito no influyen factores predisponentes como la función renal disminuida ni las alteraciones existentes en la barrera hematoencefálica (26).

A pesar de la amplia evidencia de la retención de Gd en diferentes tejidos y pese a que se han administrado millones de dosis de MCBG anualmente,

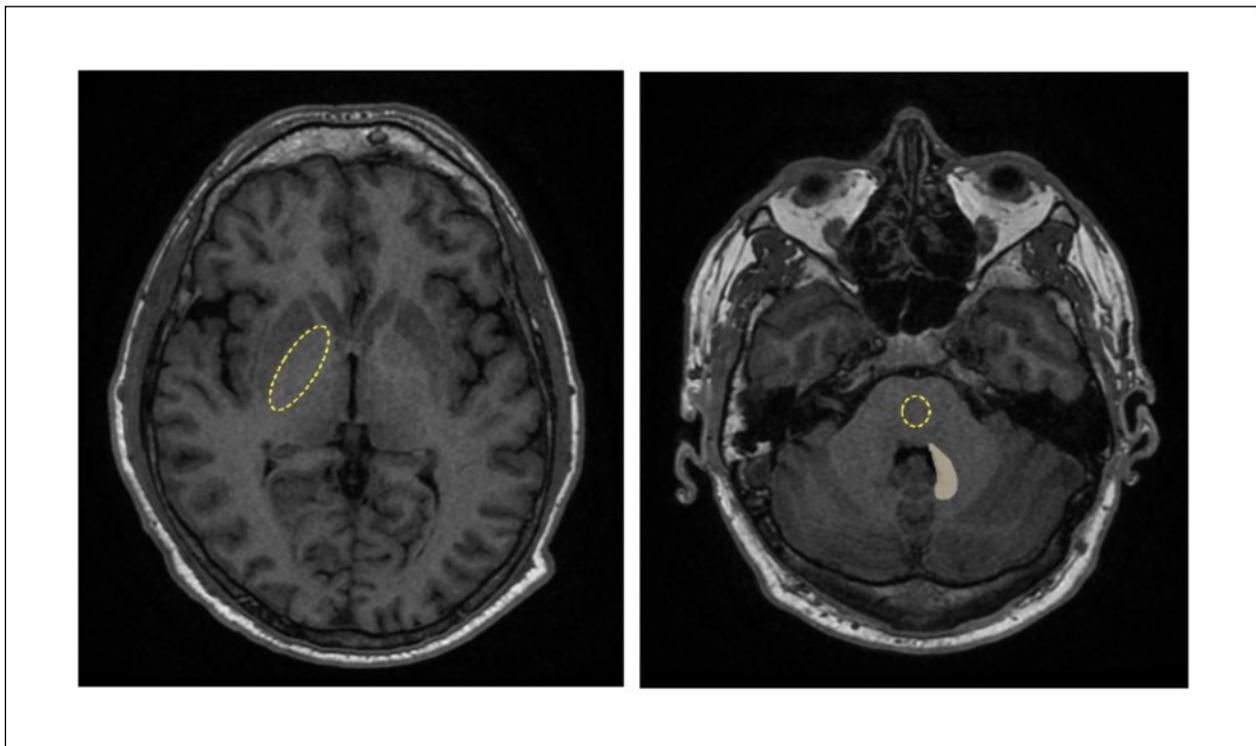


Figura 3. Localizaciones típicas, globo pálido, núcleo dentado y protuberancia, de las hiperintensidades en imágenes potenciadas en T1 de RM, indicativas del depósito de gadolinio

no se ha notificado que estos depósitos en el SNC estén asociados con síntomas clínicos específicos, a corto ni medio plazo (8, 27). Si bien es cierto que el desconocimiento de los potenciales efectos de estos hallazgos a más largo plazo promueve un continuo seguimiento e investigación, con el fin de evaluar definitivamente su seguridad y analizar una posible neurotoxicidad aún no descubierta (28). Asimismo, es aconsejable realizar un seguimiento más estrecho en pacientes que pueden tener un riesgo mayor, como los pacientes pediátricos, mujeres embarazadas y aquellos con patologías inflamatorias subyacentes (29).

GUÍAS Y RECOMENDACIONES EMITIDAS EN LA ACTUALIDAD

Hasta la fecha, la única complicación potencialmente mortal y bien establecida en relación con ciertos MCBG es la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN). Se trata de una entidad descubierta en 1997, publicándose en 2006 su asociación con la exposición de pacientes de riesgo a MCBG lineales. La FSN consiste en un trastorno fibrosante progresivo, que se desarrolla exclusivamente en el contexto de una insuficiencia renal grave aguda o crónica, alcanzando un riesgo máximo en pacientes con un filtrado glomerular $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Los pacientes afectados frecuentemente experimentan dolor, debilidad muscular y caquexia, provocando una discapacidad significativa, e incluso la muerte (30). La incidencia de la FSN ha disminuido drásticamente desde 2007 con la implementación de las nuevas normas de uso de los MCBG en poblaciones vulnerables y la mayor conciencia del riesgo de complicaciones. A pesar de la práctica desaparición de esta entidad, todavía se notifican casos esporádicos de pacientes con potencial desarrollo de una FSN (31).

Ante la alerta del depósito del Gd en el cerebro y otros tejidos, se han emitido varias recomendaciones basadas en guías de sociedades internacionales de radiología (9) y recomendaciones de agencias reguladoras, como la FDA (32) y la EMA (33):

- Deben usarse preferentemente los MCBG macrocíclicos. Estos productos presentan una mayor estabilidad química y menor propensión a liberar iones de gadolinio, lo que reduce la posible toxicidad.
- Debe minimizarse el número de exposiciones. Dado que la retención aumenta con el número de dosis de MCBG administrados, se recomienda limitar su uso a situaciones en las que el beneficio diagnóstico sea claro y justificable, especialmente en poblaciones más vulnerables como los niños o los pacientes que requieran múltiples controles evolutivos. Nunca debe excederse la dosis ajustada al peso del paciente recomendada en el prospecto.

- Debe evaluarse la función renal. Aunque la retención de gadolinio se documenta incluso en pacientes con una función renal normal, la cuantificación del filtrado glomerular sigue siendo necesaria antes de la administración de MCBG para minimizar el riesgo de FSN y otros posibles efectos adversos asociados a la insuficiencia renal.
- Educación y consentimiento informado. Debe informarse a los pacientes, familiares y médicos peticionarios sobre la posibilidad de depósito y retención de Gd, y discutir alternativas de diagnóstico sin uso de MCBG cuando sea posible. Además, debe proporcionarse una hoja de consentimiento que incluya información sobre esta retención del contraste.
- Reporte y seguimiento de los efectos adversos. Debe fomentarse la comunicación de cualquier efecto adverso potencialmente relacionado con MCBG a los sistemas de vigilancia post-comercialización para mejorar la comprensión de los riesgos asociados y adaptar las recomendaciones de uso en consecuencia. También deben revisarse periódicamente las publicaciones para adoptar nuevas medidas consensuadas si fuera necesario.

En base a estas recomendaciones, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) decidió en 2017 suspender la autorización del uso general de todos los medios de contraste lineales, manteniendo la indicación restringida del gadoxetato y gadobenoato únicamente para la adquisición de imágenes de RM hepática, y del gadopentetato para su uso intraarticular. Estas medidas están siendo aplicadas actualmente en todos los países de la Unión Europea (22).

En definitiva, las organizaciones de salud y las sociedades radiológicas, ante la evidencia de la retención del metal tras múltiples administraciones, han tenido el reto de investigar y comprender estos descubrimientos para determinar posibles cambios en la práctica diaria. Persiguen el objetivo de equilibrar los beneficios diagnósticos de los MCBG con los riesgos potenciales relacionados con el depósito y/o retención de gadolinio, promoviendo y priorizando así la seguridad del paciente. Un ejemplo de protocolo a seguir ante una petición de una prueba de imagen de resonancia magnética con contraste de un paciente sería el siguiente:

- Evaluación Inicial del Paciente: ¿El paciente requiere una RM con contraste? ¿Hay alternativas de diagnóstico igual de rentables pero sin emplear MCBG?
- Revisión de la Historia Médica: Evaluar la función renal. Historial de exposiciones previas a MCBG.
- Consentimiento Informado. Informar sobre la recomendación del uso de MCBG y sus

potenciales riesgos asociados. Discutir la posibilidad de retención de gadolinio en el consentimiento informado.

- Administración del MCBG: Ajustar la dosis según peso y función renal. Minimizar el número de dosis repetidas.
- Monitorización Post-administración: Observar signos de reacciones adversas inmediatas y precoces. Reportar los efectos adversos a sistemas de farmacovigilancia.
- Revisión y Ajuste de Protocolos: Actualizar prácticas basadas en nuevas evidencias. Educación continua del personal sanitario sobre MCBG.

CONCLUSIÓN

Los medios de contraste basados en gadolinio son un pilar fundamental en el proceso de adquisición de imágenes de resonancia magnética en la actualidad. Su uso, cada vez creciente, ha sido en los últimos años el objeto de estudio en numerosas investigaciones, que han contribuido significativamente al entendimiento de su comportamiento y seguridad en el cuerpo humano.

La evidencia actual confirma la existencia de escasos depósitos de gadolinio en el cerebro y en otros tejidos corporales que se producen con todos los tipos de contraste disponibles. A pesar de las inquietudes sobre los posibles efectos crónicos de su depósito, hasta la fecha, no se dispone de ningún estudio que establezca un vínculo entre estos depósitos del metal con implicaciones clínicas de relevancia. Por ello, los radiólogos deben educar y tranquilizar al personal sanitario y pacientes, incidiendo en su excelente perfil de seguridad.

Desde que se notificaron hace 10 años los depósitos de gadolinio, se ha realizado un estrecho seguimiento de los mismos y se recalca la necesidad de seguir con esta vigilancia con el objetivo de finalmente concluir si el gadolinio se deposita de forma permanente, o si se elimina de manera gradual con el paso de los años, en cuyo caso se referirá a la retención del gadolinio.

Con este seguimiento a largo plazo también se esclarecerá la necesidad o no de definir una nueva entidad diagnóstica de “*enfermedad por depósito de gadolinio*”.

Gracias a la extensa experiencia del empleo de gadolinio y a la amplia comprensión farmacodinámica del mismo, se ha logrado adoptar una actitud proactiva, promoviendo el uso de protocolos que minimizan la toxicidad del metal. De esta manera, se consigue concluir que los beneficios diagnósticos del empleo de MCBG superan ampliamente cualquier riesgo potencial.

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. Vymazal J, Rulseh AM. MRI contrast agents and retention in the brain: Review of contemporary knowledge and recommendations for the future. *Insights Imaging*. 2024; 15(1): 179.
2. Bendszus M, Laghi A, Munuera J, Tanenbaum LN, Taouli B, Thoeny HC. MRI gadolinium-based contrast media: Meeting radiological, clinical, and environmental needs. *J Magn Reson Imaging*. 2024; 60(5): 1774-1785.
3. Davies J, Siebenhandl-Wolff P, Tranquart F et al. Gadolinium: Pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol*. 2022; 96: 403-429.
4. Starekova J, Pirasteh A, Reeder SB. Update on gadolinium-based contrast agent safety, from the <i>AJR</i> special series on contrast media. *AJR. Am J Roentgenol*. 2024; 223(3): e2330036.
5. Martí-Bonmatí L, Martí-Bonmatí E. Retention of gadolinium compounds used in magnetic resonance imaging: a critical review and the recommendations of regulatory agencies. *Radiologia*. 2017; 59(6): 469-477.
6. Neri E, Bali MA, Ba-Ssalamah A et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur Radiol*. 2016; 26(4): 921-931.
7. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium deposition in brain: Current scientific evidence and future perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2018; 11: 335.
8. Iyad N, Ahmad MS, Alkhatib SG, Hjouj M. Gadolinium contrast agents: Challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review. *Eur J Radiol Open*. 2023; 11: 100503.
9. Noda SM, Oztek MA, Stanescu AL, Maloney E, Shaw DWW, Iyer RS. Gadolinium retention: Should pediatric radiologists be concerned, and how to frame conversations with families. *Pediatr Radiol*. 2022; 52(2): 345-353.
10. Lenkinski RE. Gadolinium deposition and retention in the brain: Should we be concerned? *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019; 1(3): e190104.
11. Martí-Bonmatí L, Martí-Bonmatí E. Retention of gadolinium compounds used in magnetic resonance imaging: A critical review and the recommendations of regulatory agencies. *Radiol*. 2017;29110904.
12. Do QN, Lenkinski RE, Tircso G, Kovacs Z. How the chemical properties of GBCAs influence their safety profiles in vivo. *Molecules*. 2022; 27(1): 58.

