

*INSTITUTO DE ESPAÑA*

*Desde 1879*

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



An RANM **AÑO 2025** [SEGUNDA ÉPOCA]

**Nº 142 (01)**

DOI: 10.32440/ar.2025.142.01



**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA**

**Revista editada por:**



**REAL ACADEMIA NACIONAL  
DE MEDICINA DE ESPAÑA**

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

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro. Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en Europa.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral  
(3 números al año)

© 2025. 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](http://www.analesranm.es)

Atención al lector:

[infoanales@analesranm.es](mailto: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<sup>a</sup> 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*

María Trinidad Herrero Ezquerro  
*Catedrática de Anatomía y Embriología Humana. Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.*

Jorge Alvar Ezquerro  
*Jefe de área en el Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III*

Francisco José Rubia Vila  
*Catedrático de Fisiología. 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 Izpissúa 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 Azpíroz · Endocrinología,  
Metabolismo y Nutrición  
*Catedrática de Endocrinología y Nutrición.  
Universidad Autónoma de Madrid.*

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

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

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

EL USO DE GRABACIONES EN MEDICINA: UNA PUERTA ABIERTA A LA TRANSPARENCIA Y LA SEGURIDAD JURÍDICA THE USE OF RECORDINGS IN MEDICINE: AN OPEN DOOR FOR TRANSPARENCY AND LEGAL SECURITY Miriam Vicente-Ruiz; Bernardo Hontanilla.	9
TOWARDS A CONCEPTUAL FRAMEWORK FOR MIGRATION AND HEALTH INEQUITY HACIA UN MARCO CONCEPTUAL PARA LA MIGRACIÓN Y LA INEQUIDAD EN SALUD Jens Aagaard-Hansen; María Teresa Beca-Martínez; Jorge Alvar.	11
REVISIÓN DE LA PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS CONTRASTES YODADOS EN RADIOLOGÍA REVIEW OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO IODINATED CONTRAST MEDIA IN RADIOLOGY PREVENTION Marina Bellido Padilla; Javier Pardo Maiza; Alice Hodgert; David Castro Vidal; Laura Frontera Valero; Luis Martí-Bonmatí.	21
FIBRA ALIMENTARIA: UN COMPONENTE CLAVE EN LA PREVENCIÓN Y EL MANEJO DE LA DIABETES TIPO 2 DIETARY FIBRE: A KEY CONSTITUENT IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES Jara Pérez-Jiménez.	30
LINFOMA NO HODGKIN FOLICULAR (LF) HETEROGENEIDAD, MANEJO Y PERSPECTIVAS FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (FL) HETEROGENEITY, MANAGEMENT AND PERSPECTIVES José María Fernández-Rañada de la Gándara.	41
LA HISTORIA DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: UN CAMINO TORTUOSO MARCADO POR LOS FRACASOS THE HISTORY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS: A WINDING ROAD MARKED BY MULTIPLE FAILURES Juan Tamargo.	51
ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LOS ABSCESOS HEPÁTICOS PIÓGENOS EN LA POBLACIÓN GENERAL Y EN TRASPLANTE HEPÁTICO ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT OF PYOGENIC LIVER ABSCESSSES IN THE GENERAL POPULATION AND IN LIVER TRANSPLANTATION Carlos Jiménez Romero; Enrique Moreno González; Isabel Lechuga Alonso; Iago Justo Alonso.	61
CITOQUINAS Y PARTICULAR VIRALES COMO INDUCTORAS DE DAÑO VASCULAR EN COVID-19 CITOKINES AND VIRAL PARTICLES AS INDUCERS OF VASCULAR DAMAGE IN COVID-19 Carlos F. Sánchez Ferrer; Alicia Villacampa Calvo; Licia Shamoon; Oscar Lorenzo González; Concepción Peiró Vallejo.	73
MUERTE EN EL HOSPITAL: EVALUACIÓN ECONÓMICA Y CALIDAD PERCIBIDA CUANDO INTERVIENE UN EQUIPO DE CUIDADOS PALIATIVOS DEATH IN THE HOSPITAL: ECONOMIC EVALUATION AND PERCEIVED QUALITY WHEN A PATLIATIVE CARE TEAM IS INVOLVED María Herrera Abián; Cristóbal Suárez Rueda; Leopoldo Bárcena Goitiandía; Cristina Antón Rodríguez; Ángel Jiménez Rodríguez.	82