13. Le Fur M, Caravan P. The biological fate of gadolinium-based MRI contrast agents: a call to action for bioinorganic chemists. *Metallomics*. 2019; 11(2): 240-254.
14. Rudnick MR, Wahba IM, Leonberg-Yoo AK, Miskulin D, Litt HI. Risks and options with gadolinium-based contrast agents in patients with CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77(4): 517-528.
15. Van der Molen AJ, Quattrocchi CC, Mallio CA, Dekkers IA. Ten years of gadolinium retention and deposition: ESMRMB-GREC looks backward and forward. *Eur Radiol*. 2024; 34: 600-611.
16. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium deposition in the brain: Current updates. *Korean J Radiol*. 2019; 20(1): 134-147.
17. Rasschaert M, Weller RO, Schroeder JA, Brochhausen C, Idée JM. Retention of gadolinium in brain parenchyma: Pathways for speciation, access, and distribution: a critical review. *Invest Radiol*. 2020; 55(5): 273-284.
18. Jynge P, Skjold AM, Falkmer U et al. MnDPDP: Contrast agent for imaging and protection of viable tissue. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020; 2020: 3262835.
19. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014; 270(3): 834-841.
20. Chen JW. Does brain gadolinium deposition have clinical consequence? Lessons from animal studies. *Radiology*. 2021; 301(2): 417-419.
21. Quattrocchi CC, Ramalho J, van der Molen AJ et al. Standardized assessment of the signal intensity increase on unenhanced T1-weighted images in the brain: the European Gadolinium Retention Evaluation Consortium(GREC) Task Force position statement. *Eur Radiol*. 2019; 29: 3959-3967.
22. Daldrup-Link HE, Theruvath AJ, Rashidi A et al. How to stop using gadolinium chelates for magnetic resonance imaging: Clinical-translational experiences with ferumoxytol. *Pediatr Radiol*. 2022; 52: 354-366.
23. Minaeva O, Hua N, Franz ES et al. Nonhomogeneous gadolinium retention in the cerebral cortex after intravenous administration of gadolinium-based contrast agent in rats and humans. *Radiology*. 2020; 294(2): 377-385.
24. Ray RZ, Eduard M, John HF et al. Histological features of gadolinium deposition in the brain: a case report. *Acta Neuropathol*. 2020; 140(2): 241-244.
25. Scaravilli A, Tranfa M, Pontillo G et al. MR imaging signs of gadolinium retention are not associated with long-term motor and cognitive outcomes in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023; 44(4): 396-402.
26. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology*. 2017; 285(2): 546-554.
27. Iacobellis F, Di Serafino M, Russo C et al. Safe and informed use of gadolinium-based contrast agent in body magnetic resonance imaging: Where we were and where we are. *J Clin Med*. 2024; 13(8): 2193.
28. Quattrocchi CC, van der Molen AJ. Gadolinium retention in the body and brain: Is it time for an international joint research effort? *Radiology*. 2017; 282(1): 12-16.
29. Costa AF, van der Pol CB, Maralani PJ et al. Gadolinium deposition in the brain: a systematic review of existing guidelines and policy statement issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J*. 2018; 69(4): 373-382.
30. Lange S, Mędrzycka-Dąbrowska W, Zorena K et al. Nephrogenic systemic fibrosis as a complication after gadolinium-containing contrast agents: a rapid review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(6): 3000.
31. Davenport MS. Virtual elimination of nephrogenic systemic fibrosis: a medical success story with a small asterisk. *Radiology*. 2019; 292(2): 387-389.
32. U.S. Food and Drug Administration. La FDA advierte que los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) se depositan en el cuerpo y exige una nueva clase de advertencias [Internet]. FDA; 2023.
33. European Medicines Agency. Gadolinium article 31 referral: EMA's final opinion confirms restrictions on the use of linear gadolinium agents in body scans [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-1-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf

Si desea citar nuestro artículo:

Frontera Valero L, Hodgert A, Castro Vidal D, Bellido Padilla M, Pardo Maiza J, Centelles-Oria MM, Poveda Andrés JL, Martí-Bonmatí L. Retos para entender la relevancia del depósito de gadolinio tras su administración en resonancia magnética. An RANM. 2024;141(03): 266–273. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.rev07

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Alonso Formento JE¹; Alonso Envid I²; Estabén Boldova V³; Pueyo Morer MJ¹; de Azúa Jiménez M¹; Garcés San José C⁴

1. Servicio de urgencias del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

2. Universidad Alfonso X el Sabio de Madrid.

3. Servicio de urgencias del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

4. Servicio de anestesiología y reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Miembros del grupo de arritmias de SEMES-Aragón.

Palabras clave:

Apnea obstructiva del sueño;
Enfermedad cardiovascular;
Arritmias cardíacas;
Urgencias.

Keywords:

Obstructive sleep apnea;
Cardiovascular diseases;
Cardiac Arrhythmias;
Emergency care.

Resumen

Objetivos: Este estudio tiene como objetivo analizar la patología cardiovascular en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en comparación con la población general, evaluando su mortalidad en los servicios de urgencias hospitalarias y la relación con el tratamiento mediante presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo con pacientes mayores de 14 años que acudieron a urgencias entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2023. De un total de 3.327.022 visitas de 1.195.307 pacientes, se seleccionaron 14.882 con diagnóstico previo de SAOS. Se compararon sus características demográficas, clínicas y de tratamiento con el resto de pacientes. Además, se analizaron las enfermedades cardiovasculares asociadas, las visitas a urgencias y la mortalidad.

Resultados: El 1,2% de los pacientes tenía un diagnóstico previo de SAOS, siendo el 73,5% varones, con una edad media de 68 años. El 44,6% de los pacientes con SAOS recibían tratamiento con CPAP. Se observó una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en este grupo, como insuficiencia cardíaca, arritmias, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y tromboembolismo. Además, los pacientes con SAOS mostraron una mayor tasa de mortalidad en urgencias, especialmente por causas cardiovasculares. El uso de CPAP redujo las visitas a urgencias debido a enfermedades cardiovasculares, aunque no evitó un aumento en la mortalidad.

Conclusiones: Los pacientes con SAOS presentan una mayor carga de enfermedades cardiovasculares y un riesgo elevado de mortalidad, especialmente por causas cardiovasculares, en comparación con la población general. El tratamiento con CPAP puede disminuir las visitas a urgencias por insuficiencia cardíaca, arritmias y cardiopatía isquémica, pero está asociado con un aumento en la mortalidad, lo que sugiere que los pacientes con SAOS son más graves y presentan un mayor riesgo debido a la severidad de su enfermedad.

Abstract

Objectives: The aim of the study was to analyze cardiovascular pathology in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) compared to the general population, evaluating their mortality in hospital emergency departments and the relationship with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment.

Methods: A retrospective, descriptive study was conducted in patients over 14 years of age who visited emergency departments between January 1, 2017, and December 31, 2023. A total of 3,327,022 visits from 1,195,307 patients were analyzed, with 14,882 patients previously diagnosed with OSAS. Their demographic, clinical, and treatment characteristics were compared to those of the general population. Cardiovascular disease diagnoses, emergency revisits, and mortality were examined.

Results: 1.2% of patients had a prior diagnosis of OSAS, with 73.5% being male and an average age of 68 years. Forty-four percent of OSAS patients were receiving CPAP treatment. A higher prevalence of cardiovascular diseases such as heart failure, arrhythmias, strokes, ischemic heart disease, and thromboembolism was observed in this group. OSAS patients had higher mortality rates in emergency departments, especially from cardiovascular causes. CPAP treatment reduced

Autor para la correspondencia

José Enrique Alonso Formento
Calle Isabel la Católica 1-3 · 50009 Zaragoza
Tlf.: +34 97 676 55 00 | E-Mail: urgencias@ms.zaragoza.es

emergency revisits due to cardiovascular diseases, although it did not prevent an increase in mortality.

Conclusions: Patients with OSAS have a higher burden of cardiovascular diseases and an increased risk of mortality, especially from cardiovascular causes, compared to the general population. CPAP treatment may reduce emergency revisits for heart failure, arrhythmias, and ischemic heart disease, but is associated with higher mortality, indicating that OSAS patients are more severe and at greater risk due to the severity of their condition.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno común, caracterizado por episodios intermitentes de cierre parcial o total de las vías respiratorias superiores, que provoca apneas durante el sueño. Este fenómeno requiere esfuerzos respiratorios que conllevan a una disminución de la presión intratorácica y de la saturación de oxígeno, lo que causa despertares nocturnos. Durante el día, los síntomas incluyen hipersomnia, deterioro de la memoria y el rendimiento, irritabilidad, cefaleas matutinas e impotencia, además de insomnio en algunos casos. Los síntomas nocturnos típicos son los ronquidos intermitentes, apneas de hasta 2 o 3 minutos seguidas de ruidos inspiratorios intensos al finalizar la apnea, y un sueño poco reparador (1).

Este trastorno afecta principalmente a varones mayores de 40 años y está estrechamente relacionado con la obesidad. A pesar de su alta prevalencia, es una patología frecuentemente infradiagnosticada, aumentando el riesgo de morbimortalidad cardiovascular (2). Se estima que la prevalencia del SAOS es del 4-6% en varones y alrededor del 2% en mujeres (3).

Los esfuerzos respiratorios para mantener la ventilación generan una presión negativa intratorácica, lo que reduce la saturación de oxígeno (4). Esta presión negativa aumenta el retorno venoso al lado derecho del corazón, elevando la postcarga del ventrículo izquierdo. Estos eventos respiratorios desencadenan tres mecanismos primarios:

1. Químicos: debido a la asfixia intermitente.
2. Mecánicos: derivados de la presión negativa intratorácica.
3. Neurológicos: por los despertares que alteran el ritmo del sueño.

Estos mecanismos provocan alteraciones en el sistema cardiovascular, incluyendo la activación del sistema nervioso simpático, estrés oxidativo, inflamación sistémica, disfunción endotelial y resistencia a la insulina. Los pacientes con SAOS presentan niveles elevados de catecolaminas en plasma y orina (5).

Las consecuencias cardiovasculares más comunes son el aumento de la hipertensión arterial sistémica (HTA), arritmias cardíacas y eventos cardiovasculares, como accidentes cerebrovasculares (ACV), cardiopatía isquémica, descompensación de insuficiencia cardíaca (IC), síncope, enfermedad tromboembólica venosa (ETE), descargas del desfibrilador automático implantable (DAI) y muerte por enfermedad cardiovascular (1,6).

El diagnóstico se basa en la historia clínica, un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, una circunferencia del cuello mayor a 44 cm, y un aumento del sueño diurno según la escala de Epworth (superior a 12 puntos) (7). El cuestionario STOP-BANG también es útil para la evaluación (8). Los hallazgos clínicos incluyen obesidad, un aumento de la circunferencia del cuello y una puntuación de Mallampati \geq III (visualización solo de la base de la úvula o el paladar).

El diagnóstico definitivo se establece mediante polisomnografía, usando el índice de apnea e hipopnea (IAH), que define la severidad del SAOS: leve (5-14,9 episodios por hora), moderado (15-29,9) y grave (\geq 30 episodios por hora de sueño) (9).

El tratamiento incluye la pérdida de peso y la aplicación de presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) durante la noche. En casos resistentes, se pueden considerar prótesis orobucuales o cirugía, como la uvulopalatofaringoplastia (10).

Este estudio examina la patología cardiovascular en pacientes con SAOS, comparándolos con la población general, y destacando la mortalidad en urgencias, haciendo especial énfasis en la proporción de pacientes tratados con CPAP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo utilizando registros electrónicos de salud de pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarias de la red pública de nuestra comunidad autónoma. La población general incluyó a pacientes de 14 años o más que acudieron a urgencias por cualquier motivo entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2023.

De un total de 3.327.022 visitas correspondientes a 1.195.307 pacientes únicos, se identificaron 14.882 pacientes con diagnóstico previo de SAOS registrado en su historia clínica. Se compararon las características demográficas (edad, sexo), clínicas y de tratamiento (uso de CPAP nocturna) de los pacientes con SAOS frente a los pacientes sin este diagnóstico durante el mismo periodo.

Se calcularon porcentajes y promedios para ambos grupos, y se analizaron las diferencias relativas entre los grupos para identificar patrones específicos asociados al SAOS, incluyendo la proporción de pacientes tratados con CPAP nocturna.

También se revisaron los historiales clínicos electrónicos, recolectando datos sociodemográficos, hábitos como el tabaquismo crónico y consumo excesivo de alcohol (varones con >40 g/día y mujeres con >20-25 g/día, o consumos puntuales ≥ 60 g en varones o ≥ 40 g en mujeres), obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), y antecedentes personales. También se analizaron los diagnósticos finales de urgencias según la CIE-9, destacando crisis hipertensivas, síncope, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, descargas del DAI, ETE y arritmias, entre otros. Se analizaron también las muertes ocurridas durante las estancia en urgencias.

Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS versión 25.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de siete años analizado, se registraron 3.327.022 visitas a los servicios de urgencias, correspondientes a 1.195.307 pacientes de 14 años o más, de los cuales el 52,7% eran mujeres, con una edad promedio de 52 años. De este total, 14.882 pacientes (1,2%) tenían un diagnóstico previo de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

Este grupo presentó diferencias significativas en comparación con el resto de los pacientes atendidos. En el grupo de pacientes con SAOS, el 73,5% eran hombres, en comparación con el 47,3% en la población general atendida en urgencias. La edad promedio de este grupo fue de 68 años, significativamente superior a la media de la población general. Asimismo, se observó que el 64% de los pacientes con SAOS eran hipertensos, frente al 23% en la población general, y el 14,5% presentaba obesidad, en comparación con solo el 1% en el resto de los pacientes. Además, el 44,6% de los individuos con SAOS estaban en tratamiento nocturno con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

La frecuencia de diagnóstico de SAOS fue más alta en hombres (1,9%) que en mujeres (0,6%), con una distribución por edad y sexo reflejada en la Figura 1. Los factores de riesgo más relevantes asociados

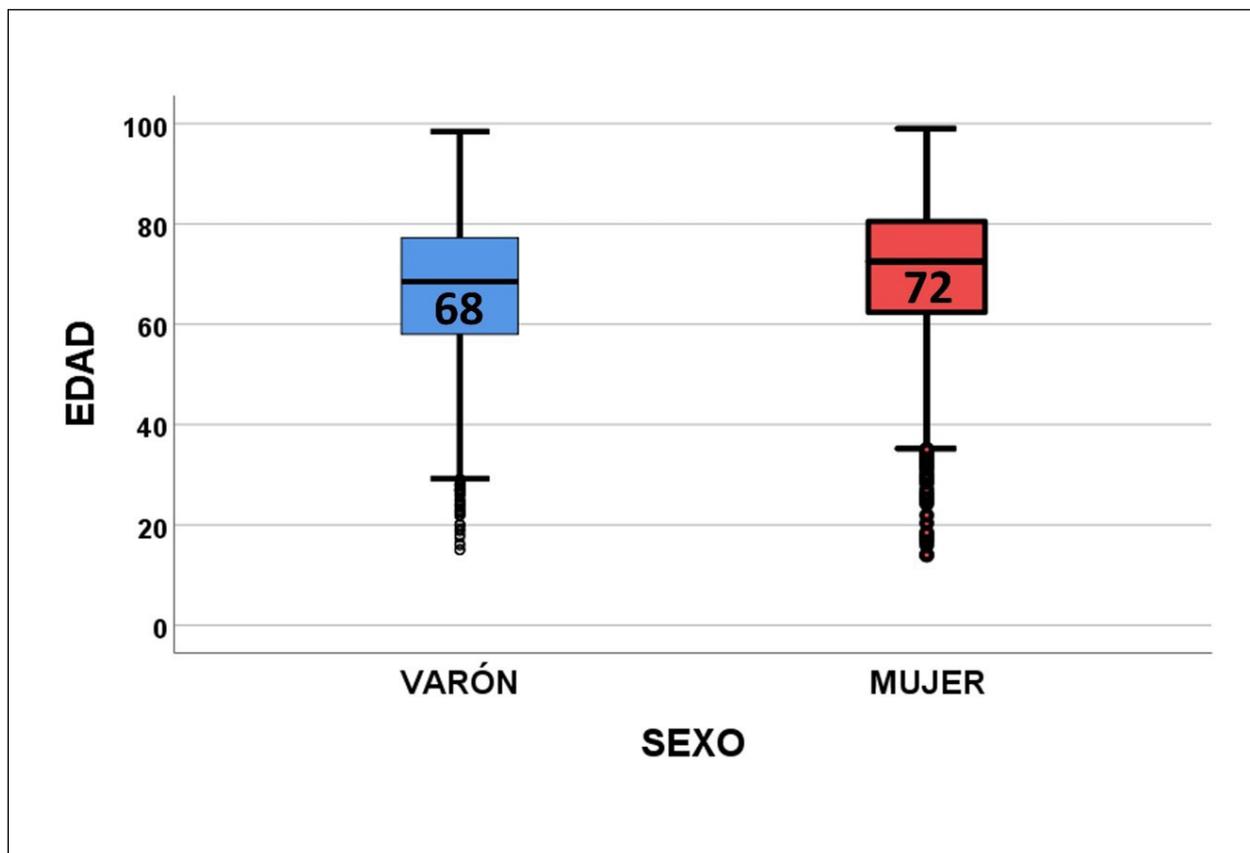


Figura 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes con SAOS con medianas de edad.

con SAOS fueron la edad y la obesidad, seguidos en menor medida por el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), las dislipidemias, la depresión, el consumo de alcohol, el género masculino y el hipotiroidismo, según se detalla en la Tabla 1. Entre los pacientes con SAOS, el 64% eran hipertensos, el 32% diabéticos, el 40,7% presentaban dislipemia, el 10% tenían cardiopatía isquémica, el 9,9% padecían hipotiroidismo, el 14,5% eran obesos, el 10,7% tenían antecedentes de depresión y un 0,7% presentaba consumo de tabaco o alcohol.

tricular (0,28% vs 0,14%), taquicardia ventricular (0,23% vs 0,04%), extrasístoles supraventriculares (0,34% vs 0,16%) y ventriculares (0,17% vs 0,06%), bloqueos auriculoventriculares de primer grado (0,07% vs 0,03%), segundo grado Mobitz I (0,17% vs 0,06%) y Mobitz II (0,11% vs 0,04%), y tercer grado (0,38% vs 0,12%).

El análisis de riesgos mostró que las arritmias y otras afecciones cardiovasculares eran significativamente más frecuentes en pacientes con SAOS. Por ejemplo, la Odds Ratio (OR) para taquicardia

Tabla 1. Factores de riesgo para el SAOS.

PATOLOGÍAS	PREVALENCIA SAOS	χ^2	P	Multivariante	INTERVALO DE CONFIANZA	
				β	SUPERIOR	INFERIOR
VARÓN	1,90%	4153,41	<0,001	1,275 (x4)	3,440	3,722
EDAD>50 años	2,20%	8776,735	<0,001	1,411 (x4)	3,867	4,346
EDAD>65 años	2,50%	7103,799	<0,001	-	-	-
HIPERTENSIÓN	3,40%	13750,342	<0,001	0,818 (x2)	2,179	2,357
DIABETES	4,10%	8535,464	<0,001	0,428 (x1)	1,475	1,594
DISLIPEMIAS	3,40%	7757,703	<0,001	0,339 (x1)	1,353	1,456
HIPOTIROIDISMO	1,90%	303,418	<0,001	0,400 (x1)	1,407	1,581
OBESIDAD	15,00%	22445,673	<0,001	2,035 (x6)	7,252	8,067
DEPRESIÓN	2,90%	1329,454	<0,001	0,685 (x2)	1,875	2,097
TABAQUISMO	4,40%	3252,503	<0,001	0,604 (x2)	1,732	1,934
ALCOHOL	2,70%	64,522	<0,001	-	-	-

El análisis de las patologías cardiovasculares en estos pacientes mostró un elevado porcentaje de ingresos a urgencias por insuficiencia cardiaca, síncope y diversos tipos de arritmias, especialmente fibrilación auricular y flutter auricular. También se observaron frecuencias significativamente mayores de crisis hipertensivas, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, descargas de dispositivos automáticos implantables (DAI) y enfermedad tromboembólica, con porcentajes descritos en la Figura 2 y asociaciones significativas con el diagnóstico de SAOS ($p < 0,05$). Aunque la mayoría de las arritmias evidenciaron una relación significativa con SAOS, la taquicardia auricular multifocal fue la excepción. Las prevalencias específicas de arritmias en pacientes con y sin SAOS fueron: taquicardia paroxística supraven-

tricular fue de 6 (IC95%: 4,2-8,5), para flutter auricular de 4,5 (IC95%: 3,7-5,5), mientras que para tromboembolismo pulmonar fue 4,1 (IC95%: 3,1-5,4) (Figura 3). Asimismo, los pacientes con SAOS tuvieron más visitas a urgencias por complicaciones cardiovasculares, como insuficiencia cardiaca, arritmias, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, síncope, crisis hipertensivas, flutter auricular y enfermedad tromboembólica, siendo menos frecuente únicamente la taquicardia auricular multifocal.

El uso de CPAP nocturna mostró un impacto positivo al reducir las visitas por insuficiencia cardiaca, arritmias (especialmente fibrilación auricular) y cardiopatía isquémica, como se observa en la Figura 4. Sin embargo, en términos

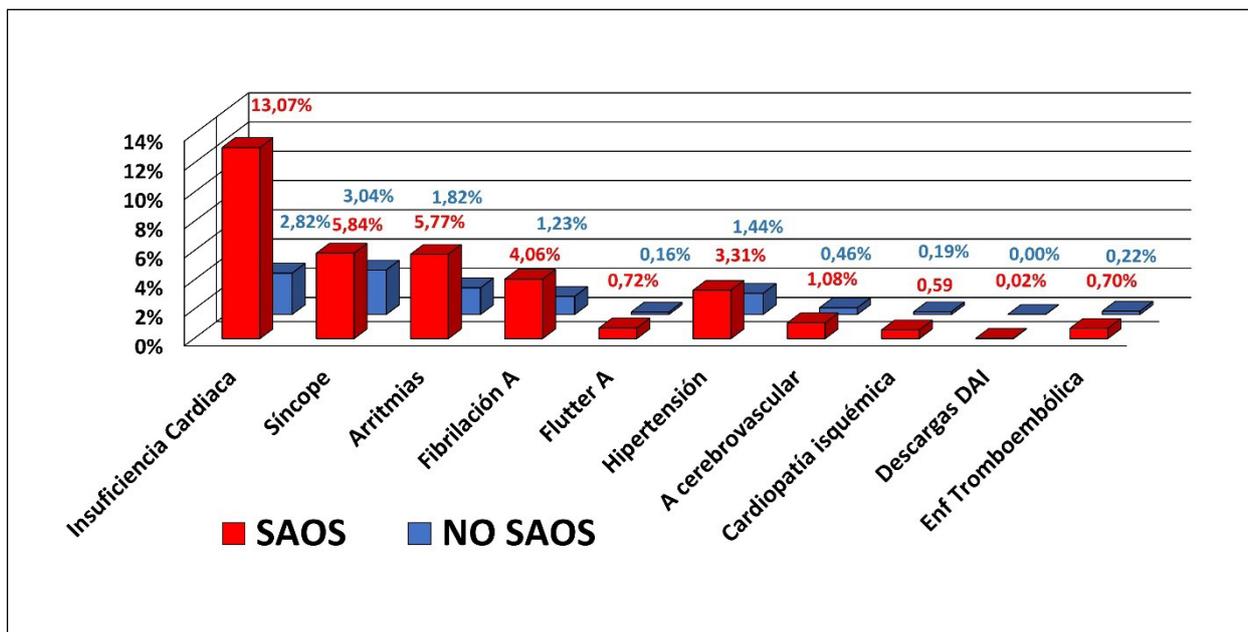


Figura 2. Enfermedades cardiovasculares más frecuentes en pacientes con SAOS.

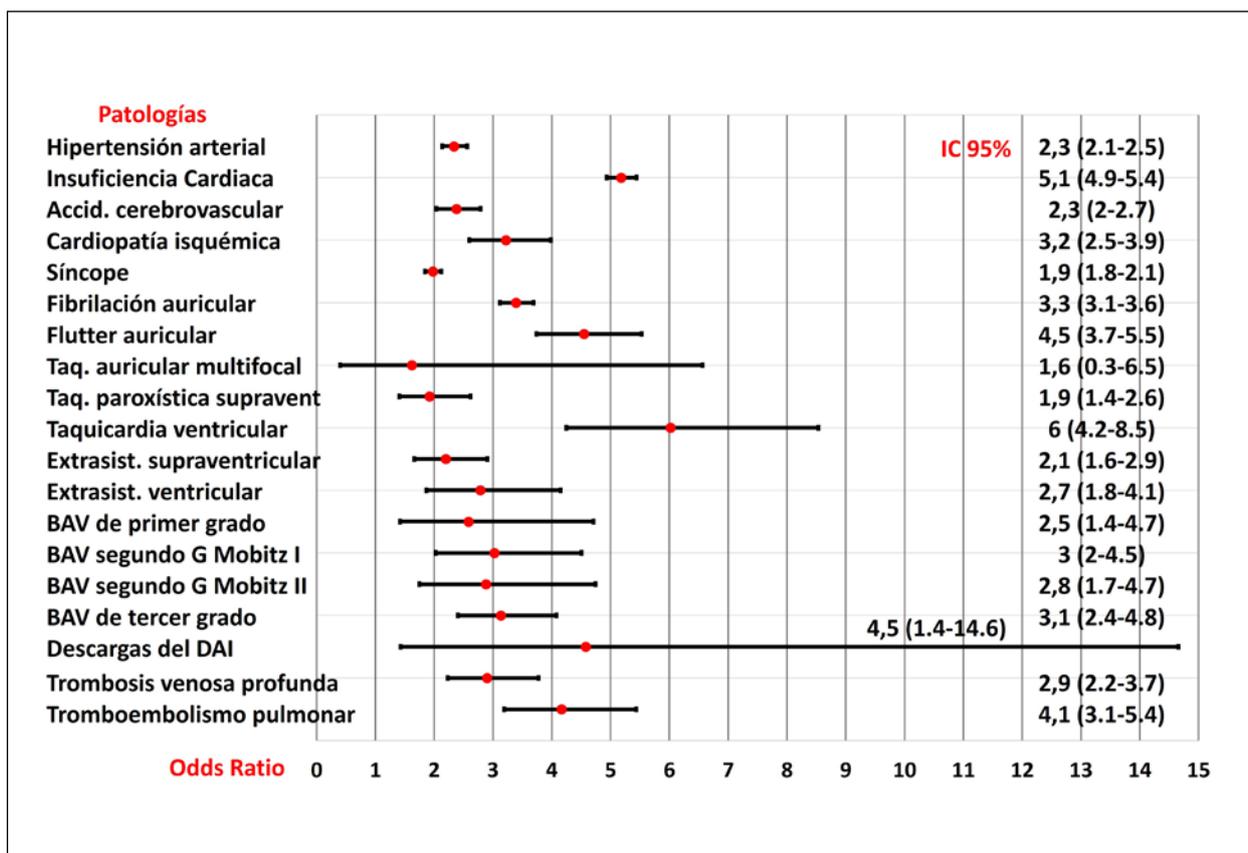


Figura 3. Odds ratio de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con SAOS.

de mortalidad, los pacientes con SAOS presentaron tasas más altas que aquellos sin este diagnóstico. La mortalidad general en urgencias fue del 0,3% para pacientes sin SAOS y del 0,8% para pacientes con SAOS, con un OR de 2,745 (IC95%: 2,295-3,283).