REGRESIÓN SIMULTÁNEA DE NEVUS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS EN UN PACIENTE TRATADO CON VEDOLIZUMAB SIMULTANEOUS REGRESSION OF ACQUIRED MELANOCYTC NEVI IN A PATIENT TREATED WITH VEDOLIZUMAB Bonete-Villaescusa P; Buendía-Martínez C; Miguélez-Hernández AP.	92
HB LANSING: CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y REVISIÓN DE UN CASO CLÍNICO HB LANSING: MOLECULAR CHARACTERIZATION AND REVIEW OF A CLINICAL CASE REPORT Javier Cucharero Martín; Andrés Felipe Melo Arias; Paloma Ropero Gradilla; Fernando Ataúlfo González Fernández; Manuel Ricardo Hojas Bernal; Celina María Benavente Cuesta.	96
PRESENTACIÓN DEL LIBRO X ANIVERSARIO DE LA PROCLAMACIÓN DE S. M. EL REY FELIPE VI. APORTACIÓN DE LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA DE ESPAÑA PRESENTATION OF THE BOOK "THE 10TH ANNIVERSARY OF THE PROCLAMATION OF HIS MAJESTY KING FELIPE VI." CONTRIBUTION FROM THE ROYAL ACADEMIES OF MEDICINE OF SPAIN José Miguel García Sagredo.	100
RESÚMENES DE CONFERENCIAS	102
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	104

---

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](http://www.dptm.es)





## EDITORIAL

# EL USO DE GRABACIONES EN MEDICINA: UNA PUERTA ABIERTA A LA TRANSPARENCIA Y LA SEGURIDAD JURÍDICA

## THE USE OF RECORDINGS IN MEDICINE: AN OPEN DOOR FOR TRANSPARENCY AND LEGAL SECURITY

Miriam Vicente-Ruiz<sup>1</sup>; Bernardo Hontanilla<sup>1</sup>

1. Departamento de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

**Palabras clave:**

Tecnología; Transparencia; Responsabilidad Legal; Medicina Defensiva.

**Keywords:**

Technology; Transparency; Legal Liability; Defensive Medicine.

En las últimas décadas se ha producido un incremento progresivo en las cifras de demandas contra profesionales sanitarios, en el contexto de una sociedad cada vez más legalizada en la que resulta habitual recurrir al litigio para la resolución de conflictos (1). Esto ha llevado al colectivo médico a adoptar una serie de precauciones que han derivado progresivamente en la práctica de una medicina defensiva, que en ocasiones está más enfocada a evitar riesgos legales que a garantizar el bienestar del paciente.

Paralelamente, nos encontramos en la era de la tecnología, en la que las herramientas digitales se están integrando paulatinamente en todos los ámbitos de nuestra vida y adquirieron un papel cada vez más relevante en nuestro día a día. En este contexto, el uso de grabaciones de voz y de sistemas de videovigilancia se ha convertido en una práctica habitual, como ocurre en los servicios telefónicos de atención al cliente o en los establecimientos comerciales. Estas grabaciones tienen como función principal garantizar la seguridad de las personas y la calidad del servicio. En el ámbito de la medicina, sus aplicaciones son limitadas en el momento actual. Sin embargo, de extenderse su uso, esta tecnología tiene el potencial no solo de mejorar la seguridad y la calidad de los servicios sanitarios, sino también de fomentar la transparencia, beneficiando tanto a médicos como a pacientes.

Para el paciente, la instalación de cámaras en consultas y quirófanos podría aportar una mayor sensación de transparencia y confianza, ya que supondría una garantía de que se está actuando de manera ética y profesional. Por otra parte, estas grabaciones podrían emplearse para velar por la seguridad física del personal sanitario, además de servir como evidencia en caso de incurrir en

demandas legales. Si se generalizara la aportación de grabaciones de las consultas y las cirugías en los procesos judiciales, se eliminaría la necesidad de recurrir a pruebas indirectas como informes clínicos, hojas quirúrgicas o el testimonio de testigos, que corren el riesgo de ser manipuladas o tergiversadas para beneficiar a una de las partes. Las grabaciones en audio y video proporcionarían en estos casos una evidencia directa e irrefutable de la actuación del médico.

Estas grabaciones no necesariamente deberán incluir la totalidad de la asistencia sanitaria, pero sí aquellos momentos más críticos del proceso, como el momento de proporcionar la información al paciente, obtener su consentimiento informado y el trascurso del tratamiento médico o quirúrgico. De este modo, el análisis del material audiovisual por parte de peritos expertos podría confirmar si efectivamente existió una mala praxis, en caso de que la actuación del médico no hubiera sido conforme a la *lex artis*. Además, es común que las demandas legales contra médicos se fundamenten en alegaciones sobre una supuesta falta de información respecto a los riesgos de un tratamiento, de los posibles efectos secundarios o del resultado esperable (2). En estos casos, resultaría de enorme utilidad disponer de una grabación del momento preciso en el que esa información fue proporcionada y el paciente otorgó su consentimiento, de manera libre e informada.

No obstante, antes de implementar esta tecnología en el ámbito clínico es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones importantes como son la protección de datos y la salvaguarda de la intimidad del paciente, según la normativa vigente (3). En estas grabaciones se incluirían datos sensibles que deberán ser adecuadamente gestionadas para garantizar la privacidad y la

**Autor para la correspondencia**

Bernardo Hontanilla

Clínica Universidad de Navarra

Avenida de Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, Navarra

Tlf.: +34 948 255 400 | E-Mail: bhontanill@unav.es

confidencialidad del paciente en todo momento. Además, se requiere de un marco normativo que regule no sólo el uso de estas grabaciones, sino también su custodia y acceso, y especialmente en qué condiciones podrían ser utilizadas como evidencia legal bajo la actual normativa de enjuiciamiento civil (4).

Asimismo, cabe considerar el impacto que supondría tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios el sentirse vigilados. Por una parte, la intrusión de estos dispositivos en la relación médico-paciente podría suponer una dificultad añadida para el desarrollo de un espacio de confianza y autenticidad, alterando la dinámica natural de estas interacciones. Y, por otra parte, los profesionales podrían verse condicionados a tomar decisiones que minimizaran los riesgos legales frente a su criterio clínico. En última instancia, esto podría dar lugar a una medicina aún más defensiva, generando tensiones adicionales. Puede ser adecuado considerarlas como parte de la historia clínica del paciente, lo que significaría su misma protección y normas de uso. Esto no sería contrario al Código de Deontología Médica (2022).

En conclusión, el uso de grabaciones en medicina presenta el potencial de mejorar la calidad, seguridad y transparencia de nuestro sistema sanitario, beneficiando tanto a pacientes como a profesionales. Sin embargo, su implementación debe llevarse a cabo con cautela, asegurando la protección de datos y la salvaguarda de la intimidad del paciente. Para ello, es necesario desarrollar un marco normativo que regule su uso. Además, se debe mitigar su impacto en la relación médico-paciente, evitando que generen situaciones de tensión o alteren la dinámica natural de las interacciones clínicas.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación 'El Defensor del Paciente'. Memoria 2024 [Internet]. Madrid: Asociación 'El Defensor del Paciente'; 2025 [citado 26 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.negligenciasmedicas.com/cache/files/documentos/memoria-2024.pdf>
2. Vicente-Ruiz M, Hontanilla B. A novel method for identifying patients with high risk of litigation in plastic surgery: introducing the FATIMA acronym. *Aesth Plast Surg.* 2025; 49:400–6. doi:10.1007/s00266-024-04476-2.
3. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, 15 de noviembre de 2002 [Internet]. [citado 26 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>
4. Ley 1/2000, de 7 de enero, de Enjuiciamiento Civil. BOE núm. 7, 8 de enero de 2000 [Internet]. [citado 26 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2000-323>

---

#### Si desea citar nuestro artículo:

Vicente-Ruiz M, Hontanilla B. El Uso de Grabaciones en Medicina: Una Puerta Abierta a la Transparencia y la Seguridad Jurídica. *An RANM.* 2025;142(01): 9–10. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.ed01

---

## REVISIÓN

# TOWARDS A CONCEPTUAL FRAMEWORK FOR MIGRATION AND HEALTH INEQUITY

## HACIA UN MARCO CONCEPTUAL PARA LA MIGRACIÓN Y LA INEQUIDAD EN SALUD

Jens Aagaard-Hansen<sup>1</sup>; María Teresa Beca-Martínez<sup>2</sup>; Jorge Alvar<sup>3</sup>

1. Department of Culture and Learning, Faculty of Social Sciences and Humanities, Aalborg University (Copenhagen Campus), Denmark.
2. University Camilo Jose Cela (UCJC) HM Hospitals School of Health Sciences, Madrid, Spain.
3. Royal National Academy of Medicine of Spain, Madrid, Spain.