Al evaluar específicamente las muertes de causa cardiovascular, la mortalidad fue del 0,1% en pacientes sin SAOS y del 0,4% en aquellos con SAOS, con un OR de 4,677 (IC95%: 3,633-6,022), diferencias altamente significativas ($p < 0,0001$).

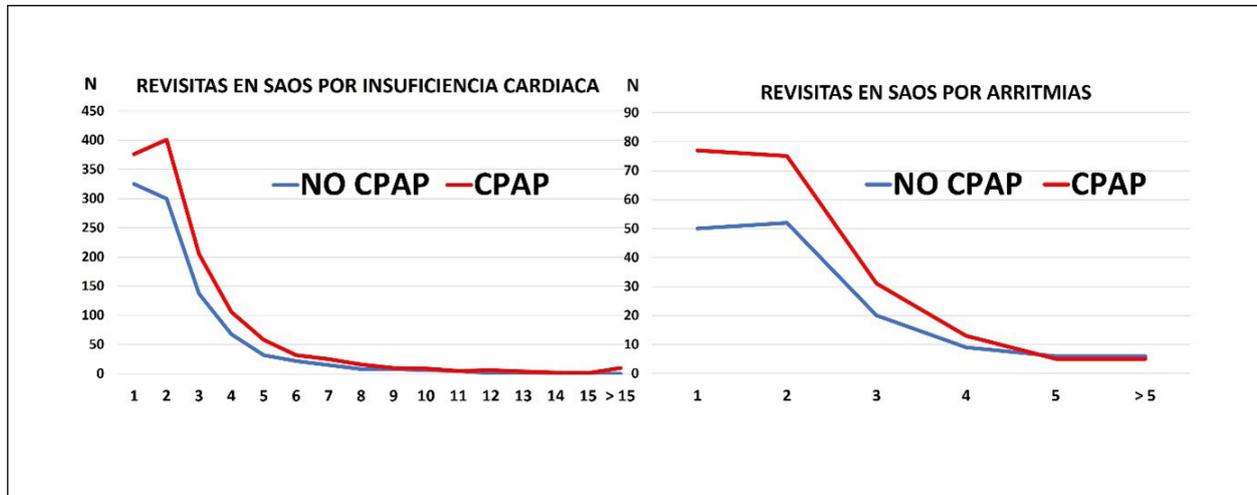


Figura 4. Revisitas en SAOS por insuficiencia cardiaca y arritmias en pacientes con y sin CPAP.

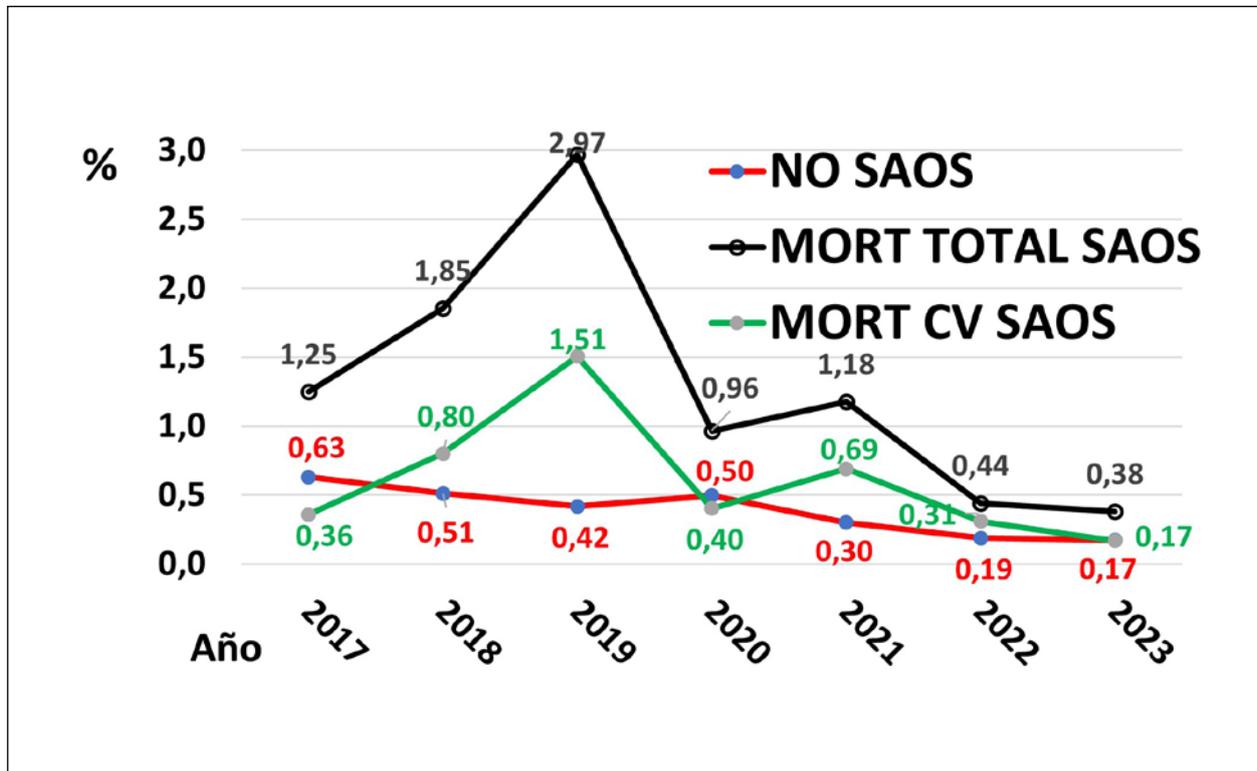


Figura 5. Mortalidad en urgencias por año según SAOS. MORT: mortalidad. CV: cardiovascular.

La mortalidad varió a lo largo de los años, con un aumento notable en 2019 seguido de un descenso en 2020, coincidiendo con la pandemia de COVID-19 (Figura 5). Curiosamente, los pacientes con SAOS que utilizaban CPAP nocturna presentaron una mayor mortalidad global y cardiovascular (1% vs 0,7%, $p=0,016$), lo que podría deberse a la gravedad subyacente de su condición. Otros factores asociados con mayor mortalidad, identificados en el análisis multivariante, incluyeron la edad superior a 50 años ($p=0,049$), antecedentes de hipertensión arterial ($p=0,016$), diabetes mellitus ($p=0,010$) y obesidad ($p=0,041$).

DISCUSIÓN

La prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en nuestro estudio fue inferior a la reportada en otras investigaciones. Estas cifras más bajas podrían explicarse porque el análisis se realizó en pacientes mayores de 14 años que acudieron a un servicio de urgencias hospitalarias. Los factores de riesgo identificados coinciden con los descritos en estudios previos, destacando la edad y la obesidad como los más relevantes.

El SAOS está asociado a un incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, lo que puede evidenciarse al analizar las asistencias hospitalarias urgentes de estos pacientes durante un periodo prolongado. Entre las complicaciones cardiovasculares más estudiadas vinculadas al SAOS se encuentra la hipertensión arterial sistémica, cuyo principal mecanismo fisiopatológico es la activación del sistema nervioso simpático. Este fenómeno provoca un aumento nocturno de la presión arterial, que a su vez incrementa las lesiones en órganos diana y favorece la hipertrofia ventricular izquierda (11). Entre el 30% y el 50% de los pacientes hipertensos tienen SAOS, y su tratamiento puede reducir los niveles de presión arterial, lo que sugiere que la hipertensión es tanto un factor de riesgo como una consecuencia del SAOS (12).

La insuficiencia cardíaca, por su parte, puede actuar tanto como causa como consecuencia del SAOS. Entre los mecanismos involucrados destacan la activación neurohormonal, el estrés oxidativo y el aumento de la inflamación sistémica, factores que también contribuyen a la hipertensión arterial. En nuestro estudio, los pacientes con SAOS mostraron un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, lo cual coincide con hallazgos previos (12).

El incremento de arritmias en pacientes con SAOS se explica por episodios recurrentes de hipoxemia, hipercapnia, acidosis, fluctuaciones en la presión intratorácica, reoxigenación y despertares durante las apneas. Estas condiciones fisiopatológicas promueven inflamación sistémica, liberación de radicales libres de oxígeno, remodelación cardíaca y activación del sistema nervioso simpático (2,13,14). Numerosos estudios han relacionado el SAOS con arritmias como fibrilación auricular, flutter auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida, trastornos de conducción y paro cardíaco súbito (14,15,16). En nuestro análisis, todas las arritmias, excepto la taquicardia auricular multifocal, se asociaron significativamente con el SAOS, siendo especialmente relevantes la fibrilación auricular, el flutter auricular, la taquicardia ventricular y los bloqueos auriculoventriculares avanzados (17,18).

El SAOS aumenta hasta tres veces el riesgo de fibrilación auricular en comparación con la población general, con una prevalencia del 3% al 5% en estos pacientes. Además, el tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) ha demostrado reducir el riesgo de fibrilación auricular permanente (15). También se han observado asociaciones entre el SAOS y otras arritmias, como taquicardia auricular no sostenida, extrasístoles ventriculares y supraventriculares, taquicardia ventricular, bradicardias y muerte súbita cardíaca (12). Estas arritmias ocurren predominantemente durante la noche y aumentan en frecuencia según la gravedad del SAOS (19).

Además, se ha identificado una mayor frecuencia de descargas apropiadas del desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con SAOS moderado o severo. El SAOS también se asocia

con un aumento de eventos coronarios debido a hipoxemia recurrente, estrés oxidativo e inflamación sistémica, que promueven la aterosclerosis y la enfermedad coronaria. Sin embargo, la efectividad del CPAP para reducir el riesgo de síndrome coronario agudo sigue siendo motivo de debate (20).

Los eventos cerebrovasculares agudos también muestran una mayor incidencia en pacientes con SAOS, atribuible a factores como hipercoagulabilidad, estrés oxidativo, inflamación y disfunción autonómica (21). El SAOS no solo actúa como factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares, sino que también se asocia con un mayor riesgo de recurrencias, mortalidad y peores desenlaces funcionales y cognitivos. Actualmente, se investiga el papel del CPAP en la prevención primaria del accidente cerebrovascular (12).

En cuanto a la enfermedad tromboembólica venosa, varios estudios han señalado que los pacientes con SAOS presentan mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), debido a disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y activación plaquetaria (22,23). En nuestra investigación, el riesgo de TVP fue tres veces mayor en pacientes con SAOS, y el riesgo de TEP se multiplicó por cuatro.

Por último, el SAOS severo se ha relacionado con un aumento de la mortalidad general y, particularmente, de la mortalidad cardiovascular. Si bien el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de arritmias ventriculares y mortalidad en pacientes con SAOS severo, esta mejora no fue evidente en nuestro seguimiento de siete años (24,25). En nuestro estudio, el uso de CPAP se asoció con una mayor mortalidad global y cardiovascular, probablemente debido a que se aplicó en casos más graves y con comorbilidades más significativas. Son necesarios estudios adicionales que estratifiquen el tipo de SAOS y evalúen su impacto en la mortalidad cardiovascular a largo plazo.