**Keywords:**

Conceptual framework;  
Diabetes mellitus;  
Health inequity;  
Migration;  
Tuberculosis;  
Visceral  
leishmaniasis.

**Palabras clave:**

Marco conceptual;  
Diabetes mellitus;  
Inequidad en salud;  
Migración;  
Tuberculosis;  
Leishmaniasis  
visceral.

**Abstract**

The fields of population movement (migration) and health inequity are hugely complex each in their own rights with numerous intricate theoretical models as well as practical and political implications. Integrating the two only multiplies the number of variations. Migration patterns vary in terms of whether they have slow or rapid onset, the cause is human/political or natural, the direction is unidirectional or circular and whether it is voluntary or forced.

Health inequity operates through mechanisms at various levels such as socio-economic context and position, differential exposure, differential vulnerability, differential outcome, and differential consequences. Therefore, this article is an analysis of social determinants linked to migration in the context of the Social Development Goals for 2030.

In this article, structured as a narrative review, the two conceptual frameworks will be juxtaposed in order to provide guidance to public health planning and research for migrant populations and address global health inequities. Taking three diseases (visceral leishmaniasis, diabetes mellitus and tuberculosis) as exemplary cases, it is shown how various sorts of migration patterns may aggravate health inequity in various ways.

**Resumen**

Los ámbitos que abarca el movimiento poblacional (migración) y la inequidad en salud son enormemente complejos en sí mismos, con numerosos modelos teóricos intrincados, así como con muchas implicaciones prácticas y políticas. La integración de ambos –migración e inequidad- multiplica exponencialmente las variaciones posibles.

Los patrones migratorios varían según si su inicio es lento o rápido, si la causa es humana/política o natural, si la dirección es unidireccional o circular, y si se trata de una migración voluntaria o forzada.

La inequidad en salud opera a través de mecanismos a distintos niveles, como el contexto y la posición socioeconómica, la exposición diferencial, la vulnerabilidad diferencial, los resultados diferenciales y las consecuencias diferenciales. Consiguientemente, este trabajo es un análisis de los determinantes sociales asociados a la migración en el contexto de los Objetivos del Desarrollo Sostenible para el 2030.

En este artículo, estructurado como una revisión narrativa, se juxtaponen ambos marcos conceptuales con el objetivo de ofrecer orientación para la planificación en salud pública y la investigación en poblaciones migrantes, y abordar las inequidades en salud a nivel global. Tomando tres enfermedades (leishmaniasis visceral, diabetes mellitus y tuberculosis) como ejemplos, se demuestra cómo diferentes tipos de patrones migratorios pueden agravar la inequidad en salud de diversas maneras.

**Autor para la correspondencia**

Jens Aagaard-Hansen

Faculty of Social Sciences and Humanities

Aalborg University (Copenhagen Campus), Denmark

Tlf.: +45 3030 1258 | E-Mail: jens@anthropology.dk

## 1. INTRODUCTION

This article brings together two topical themes – migration and health inequity. Both topics are highly complex in their own right, and the combination of the two adds even further to the complexity. The global trend in involuntarily displaced populations has continued to increase (1), though it is essential to remember, that there are many other sorts of population movement such as education, labor, and family unification (2). Although the importance of social determinants of health have been recognized for a long time, the more recent contribution of the Commission of the Social Determinants of Health (CSDH) provided further evidence as well as political attention (3). Recent reviews have provided updated overviews of the complexity of the field globally as well as in the European region (4-8).

This article will juxtapose two conceptual frameworks from the fields of migration and health inequity respectively to guide public health planning and research.

## 2. METHODOLOGY

This study is based on a narrative review, aimed at providing a comprehensive overview of the intersection between conceptual frameworks of migration and health inequity, allowing for a broader and more flexible exploration of available information, and facilitating the integration of multiple theoretical and contextual perspectives.

To identify relevant literature, a search was conducted in academic databases using the following key terms: Conceptual framework, health inequity, migration, tuberculosis, visceral leishmaniasis, diabetes mellitus. Studies addressing the relationship between migration patterns and health inequities were reviewed, with a particular focus on the three diseases considered exemplary cases in this analysis.

The reviewed literature was assessed according to its relevance to the study's conceptual framework, prioritizing research that contributed empirical evidence, theoretical models, or public health policy analyses. This approach allowed for the identification of connections between the various mechanisms through which migration influences health inequity and the development of an integrated perspective to guide public health planning and research.

## 3. PATTERNS OF MIGRATION

The United Nation's International Organization for Migration (IOM) (2022) (1,4) defines

a “migrant with an umbrella term, not defined under international law, reflecting the common lay understanding of a person who moves away from his or her place of usual residence, whether within a country or across an international border, temporarily or permanently, and for a variety of reasons”. This is not a globally recognized term, but it guides the work of the organization. The IOM (2022) estimates that the “number of international migrants has increased over the past five decades.

The total estimated 281 million people living in a country other than their countries of birth in 2020 was 128 million more than in 1990, and over three times the estimated number in 1970” (1,4,5).

Recent years' large waves of population movement (e.g. from Ukraine and Palestine to neighboring countries due to the recent wars, from Africa and the Middle East to Europe, and from Latin America to Central and North America and other countries) are conspicuous examples of migration with detrimental health effects and other negative consequences - either driven by forced and rapid refuge from immediate danger, or more protracted flows of migrants converging towards regions with presumed better economic potential. Notwithstanding the importance of these tragic events, it should be borne in mind that there are many other sorts of population movements (1,4,5).

A comprehensive framework of population movements has been suggested based on work by previous scholars (Table 1) (2). This conceptual framework displayed the multitude of forms in which population movement takes place according to the variables of ‘onset’ (slow or rapid), ‘cause’ (human/political or natural), ‘direction’ (unidirectional or circular) and ‘motivation’ (voluntary or forced). Overall, the table displays the many different sorts of population movement.

Despite its complexity, this framework is still an over-simplification, and the individual categories are not absolutely distinct. For instance, labor migration may be intended to be temporary, but turns out to be permanent or vice versa. Furthermore, recent developments have shown that the distinction between human/political and natural may not always be clear (9), and refuge due to natural causes has also been caused by rising sea levels (10-11). The concept of ‘mixed migration flows’ has also drawn the attention to the issue (12).

In short, this typology illustrates that population movements are multi-faceted and very complex (13). Furthermore, it should be pointed out that migration patterns should be analyzed in the local contexts. Thus, the degree of similarity between migrants and the host population in terms of language, ethnicity, traditions, or religion as well as previous historical ties or animosity play major roles.

Table 1. Typology of population movements according to the characteristics of onset, cause, direction, and motivation combining and expanding categories from previous work (2).

Movement type	Examples	Onset	Cause	Direction	Motivation
<b>Resettlement</b>	Relocation because of water development schemes Urbanization	Slow	Human / political	Unidirectional	Voluntary
<b>Labor migration</b>	Permanent migration to other countries				
<b>Family unification</b>	Diaspora				
<b>Pastoralism</b>	Nomadism Transhumance				
<b>Labor migration</b>	Seasonal work in agriculture			Circular	
<b>Trading</b>	Selling rural products in towns				
<b>Pilgrimage</b>	Hajj				
<b>Tourism</b>	Charter Long-term back packing				
<b>Refuge</b>	War	Rapid	Human / political	Both	Forced
<b>Forced displacement</b>	Forced resettlement	Slow			
<b>Refuge</b>	Earthquake	Rapid	Natural		
<b>Refuge</b>	Drought	Slow			

#### 4. HEALTH INEQUITY

The insight that there is more to ill-health than biology, is not new. In 1848, John Snow showed the causal relationship between polluted water from the Thames distributed by a water pump and an outbreak of cholera in the London quartier served by this pump (14). Shortly after, Rudolf Virchow (1821-1902) conducted his visionary work in the second half of the 1800 hundred, integrating disease in the social context, and he stated that “if medicine were to fulfil her great task, then it must enter the political and social life; therefore, medicine must be viewed as a social science” (15). In more recent times a number of outstanding scholars have further refined the theoretical foundations (16).