CONCLUSIONES

Los pacientes con diagnóstico de SAOS atendidos en los servicios de urgencias presentaron un incremento significativo en las visitas relacionadas con insuficiencia cardíaca, síncope, arritmias, crisis hipertensivas, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, descargas del DAI y enfermedad tromboembólica. Asimismo, se observó un mayor número de visitas a urgencias por estas mismas patologías, lo que subraya la recurrencia de complicaciones cardiovasculares en esta población.

El uso de tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) mostró un efecto beneficioso, reduciendo las atenciones por insuficiencia cardíaca, arritmias y cardiopatía isquémica, lo que resalta la importancia de esta terapia en el manejo de pacientes con SAOS.

En general, los pacientes con SAOS evidenciaron un perfil demográfico y clínico distintivo en el entorno de urgencias, acompañado de una mayor mortalidad durante el periodo de seguimiento analizado.

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.

No hay fuentes de financiación del trabajo.

Los datos han sido extraídos de la historia clínica electrónica sin identificador del paciente y de forma anónima

BIBLIOGRAFÍA

- Laczay B, Faulx M. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias: a contemporary review. *J Clin Med*. 2021; 10(17): 3785.
- Martí-Almor J, Jiménez-López J, Casteigt B et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a trigger of cardiac arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2021; 23(3): 29.
- Lopez-Jimenes F, Sert Kuniyoshi F, Gami A, Somers V. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease; part II: Contemporary reviews in sleep medicine. *Chest*. 2008; 133: 793-804.
- Badran M, Ayas N, I Laher. Cardiovascular complications of sleep apnea: Role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 985258.
- Eisenberg E, Zimlichman R, Lavie P. Plasma norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 1990; 322(13): 32-933.
- Cazco M, Lorenzi-Filho G. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y sus consecuencias cardiovasculares. *Rev Med Clin Condes*. 2021; 32(5): 61-569.
- Browman C, Sampson M, Yolles S et al. Obstructive sleep and body weight. *Chest*. 1984; 85: 435-436.
- Nagappa M, Liao P, Wong J et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015; 10(12): e0143697.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. *Lancet*. 2014; 383 (9918): 736-747.
- Keenan S, Burt H, Ryan C, Fleetham J. Long-term survival of patients with obstructive sleep apnea treated by uvulopalatopharyngoplasty or nasal CPAP. *Chest*. 1994; 105(1): 155-159.
- Drager L, Yao Q, Hernandez K et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Resp Crit Care*. 2013; 188: 240-248.
- Yeghiazarians Y, Neid H, Tietjens J et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*. 2021; 144: e56-e67.
- Digby G, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Reviews*. 2012; 8: 265-272.
- Chen H, Zhang Q, Hao Y, Zhang J, He Y, Hu K. Cardiac autonomic dysfunction and structural remodeling: the potential mechanism to mediate the relationship between obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1346400.
- Geovanini G, Lorenzi-Filho G. Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018; 10(Suppl 34): S4221-S4230.
- Guilleminault C, Connolly S, Winkle R. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 490-494.
- Arias M, Sánchez A. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electr*. 2007; 18: 1006-1014.
- Monahan K, Brewster J, Wang L et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012; 110(3): 369-372.
- Barón A, Páez-Moya S. Repercusiones cardiovasculares del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med* 2017; 65(Supl): S39-46.
- Shah N, Yaggi H, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010; 14: 131-136.
- Brill A, Horvath T, Seiler A et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials. *Neurology*. 2018; 90: e1222-e1230.
- Bosanquet J, Bade B, Zia M, Karo A, Hassan O, Hess B, et al. Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. *Clin Appl Thromb Haemost*. 2011; 17(6): E119-124.
- Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne JP. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. *JAMA*. 2002; 287(20): 2655-2656.
- Patil S, Ayappa I, Caples S, Kimoff R, Patel S, Harrod C. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15: 301-334.
- Domaradzki D, Lelakowski J, Koniecznyńska M, Matusik P. Continuous positive airway pressure treatment reduces ventricular arrhythmias in obstructive sleep apnea patients with nocturnal dominance of arrhythmias and severe desaturations. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132(6): 16236.

Si desea citar nuestro artículo:

Alonso Formento JE, Alonso Envid I, Estabén Boldova V, Pueyo Morer MJ, de Azúa Jiménez M, Garcés San José C. Patología cardiovascular asociada al síndrome de apnea obstructiva del sueño. *An RANM*. 2024;141(03): 274-281. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.org03

UN LEGADO DE JORGE FRANCISCO TELLO. MUSEO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL DEL REY

A JORGE FRANCISCO TELLO LEGACY. MUSEUM OF PATHOLOGY OF THE HOSPITAL DEL REY

Lourdes Mariño Gutiérrez¹; Margarita Baquero Mochales²; María Antonia Meseguer Peinado²

1. Escuela Nacional de Sanidad (Instituto de Salud Carlos III)

2. Museo de Sanidad e Higiene Pública (Instituto de Salud Carlos III)

Palabras clave:

Jorge Francisco Tello;
Autopsias;
Piezas anatómicas;
Fotografía;
Historia de la medicina;
Museo de Anatomía patológica.

Keywords:

Jorge Francisco Tello;
Autopsy;
Anatomical specimens;
Photography;
History of medicine;
Museum of pathology.

Resumen

En este trabajo se presenta el legado de Jorge Francisco Tello relacionado con la implantación del protocolo que elaboró para la sistematización de las necropsias clínicas. Este protocolo se aplicó en el Hospital de Enfermedades Infecciosas (Hospital del Rey) desde 1925 hasta 1957 y dio lugar a la colección de piezas anatómicas naturales y sus fotografías en placa de vidrio, conservadas en el Museo de Sanidad e Higiene Pública del Instituto de Salud Carlos III.

Para la catalogación se ha utilizado la siguiente documentación: La información aportada en las etiquetas identificativas, los libros de registro de ingresos y de autopsias del hospital. También se describe la colección de imágenes fotográficas de las piezas anatómicas.

Se presentan sistematizados los resultados de los diagnósticos macroscópicos de las piezas anatómicas y sus correspondientes diagnósticos clínicos

El legado que inició Tello en 1925 constituye en la actualidad un material de gran valor para la investigación y docencia de la patología infecciosa en la primera mitad del siglo XX, así como un material biológico y microbiológico de primera línea para estudios genéticos comparativos.

Abstract

In this work it is presented the Jorge Francisco Tello's legacy related to pathology, with the establishment of a protocol he developed for the systematization of clinical necropsies. This protocol was applied in the Hospital of Infectious Diseases (Hospital del Rey) from 1925 to 1957 and gave rise to the collection of natural anatomical pieces and their photographs on glass plates, preserved in the Museum of Public Health and Hygiene of the Carlos III Health Institute. For the cataloging of these collections has been used the information provided in the identification labels of the specimens, the admission and autopsy record books of the hospital. The collection of photographic images of the anatomical pieces is also described.

The systematized results of the macroscopic diagnoses of the anatomical pieces and their corresponding clinical diagnoses are presented.

The legacy that Tello began in 1925 currently constitutes material of great value for research and teaching of infectious pathology in the first half of the 20th century, as well as top-of-the-line biological and microbiological material for comparative genetic studies.

INTRODUCCIÓN

Jorge Francisco Tello y Muñoz (1880-1958) fue el primer discípulo directo de Santiago Ramón y Cajal cuando éste ocupaba la cátedra de "Histología, Anatomía Patológica y Bacteriología" en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Madrid. "Se convirtió, por méritos propios, en su más leal

colaborador y su persona de confianza. La relación establecida entre maestro y discípulo se convirtió en profundo respeto e inalterable amistad que duró hasta el mismo día del fallecimiento del maestro en octubre de 1934" (1).

Siendo aún estudiante en la facultad de medicina, comenzó a trabajar con Cajal en los laboratorios de su cátedra como alumno interno en el año

Autor para la correspondencia

Lourdes Mariño Gutiérrez
Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III
Avenida de Monforte de Lemos, 5. Pabellón 13
Tlf.: +34 691 25 01 97 | E-mail: lmarino@isciii.es

1902, convirtiéndose en el más importante de sus discípulos (1, 2).

Su actividad más conocida está relacionada con el campo la Histología, por la gran importancia de sus descubrimientos y sus publicaciones sobre la histología del sistema nervioso, fruto de su labor investigadora, que hicieron que sus trabajos se hayan citado por investigadores de todo el mundo (3, 4) y también por su vinculación a la Escuela Española de Histología, que creó Ramón y Cajal y que él mantuvo tras la muerte de su maestro y hasta su fallecimiento.

No obstante, Jorge Francisco Tello fue un excelente sanitario e igualmente brillante en los campos de la Bacteriología y de la Anatomía Patológica alcanzando un enorme perfeccionamiento en estas materias que acabó convirtiéndole, a su vez, en “maestro”.

Al finalizar sus estudios de medicina y de doctorado (1904), ingresó en el Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología Alfonso XIII, donde profundizó en el campo de la Bacteriología y en la “naciente serología”, siendo nombrado al poco tiempo Ayudante de la Sección de Serología, que dirigía Francisco Murillo. Este trabajo lo compaginaba con sus actividades en la facultad de medicina (Auxiliar Interno de la Cátedra de Histología, Anatomía Patológica y Bacteriología desde 1905 por nombramiento de Cajal) y en el Laboratorio de Investigaciones Biológicas como Primer Ayudante a partir de 1907.

Trabajando ya en el laboratorio de la Facultad de Medicina con Ramón y Cajal, vieron la necesidad de abordar el estudio de la Anatomía Patológica con más profundidad. Por esa razón, en 1911, solicitó una beca para ampliar estudios en un centro extranjero y le fue concedida por la Junta de Ampliación de Estudios e Investigación para estudiar Anatomía Patológica en Alemania, estancia que aprovechó para ampliar sus conocimientos en Bacteriología (5, 6).

Su estancia la realiza en Berlín; estudia Anatomía Patológica con los Profesores Benda, en la Prosección del Hospital Moabit, y con Johannes Orth, sucesor de Virchow, en el hospital de la Charité. La Bacteriología la estudia en el Instituto para las Enfermedades Infecciosas Roberto Koch, especialmente en la sección de epidemiología a cargo del Doctor Lentz (1).

Cuando vuelve de su estancia, Cajal le nombra Director del Departamento de Autopsias y del Laboratorio de Histopatología del Hospital Clínico San Carlos de la Facultad de Medicina. Como Jefe de la Prosección de Autopsias Clínicas y del Museo de Piezas Anatómicas, «comenzó entonces la difícil tarea de inculcar la importancia de la realización de las autopsias clínicas en este país, tradicionalmente adverso a su práctica, y a fomentar la disciplina de la anatomía patológica, implantando y difundiendo la realización de las autopsias clínicas siguiendo las directrices de Virchow» (1). Las autopsias las realizaba según la técnica aprendida

en Alemania y descrita en el “Manual Técnico de Anatomía Patológica (autopsia-histología patológica-bacteriología)” (7) que fue publicado por Santiago Ramón y Cajal y Jorge Francisco Tello y Muñoz en 1918.

A comienzos del siglo XX, la práctica de la autopsia alcanzó importante relevancia, existiendo cierto consenso general sobre el hecho de que la autopsia constituía una herramienta indispensable para la investigación médica, pues representaba un ejercicio docente extraordinario y una prueba irrefutable para la comprobación del diagnóstico clínico. De este modo, la realización de autopsias en los hospitales se convirtió en una actividad importante y un indicador de calidad clínica de un hospital. Un hospital en el que se realizaba un número elevado de autopsias indicaba la existencia de investigación clínica y eso le proporcionaba mayor prestigio. (8, 9).

Con el entusiasta apoyo de D. Julián Calleja, Profesor de Anatomía y Decano de la Facultad, se consiguió una disposición del gobierno (la R.O. de 29 de noviembre de 1918) que hizo obligatoria la práctica de la autopsia clínica de todos los cadáveres de enfermos fallecidos en el Hospital Clínico de San Carlos de la Facultad de Medicina de Madrid. (10) Esa norma, que fue derogada en 1942, se siguió en otros hospitales y entre ellos el Hospital del Rey.

A la vuelta de su viaje de estudios en Berlín, fue nombrado Jefe del recién creado Servicio de Epidemiología en el Instituto de Alfonso XIII y se hizo cargo, junto con sus colaboradores (Ruiz Falcó, Rodríguez Illera, Ramón y Fañanás y Arcaude) de los cursos de formación en bacteriología, serología y parasitología. A partir de 1920 asumió la Dirección del Instituto, puesto que mantuvo hasta 1932 participando activamente en la docencia.