In its seminal report ‘Closing the gap in a Generation’, the CSDH made a strong case for the importance of health inequity based on social

determinants of health (3). The commission used an analytical framework for causal pathways for health action including five levels allowing a differentiation of the ways in which the social determinants operate (3,17), which will be used in a simplified manner in this article:

- *Socio-economic context and position* focus on the societal organization and distribution of entitlements at the national level including models of health care funding or institutionalized discrimination against various groups.
- *Differential exposure* describes the likelihood of getting a disease either due to infection or living in unhealthy environments.
- *Differential vulnerability* is here perceived as whether individuals or groups have an increased risk of getting infected due to biomedical reasons such as co-morbidity or malnutrition, rather than the social meaning of the concept.

- *Differential health care outcomes* focus on the level of impact of the curative health care services.
- *Differential consequences* pertain to the situation after concluded treatment, e.g., economically (3,17).

The CSDH used the framework to differentiate between various levels such as individual, population group and society and to identify causal links between them. In the present article, this analytical framework will be applied in a simplified form where the five levels individually allow to differentiate the ways in which the social determinants operate (3). The CSDH (2008) report was supplemented by a number of preparatory reports (16-17) and work focusing on specific public health programs (18). Graham (2004) pointed out that it is important to distinguish between determinants of health and determinants of health inequities, and the present article focuses on the former (19).

Health care services have been identified as a social determinant of health in their own right (16) and deserves particular attention. The quality of the health care services is essential to differential outcomes. Based on the work of previous scholars, we will use the following elements of coverage: availability, accessibility, affordability, acceptability, and adherence (20-21). In short, there are several reasons why patients may not benefit from the required health care services and thereby achieve the desired 'outcome'.

## 5. DISEASE CASES

In this section we display three exemplary disease cases (visceral leishmaniasis, diabetes mellitus and tuberculosis) which in various ways illustrate the issues. These have been selected to cover non-communicable as well as (semi-acute and chronic) communicable diseases.

### 5.1. Visceral leishmaniasis

Visceral leishmaniasis (VL) is a protozoan, vector-borne disease transmitted by sandflies and grouped among the neglected tropical diseases (NTDs). VL is present in 80 countries. If in 2006 67% of the cases were in South Asia and 17% in East Africa, today figures inverted to 12% and 60%, respectively, due to a successful elimination program in the former (22-23).

Poor environmental sanitation increases sandfly density near infected reservoirs such as humans or dogs. Environmental variables such as temperature, soil type and vegetation coverage are the most important ecological determinants of the distribution of leishmaniasis vectors (24). Host susceptibility plays a major role in transmis-

sion, being either herd or individual, acquired or natural, or based on immunosuppression or co-morbidity.

VL is anthroponotic (i.e. transmitted from person to person) in the South Asia and East Africa regions, while it is zoonotic (transmitted via infected animal reservoirs) in Brazil, the Mediterranean basin, and Central Asia where dogs are the main reservoir. Anthroponotic VL may potentially be controlled and eliminated as a public health problem. Elimination of zoonotic VL is a more complex problem since canids and other mammals constitute reservoirs. Dogs are asymptomatic in more than 50% of the infected cases and highly infective to sandflies, and they can walk up to 40 km per day (25).

Fatal if untreated, VL is closely linked to poverty and commonly transmitted in remote areas with fragmentary access to health care (26). The current anti-VL drug choices are still limited and have adverse effects, toxicity, high cost and poor efficacy. Furthermore, they need multiple injection and are prone to drug resistance.

Several forms of population movement are responsible for the increase of VL incidence (27). In an analysis comprising the period 1995-2010, wars and political terror have been associated with a six folds increase of VL, directly related to health system disruption (28). In anthroponotic VL, civil unrest and wars impose major flows of naïve and probably malnourished population groups into endemic areas causing outbreaks and a disproportionately high mortality up to 30% (29). If returning to their place of origin the disease spreads to new areas, taking into account that the sandfly is globally present in various degrees (30).

Labor migration is also well described as a reason for major outbreaks of VL. In Ethiopia, highlanders migrate to the more fertile lowlands in Tigray every year for harvesting sesame and sorghum, where they live in crowded shelters during several months being exposed to the bites of sandflies in a highly endemic area (31). It has been shown, that upon return the labor migrants have caused a major outbreak in the highlands, an area free from leishmaniasis previously (32). In South Sudan where the most important outbreaks happen regularly counting by thousands the patients in each epidemic, the establishment of sentinel sites, some in the expected corridors of migration, reduced the mortality from 30% to less than 4% among more than 20,000 patients (33).