El Hospital para Enfermos Infecciosos, Hospital del Rey, comenzó a funcionar en enero de 1925 siendo uno de los primeros pabellones que se construyeron en el que se instalaron los Laboratorios (Química, Bacteriología y Anatomía Patológica). Desde su inauguración, las necropsias se realizaban en la planta sótano del edificio, según el protocolo descrito en el Manual Técnico de Anatomía Patológica publicado por Cajal y Tello en 1918, ya mencionado, y se inició el Museo de Piezas Anatómicas conservando las piezas interesantes para la docencia y realizando fotografía de las mismas mediante la técnica de gelatinobromuro de plata sobre soporte de vidrio. (Fig 1)

Cuando comenzó a funcionar el Hospital no se contaba con personal facultativo adscrito al “Laboratorio”. Entre 1925 y 1929, según Torres Gost (11) y, por indicación del Director del Hospital, Manuel Tapia, se hizo cargo del laboratorio “un mozo que había aprendido mucho en el Instituto Alfonso XIII”. En 1930, Jesús Jiménez Fernández (discípulo de Tello) fue nombrado Jefe del Laboratorio. El primer encargado del Laboratorio de Anatomía Patológica y prosector de autopsias fue



Fig 1. Hospital del Rey. Pabellón destinado a laboratorios y depósito de cadáveres. Fuente: Tello, F. J. y García Guereta, R., 1919

Ramón Martínez Pérez, discípulo, yerno de Tello y profesor en la cátedra de Madrid (1932-1942).

Desde su inauguración eran los propios clínicos del hospital, incluido el director, Manuel Tapia, los que realizaban las autopsias clínicas de los pacientes que fallecían, labor que llevaban a cabo con la colaboración de Luis Ramón y Fañanás y otros discípulos de Tello (Joaquín Alonso, Rodríguez Puchol, Ruiz de Arcaute, Guillermo de la Rosa...) que, desde sus puestos de trabajo en el Hospital San Carlos o desde la Facultad de Medicina, se desplazaban y realizaban las funciones de prosector. Pedro Rodríguez Puchol, también de la cátedra de Madrid, fue prosector en el Hospital del Rey con Ramón Martínez hasta 1939.

Tello tenía una vinculación previa con el Hospital del Rey. Fue Subinspector General de Sanidad entre 1917 y 1920 (12), siendo Manuel Martín Salazar Inspector General de Sanidad que, consciente de la pésima situación sanitaria madrileña ya había planteado la necesidad de construir un hospital para enfermos infecciosos en varias ocasiones, una de ellas en su discurso de recepción en la Real Academia de Medicina en 1913 (13). Se comenzó a trabajar en el proyecto en 1913 a través de una RO del Ministerio de la Gobernación en la que se encargaba al Arquitecto de la Inspección General de Sanidad, Ricardo García y Guereta, el estudio y formación de un proyecto de Hospital, pero no fue hasta 1916 cuando se creó la Junta Técnica Asesora para su construcción y se designó al mismo arquitecto y a Tello la elaboración de un proyecto de hospital de pabellones, siguiendo el modelo del Instituto Pasteur de París. La Memoria descriptiva de este primer proyecto se publicó en 1919 en la que se contemplaba la construcción de diecisiete pabellones (14). La pandemia de gripe de 1918-1919 activó el proceso de construcción, de modo que en julio de 1918 se publicó una RO con el "pliego de condiciones para la adquisición por concurso de los terrenos en que había de edificarse el Hospital del Rey". (15)

El objetivo de este trabajo es presentar el legado de Jorge Francisco Tello relacionado con la

implantación del protocolo que elaboró para la sistematización de las necropsias clínicas. Este protocolo se aplicó en el Hospital de Enfermedades Infecciosas (Hospital del Rey) desde 1925 y dio lugar a la colección de piezas anatómicas naturales y sus fotografías en placa de vidrio, conservadas en el Museo de Sanidad e Higiene Pública del Instituto de Salud Carlos III. La catalogación y la sistematización de las piezas del legado constituyen la razón y el fundamento que justifica el presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Colección de piezas anatómicas.

Está constituida por 500 piezas naturales inmersas en líquido conservador dentro de un recipiente de vidrio sellado. Estas piezas fueron obtenidas a partir de las necropsias realizadas entre 1925 y 1957. En este período de tiempo se realizaron 2472 autopsias, la mayor parte de las cuales se realizaron hasta el año 1936 y de las que se extrajeron piezas en 705 autopsias. Estas colecciones se obtuvieron aplicando el Protocolo de Autopsias de Tello. (Fig 2)

Para la catalogación se ha utilizado la siguiente documentación:

1. La información aportada en las etiquetas identificativas contenidas en los recipientes de las piezas.
2. Los libros de ingresos del Hospital del Rey (1925-1957) que contienen información sobre el n.º de historia, datos personales del paciente, diagnóstico clínico y causa del fallecimiento.
3. Los libros de autopsias recogen en 5 tomos, además de los datos de filiación, la siguiente información:
 - a. n.º de autopsia
 - b. n.º de historia clínica
 - c. fecha de la realización de la autopsia
 - d. diagnóstico clínico
 - e. examen exterior del cadáver
 - f. descripción macroscópica lesional de las vísceras: pulmón, corazón, bazo, hígado, riñones, intestinos, etc.)
 - g. piezas que se conservan para el museo
4. El fichero de autopsias. Contiene fichas (una por cada pieza conservada) con un resumen de los informes del libro de autopsias (diagnóstico anatómico y lesional).

Protocolo de Autopsia Clínica:

- Apertura del cadáver según la técnica de Virchow
- Inscripción en el Libro de Registro de Autopsias (datos de filiación, fecha de la autopsia, diagnóstico clínico, examen exterior con la descripción de los órganos contenidos en cabeza, tórax, abdomen, miembros, médula espinal y el diagnóstico anatómico).
- Ficha con el resumen del informe de la autopsia.
- Estudio macroscópico y microscópico de las piezas.
- Estudio bacteriológico, en su caso.

Con fines docentes:

- Conservación de las piezas anatómicas en recipiente de vidrio con líquido conservante.
- Toma de fotografías de las piezas en soporte de cristal o papel y fotomicrografías.

Fuente: Ramón y Cajal S, Tello y Muñoz J.F. *Manual técnico de Anatomía Patológica (autopsia-histología patológica-bacteriología)*. Madrid, 1918.

Fig 2. Protocolo de necropsias clínicas que sistematizó y difundió Jorge Francisco Tello

Colección de fotografías de las piezas anatómicas

El fondo está constituido por una colección de 721 imágenes realizadas entre 1925 y 1936:

- 650 placas fotográficas al gelatino-bromuro de plata en soporte de vidrio (negativos), de 13 x 18 cm y 17,5 x 24 cm
- 41 fotografías en papel (positivos)
- 18 placas autocromas (en vidrio)
- 8 fotomicrografías (en vidrio)
- 4 fotografías en film de nitrato de celulosa (Eastman Kodak)

Se conservan en sobres de papel Kraft, y se acompañan de una ficha con todos los datos recogidos en el informe de la autopsia.

Como ya se ha mencionado anteriormente, desde la inauguración del Hospital, eran los clínicos los que realizaban las autopsias con la colaboración de los discípulos de la cátedra de Tello. El primer encargado del laboratorio de anatomía patológica y prosector de autopsias fue Ramón Martínez Pérez (entre 1932 a 1942), discípulo de Tello y profesor de la cátedra de Madrid. Pedro Rodríguez Puchol fue prosector con Ramón Martínez hasta 1939.

En 1943 se propone a Luis Zamorano, también procedente de la cátedra de Madrid como ayudante de laboratorio, pero no es hasta 1949 cuando se crea la primera plaza específica de médico responsable del Servicio de Anatomía Patológica. Permaneció en ella hasta 1964.

Durante todos estos años y hasta la actualidad, el personal del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Rey, Hospital Carlos III y Hospital Universitario La Paz-Carlos III, se han encargado

de la conservación de las piezas y de la custodia de la colección fotográfica.

RESULTADOS

En relación con la sistematización del diagnóstico clínico y macroscópico de las piezas anatómicas del legado, destacan las siguientes características:

Actualmente, se conservan 500 piezas anatómicas naturales, de las que 396 se han podido relacionar con la documentación existente y en el resto no ha sido posible por falta de datos (16, 17). (Fig 3)

En cuanto a los pacientes autopsiados no se observan diferencias significativas en la media de edad ni en el sexo ($p > 0,5755$). Sin embargo, llama la atención notablemente la baja edad de los pacientes fallecidos. (Fig 4)

En relación con el diagnóstico clínico y macroscópico de las piezas anatómicas destacan las siguientes características:

1. Bazos. Se conservan 40 piezas. La patología esplénica más frecuentemente observada es la tuberculosa, tanto en los diagnósticos clínicos como macroscópicos. De las lesiones anatómopatológicas tuberculosas, la lesión predominante fueron los tubérculos, seguido por la siembra miliar. Dentro de la patología no

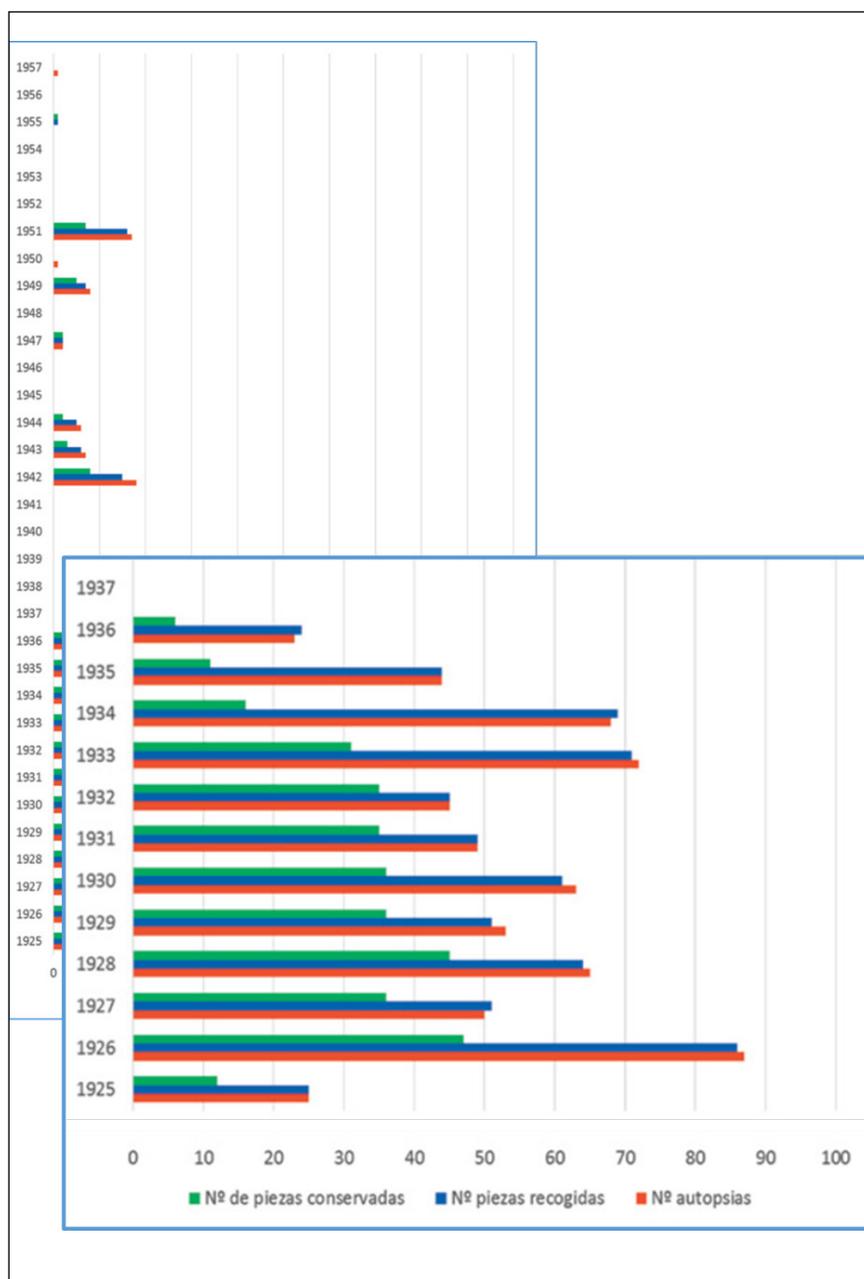


Fig 3. Autopsias realizadas en el Hospital durante el período de estudio. Fuente: Meseguer et. al, 2017

<i>(p < 0,05)</i> <i>T-Student</i>	Número de pacientes	Media edad	Sin datos	Valor mínimo	Valor máximo
Hombres	375	26,9	4	1	76
Mujeres	320	25,2	2	5 meses	81
Total	695	26,1	6	5 meses	81

Fig 4. Distribución de los pacientes autopsiados, con piezas conservadas, por sexo y edad. Fuente: Meseguer et. al, 2017

tuberculosa, destaca la hipertrofia folicular, seguida por el infarto esplénico.

2. Corazones. 46 piezas. La endocarditis es, con mucha diferencia, la patología cardíaca más frecuente, tanto en los diagnósticos clínicos como macroscópicos. La válvula mitral era la más afectada, siendo la etiología estreptocócica la más frecuente.

Especialmente llamativos por su extraordinaria infrecuencia son los dos casos de tuberculosis miliar cardíaca, ambos pertenecientes a pacientes con tuberculosis pulmonar.

3. Se conservan 25 encéfalos (1 cerebelo y 1 bulbo raquídeo). Tanto los diagnósticos clínicos como macroscópicos más frecuentes fueron la meningitis tuberculosa y la meningitis purulenta.

Otros diagnósticos macroscópicos fueron quiste hidatídico y absceso cerebral, previamente diagnosticados clínicamente.

4. En la colección se cuenta con 23 hígados. En el diagnóstico clínico, destaca la etiología tuberculosa de origen pulmonar y meníngeo, seguida de abscesos hepáticos y quiste hidatídico. Otras patologías con afectación hepática inespecífica, corresponden a diagnósticos clínicos de: fiebre tifoidea, endocarditis, sepsis, cirrosis y neumonías.

El diagnóstico macroscópico confirmó los casos de absceso hepático diagnosticados clínicamente; el hallazgo más frecuente era la cirrosis hepática.

5. La patología más frecuente en las 55 piezas intestinales fue la fiebre tifoidea. Ambos diagnósticos, clínico y macroscópico, coinciden prácticamente en todos los casos y las ulceraciones tifosas son las lesiones más observadas. También se han advertido hipertrofia de placas de Peyer, perforaciones intestinales y peritonitis tifosa.

Es frecuente la asociación de varios tipos de lesiones intestinales a la vez, incluidas la peritonitis y la perforación intestinal.

La tuberculosis intestinal fue diagnosticada en 15 autopsias, de las cuales es interesante

señalar un caso no sospechado en el curso de una fiebre tifoidea.

6. Se conservan 243 piezas de pulmones. Los diagnósticos más frecuentes, tanto clínicos (208) como macroscópicos (211), fueron los procesos tuberculosos, poniéndose de manifiesto el alto porcentaje de concordancia diagnóstica.

En los diagnósticos macroscópicos, las lesiones anatomopatológicas predominantes correspondían a la forma miliar. Le siguen en orden de frecuencia la lesión ulcerosa, cavitaria, neumonía caseosa y la neumonía/bronconeumonía tuberculosa.

Cabe destacar “hallazgos inesperados” de lesiones tuberculosas en pacientes con otras patologías (fiebre tifoidea, brucelosis o endocarditis).

Otros procesos clínica y macroscópicamente diagnosticados fueron las neumonías de diferente etiología, pleuritis y bronconeumonías. También se observan abscesos y gangrenas pulmonares. (Fig 5)

7. Riñones. Se conservan 50 piezas. Una vez más, los diagnósticos clínicos y macroscópicos más frecuentes fueron la tuberculosis, lo que demuestra que esta enfermedad en todas sus formas clínicas (pulmonar, meníngea, hepática, esplénica, intestinal, etc.) afecta de forma importante a los riñones.

En cuanto a las imágenes fotográficas conservadas, la mayor parte de ellas (94%) están realizadas con la técnica gelatino-bromuro de plata sobre soporte de vidrio, técnica usual en los primeros decenios del siglo XX, y sólo 4 imágenes fueron realizadas en soporte de nitrato de celulosa, durante los años 30. (Fig 6)

DISCUSIÓN

La importancia de esta colección no sólo radica en las piezas anatómicas en sí mismas, sino en el conjunto de elementos relacionados que la complementan y



Fig 5. Pulmón. Tuberculosis fibrocásea. Colección de piezas anatómicas. Museo de Sanidad e Higiene Pública

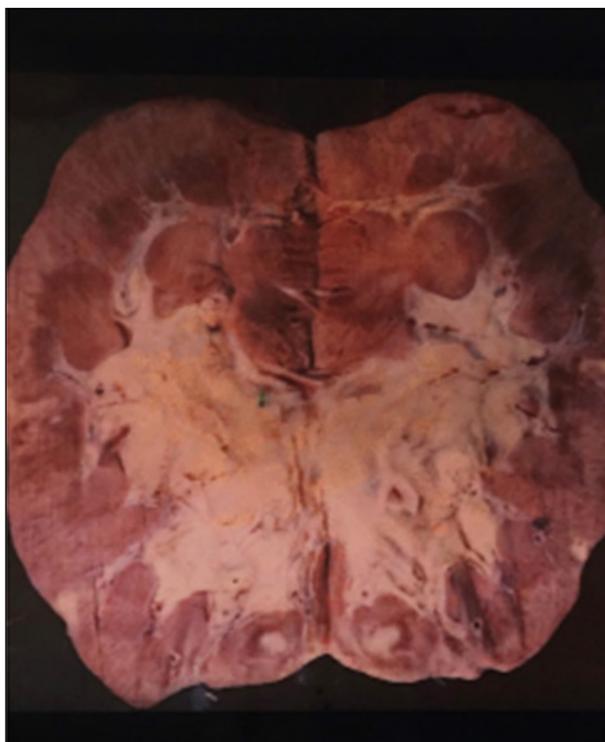


Fig 6. Placa autocroma. Riñón con atrofia cortical e infarto, 1927. Colección fotográfica. Museo de Sanidad e Higiene Pública

la enriquecen, mostrando la patología infecciosa prevalente, los brotes epidémicos y las crisis sanitarias durante ese periodo (tuberculosis, fiebres

tifoideas, endocarditis, meningitis, sarampión, etc.). Hasta donde conocemos, es la colección más importante de nuestro país.

A lo largo de los siglos se crearon colecciones anatómicas anexas a las universidades (museos y gabinetes anatómicos) en Europa (Viena, Berlín, Montpellier, Florencia, Venecia, etc.) y en España (Cádiz, Santiago de Compostela, Barcelona, Salamanca, Madrid, etc). Sin embargo, en nuestro país, la mayoría de estos legados no se han conservado debido a las dificultades en su mantenimiento (18).

Este valioso legado de piezas anatómicas naturales, además de su papel en la docencia, pone de manifiesto la prevalencia de la patología infecciosa durante la primera mitad del siglo XX, y en la actualidad, constituye una fuente de información sobre la evolución y estudios genéticos comparativos de los patógenos (paleo-microbiología), así como en el estudio de los genes de resistencia a antimicrobianos.

CONCLUSIONES

- La colección de piezas anatómicas y su documentación relacionada es el legado de Jorge Francisco Tello en el Hospital del Rey por la aplicación de su protocolo de autopsias.
- Constituye una de las más importantes colecciones en Europa y única en España por el volumen de piezas y su amplia documentación.
- Esta colección iniciada por sus discípulos y conservada durante 100 años en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital, se encuentra actualmente custodiada en el Museo de Sanidad e Higiene Pública del Instituto de Salud Carlos III.
- Las piezas anatómicas se encuentran en excelente estado de conservación gracias a las labores de revisión y mantenimiento realizadas por el personal de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital del Rey, Hospital Carlos III y, en la actualidad por el Hospital Universitario La Paz-Carlos III.
- La colección de piezas anatómicas representa un material biológico y microbiológico de primera línea para estudios genéticos comparativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tello Valdivieso, F. Jorge Francisco Tello; esquema biográfico. Rev. IBYS. 1959; 7 (2): 109-133.
2. Collazo Rodríguez, A. F. Vida y obra de Jorge Francisco Tello [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1980.

3. Campos Muñoz, A. El legado científico de Jorge Tello. En: Jorge Francisco Tello y Muñoz (1880-1958). Cien años de su ingreso como Académico de Número. [Sesión científica]. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 2024. Disponible en: <https://www.ranm.tv/index.php/video/1660/exposicion-jorge-francisco-tello-y-munoz-1880-1958-cien-anos-de-su-ingreso-como-academico-de-numero-22-de-enero-de-2024/>
4. De Castro, F. Tello, discípulo de Cajal. Rev. IBYS. 1959; 7 (2): 135-144.
5. Propuesta para la concesión de pensiones y Delegaciones en el extranjero de carácter urgente, acordada por la Junta en sesión de 30 de Abril de 1911, aprobada por Real Orden del Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes. Gaceta de Madrid, nº 133, de 13 de mayo de 1911.
6. S.M. el Rey concede la rehabilitación o prórroga de pensiones que comprende la siguiente relación de pensiones en el extranjero y dentro de España desde 1º de enero de 1912, aprobada por Real Orden del Ministerio de Instrucción Pública y Bellas Artes. Gaceta de Madrid nº 30, de 12 de enero de 1912.
7. Ramón y Cajal, S., Tello y Muñoz, J. F. Manual técnico de Anatomía Patológica (autopsia-histología patológica-bacteriología). Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya; 1918.
8. King LS, Meehan MC. A history of the autopsy. A review. Am J Pathol. 1973; 73(2): 514-544.
9. Mariño Gutiérrez, L, Meseguer Peinado, M. A, Baquero Mochales, M. Papel de las colecciones de piezas anatómicas en la enseñanza de la anatomía patológica. Revista Española de Patología. 2019; 52(2): 103-111.
10. Martínez Tello, F. J. La Escuela de Cajal. La creación del primer Servicio de Anatomía Patológica en España por D. Francisco Tello. Revista Española de Patología. 2002; 35(4): 475-80.
11. Torres Gost, J. Medio siglo en el Hospital del Rey. Madrid: Editorial Biblioteca Nueva; 1975.
12. Nombramiento de Subinspector general de Sanidad a Jorge Francisco Tello y Muñoz aprobado por Real Decreto del Ministerio de la Gobernación. Gaceta de Madrid nº 209, de 28 de julio de 1917.
13. Martín Salazar, M. La sanidad en España. Madrid: Imprenta del Colegio Nacional de Sordomudos y Ciegos; 1913.
14. Tello, F. J. y García Guereta, R., Memoria descriptiva del Hospital para aislamiento y tratamiento de enfermos infecciosos que se debe construir en Madrid. Madrid: Establecimientos Tipográficos Tordesillas; 1919.
15. Real Decreto del Ministerio de Hacienda del 3 de diciembre de 1918, relativo a la aprobación del concurso celebrado para la adquisición de unos terrenos para la construcción de un hospital de epidémicos, que se denominará Hospital del Rey, y aceptando la proposición hecha de los terrenos que se indican, situados en el término de Chamartín de la Rosa. Gaceta de Madrid, nº 337, de 3 de diciembre de 1918.
16. Meseguer Peinado, M. A.; Baquero Mochales, M.; Meseguer Barros, C. M.; Mariño Gutiérrez, L.; Catálogo razonado de la Colección de Piezas Anatómicas del Museo de Sanidad e Higiene Pública. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud; 2017.
17. Baquero Mochales M, Meseguer Peinado, M. A, González Camacho F, Mariño Gutiérrez L. Documentación fotográfica de la colección de piezas anatómicas del Museo de Sanidad e Higiene Pública del Instituto de Salud Carlos III (catálogo razonado). Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Sanidad y Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud: 2018.
18. Mariño Gutiérrez L, Meseguer Peinado M. A, Baquero Mochales, M. Papel de las colecciones de piezas anatómicas en la enseñanza de la anatomía patológica. Revista Española de Patología. 2019; 52(2), 103-111.

Si desea citar nuestro artículo:

Mariño Gutiérrez L, Baquero Mochales M, Meseguer Peinado MA. Un legado de Jorge Francisco Tello. Museo de Anatomía Patológica del Hospital del Rey. An RANM. 2024;141(03): 282-289. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.org04

VEINTE AÑOS DE LOS INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN SANITARIA EN ESPAÑA (2004-2024)

TWENTY YEARS OF HEALTH RESEARCH INSTITUTES IN SPAIN (2004-2024)

Pascual Vicente Crespo Ferrer¹

1. Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME)

Palabras clave:

Institutos;
Instituciones;
Biomedicina;
Investigación
cooperativa;
Investigación
traslacional.

Keywords:

Institutes;
Institutions;
Biomedicine;
Cooperative
research;
Translational
research.

Resumen

El artículo conmemora el vigésimo aniversario de la creación de los Institutos de Investigación biosanitaria en España, así como su importante papel para articular la convergencia entre las instituciones asistenciales por un lado y las de investigación y docencia por otro. Y todo ello, al servicio de la investigación traslacional y por tanto de la investigación cooperativa entre la ciencia básica, la clínica y la salud pública. En el artículo se establecen igualmente algunos de los importantes retos a lograr en el futuro.

Abstract

The article commemorates the twentieth anniversary of the creation of the Biomedical Research Institutes in Spain, as well as their important role in articulating the convergence between healthcare institutions on the one hand and research and teaching institutions on the other. And all this, in the service of translational research and therefore of cooperative research between basic science, clinical science and public health. The article also establishes some of the important challenges to be achieved in the future.

En 2024 se cumple el vigésimo aniversario de la creación de los Institutos de Investigación sanitaria en el Sistema de conocimiento y de salud español. Su creación se enmarca en el importante programa de reformas que el Instituto Carlos III llevo a cabo a comienzos del presente siglo y que condujeron, entre otros logros, a crear en 2002 el primer programa de redes temáticas de investigación, tanto de centros (futuros CIBER) como de grupos (RETICS), y a crear en 2004, hace veinte años, el primer programa destinado a la conformación y acreditación de los denominados Institutos de Investigación sanitaria. Ambas estructuras de investigación han contribuido desde entonces, a institucionalizar de un modo innovador la investigación biomédica en España.

El fundamento que dio origen a ambas reformas se sustenta, como escribí a propósito del vigésimo aniversario de la constitución de las redes, en el progresivo cambio de paradigma que, frente al modelo tradicional de investigación, comenzaba a configurarse entonces y al que Michael Gibbons denominó modelo de investigación socialmente distributiva. Un modelo de investigación, que, en el campo de la medicina, además de multidisciplinar, debía aproximarse a la solución de problemas médicos y generarse mediante redes a través de un continuo intercambio de conocimientos (1,2, 3).

El proceso y el origen de los Institutos de Investigación Sanitaria lo describe el profesor Antonio Campos, actual académico de la RANME y promotor de los mismos como director del Instituto Carlos III entre 2000 y 2024, en un pormenorizado artículo publicado hace unos años. Tomada la decisión en el Instituto y comunicada por el director en su primera comparecencia al Congreso de los Diputados en octubre del año 2000, el Instituto Carlos III participó activamente para la inclusión de las reformas arriba indicadas -las redes y los institutos- en el articulado de la Ley de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, ley que, a propuesta del Ministerio de Sanidad, fue aprobada en mayo de 2003. Cuando se aprueba la Ley no existía todavía un concepto muy claro sobre cómo debían articularse los Institutos de Investigación sanitaria en el sistema del conocimiento y salud español. Fue en los meses posteriores a la aprobación de la Ley cuando se gestó con más precisión la naturaleza y las distintas características que debían reunir los Institutos y que son las que finalmente aparecieron publicadas en el Real Decreto de febrero de 2004 con el que se da luz verde a su creación y acreditación (4, 5, 6, 7)

Los Institutos de Investigación sanitaria, de acuerdo con su normativa fundacional, son estructuras en las que, a nivel local, convergen, en torno

Autor para la correspondencia

Pascual Vicente Crespo Ferrer
Facultad de Medicina. Torre A planta 5
Parque Tecnológico de la Salud,
Av. de la Investigación, 11, 18016 Granada

a los hospitales y centros asistenciales, las universidades, los organismos públicos de investigación y, en su caso, las empresas privadas del sector salud. El objetivo común consiste en articular la investigación básica, la clínica y la de salud pública que aportan las distintas instituciones sobre los problemas de salud de la población y potenciar, con ello, la investigación translacional y el acortamiento de su transferencia a la práctica médica y, en su caso y si procede, a la industria biotecnológica. Por tanto, frente a inversiones diseminadas fruto de proyectos individuales en cada una de las instituciones, los Institutos buscan programas de inversión compartidos y orientados hacia las líneas estratégicas definidas previamente en los mismos. Y todo ello en un contexto de planificación y coordinación nacional en el que el Instituto de Salud Carlos III juega un papel fundamental (7). En la actualidad, y veinte años después de la implementación de los Institutos de Investigación sanitarios, existen 35 Institutos acreditados, repartidos en 13 Comunidades Autónomas, y con más de 29.000 investigadores adscritos a los mismos.

La creación y periódica acreditación de los institutos ha servido y debe seguir sirviendo para dar cohesión, coordinación y convergencia a la investigación sanitaria que se realiza en España. En tal sentido su existencia ha contribuido a institucionalizar la relación entre grupos a veces muy distantes y aislados en el marco de sus respectivas instituciones que con toda probabilidad nunca hubieran colaborado en proyectos sanitarios conjuntos.

Aunque el éxito del programa de implementación de Institutos parece haber superado con éxito sus dos décadas de vida varios son los retos que el modelo tiene en su horizonte. El primero consiste en definir con claridad (4) cual es la singularidad de los institutos en el marco de las distintas instituciones en las que estructural y funcionalmente están inmersos y por tanto en la necesidad de identificar, entre la distinta maraña de unidades, servicios, comisiones, direcciones, decanatos, gerencias, vicerrectorados, etc. que existen en las mismas, los mecanismos y las estructuras que garantizan, con la mayor flexibilidad posible, la operatividad y la eficacia de la investigación y de la formación en salud que los Institutos tienen encomendados. A esto hay que vincular los conflictos de intereses que se están produciendo en algunos institutos cuando se vinculan actividades y responsabilidades hospitalarias o universitarias a plataformas comunes que deben estar al servicio de todos y sin embargo parecen dependencias de los responsables de las mismas con los problemas de prioridad y utilización de recursos que ello significa. Un reto igualmente a mejorar es la canalización de la creatividad productiva que genera la cooperación investigadora que los Institutos desarrollan. Aunque el número de patentes se ha incrementado notablemente en los últimos veinte años con

respecto a los veinte anteriores el potencial de crecimiento y de transferencia industrial y biotecnológica debería ser mayor. La transferencia a la clínica a través de ensayos clínicos ha aumentado no obstante muy significativamente y los datos más recientes ponen de relieve que España lidera en la Unión Europea el número de ensayos clínicos realizados sobre nuevos medicamentos superando a Alemania y Francia en el último año. A ello ha contribuido sin duda no solo la infraestructura y el desarrollo cooperativo aportado por los Institutos sino el progresivo cambio de mentalidad en los profesionales vinculados directa o indirectamente a ellos

Aunque veinte años no sean históricamente nada para las instituciones y para las personas que las habitan, habrá que colegir, sin embargo, que, en lo que a los Institutos de investigación sanitaria respecta, su existencia se ha hecho notar en sus veinte años de existencia y de un modo, además, muy relevante en lo que a la investigación en salud se refiere. Proyectar, converger y compartir ideas, recursos y resultados con aquellos con los que convivimos en un mismo ámbito profesional no resulta actualmente una quimera. Se ha convertido ya, en nuestros días y gracias al impulso de los Institutos de Investigación sanitaria, en el modo normalizado y habitual de investigar en este campo al mejor servicio siempre de la salud y de nuestra sociedad.

DECLARACION DE TRANSPARENCIA

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

BIBLIOGRAFIA

1. Crespo Ferrer PV Veinte años de investigación biomédica en red (2002-2022). An RANM 2022;193 (03): 221-222.
2. Gibbons, M. Limoges, C. Nowotny H. Schwartzman, S. Seot, P. Trow, M. The new production of knowledge. The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies Sage Publications Ltd. London. 1994
3. Gibbons M, Limoges C, Nowotny H, Schwartzman S, Scott P, Trow, M The New Production of Knowledge: The Dynamics of Science and Research in Contemporary Societies . London: SAGE Publications Ltd. 2010.
4. Campos A. Retos e Historia de los Institutos de Investigación. Diario Médico. 2014; 17:2.
5. Campos A. Comparecencia en el Congreso de los Diputados el 19 de octubre, Diario de Sesiones de las Cortes 81. 2000; 2212.

6. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. BOE 128, de 29 de mayo de 2003.
7. Real Decreto 339/2004, de 27 de febrero, sobre acreditación de Institutos de investigación sanitaria. BOE 63, de 13 de marzo. 11409-11412. 2004

Si desea citar nuestro artículo:
Crespo Ferrer PV. Veinte años de investigación en España. An RANM. 2024;141(03): 290–292. DOI: 10.32440/ar.2024.141.03.hca01

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 2024.

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

José Obeso
Jorge Alvar
Marta Morado
Pilar Ricard
José María Ladero
Jose Manuel Ribera
Jose Antonio Vidart
Pluvio Coronado
Celso Arango
María Castellano
Gregorio Rodríguez-Boto
Luis García-Sancho
Juan Tamargo
Adrian Velazquez
María Trinidad Herrero
Carlos Seoane
Salvador Pedraza
Victor Maojo
Luis Martí
Fernando Gilsanz
Carmen Ayuso
Esteban Daudén
M^a luz Cuadrado
Joaquín Poch
Paloma Roper
Benedicto Crespo
Mónica Marazuela
José Ramón Berrazueta
Jesús Argente
Carlos Navarro
Javier Sanz Serrulla
Javier García Santos
Bernardo Hontanilla
Jose Antonio Rodríguez-Montes
Antonio Campos
Luis Donoso
Asunción Mora
José Zamorano
Rodolfo Alvarez-Sala

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 citas 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 inglés 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.

HISTORIA, CONMEMORACIONES Y ANIVERSARIOS.

Es un tipo de artículo en el que el autor/es rememoran, analizan y reflexionan sobre un hecho de interés en la historia de la medicina o sobre una figura relevante en la práctica clínica, investigación médica o docencia de la medicina. Este tipo de artículos serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y/o por Revisores externos.

La extensión mínima del artículo será de 1.000 palabras y la máxima de 3.000 palabras no teniendo que estar estructurado, ni tener resumen/abstract ni palabras clave. Se permitirán hasta 20 referencias bibliográficas y hasta 6 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.

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 ordinaria 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/10.1077/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

NUEVA REVISTA

**ANALES
RANM**

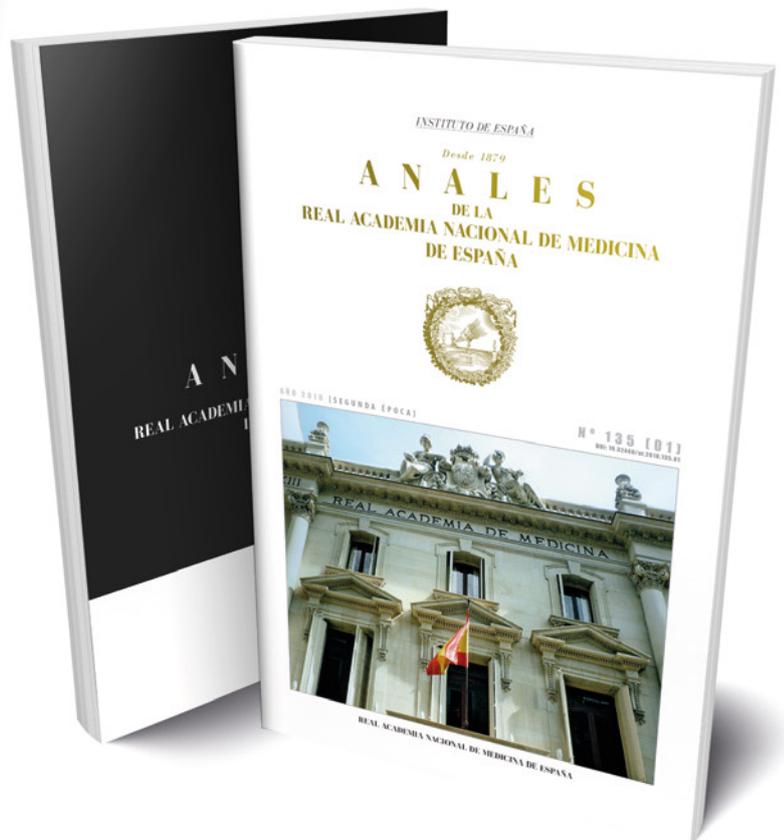


LA REVISTA CIENTÍFICA
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

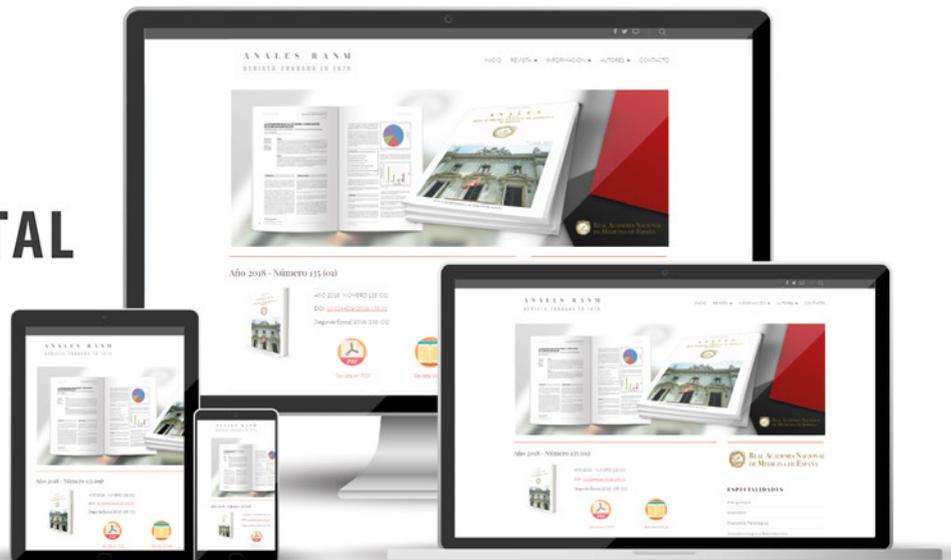
**PUBLICACIÓN FUNDADA
EN 1879**

www.analesranm.es

● VERSIÓN IMPRESA



● VERSIÓN DIGITAL



A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