In Latin America, especially Brazil and northern Argentina, VL is undergoing a twofold urbanization process. Either the rural population migrates to the periphery of cities in contact with the forest where leishmaniasis is transmitted, or humans invade the forest provoking environmental degradation facilitating bringing humans closer to vector-breeding sites and facilitating vector adjustment to peri-domestic habitats (34).

## 5.2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) is a chronic, endocrine disease caused by inadequate production of insulin in the pancreas and/or ineffective use of the hormone, which leads to increased blood glucose. It is estimated that 537 million adults lived with DM in 2021 out of whom 75% lived in Low-and Middle-Income Countries. The annual mortality due to DM was 6.7 million deaths that same year (35).

The two main variants of DM are types 1 and 2. The former has a sudden onset typically in childhood or youth with need of insulin injections from the start. The latter, which constitutes 95% of all cases, has a more gradual course and frequently remains undiagnosed. Type 2 DM mostly occurs later in life and is often manageable with oral medication. Both types of DM require healthy dietary practices and adequate physical activity and benefit from maintenance of normal weight. The main challenges are vascular or neural complications potentially leading to blindness, foot ulcers and potentially loss of limbs, kidney dysfunction and major cardio-vascular events such as strokes or heart attacks. Especially when not controlled appropriately, DM may increase susceptibility to various infectious diseases (36).

Irrespectively of the type, a person with DM depends on a stable supply of drugs such as insulin or metformin, and quite often additional treatment for hypertension and elevated blood fats. Apart from the drugs themselves, optimal diabetes care also includes access to blood glucose monitoring and to qualified staff who can advise on dosage and screen for renal, ophthalmological, and neural complications. Though this is the ideal, it admittedly rarely happens even among non-migrating populations, and quality of DM control of blood sugar and hypertension is inversely associated with the national levels of economic development. This trend is less pronounced but still existent in countries with universal and therefore affordable health care. Similar disparages are found for DM-related complications and mortality in various countries (37).

National health care systems usually find it difficult to cater for pastoral groups with no fixed residential location even within a given country leading to reduced health outcomes. Population segments forced to take sudden refuge either due to natural disasters or human/political reasons, may find themselves in neighboring countries without nearby health care facilities, leave alone entitlement to the services provided within the local socio-economic context and this may subsequently lead to disparities in health outcomes or consequences. The same goes for the flows of migrants often crossing several countries and sometimes oceans in order to reach more affluent parts of the world such as United States of America (USA) or the European Union (37).

## 5.3. Tuberculosis

Tuberculosis (TB) is a communicable disease caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*. An estimated 10.6 million people fell ill with TB worldwide in 2021, equivalent to 134 cases per 100,000 population (38). It is present in all countries and age groups. A total of 90% of the TB cases are adults, with more men than women being affected. TB mostly affects the lungs based on transmission by droplets from person to person, but there is also a bovine form spread by contaminated milk (39).

The death rate is about 50% in manifest TB without treatment. However, about 85% of the patients can be cured with the currently recommended standard treatment (4-6 months course of a combination of anti-TB drugs). Some strains of the TB bacillus have developed resistance to the commonly prescribed drugs (DR), which is a public health threat of great concern.

In addition to contagion, DR-TB occurs when drugs for proper treatment are not available or they have poor quality, health care providers prescribe the wrong dosage, or the patients do not complete a full course of treatment. An important problem for adherence to DR-TB treatment is the serious side effects as well as the higher cost (40). DR-TB is categorized into five categories of increasing severity according to the number of drugs (39).

Migrants from countries with high TB incidence are the dominant group of people with active TB disease in many recipient countries (41). Foreign-born migrants contribute to the burden of TB with an increasing number of newly diagnosed cases in many high-income countries (39). Re-activation of latent TB infection among migrants in Europe has driven national policies for identifying and treating latent TB infection among them to reduce TB incidence (42).

More than 50% of previously treated cases with severe DR-TB in 2021 have been found in the Russian Federation, Central Asia, and Eastern Europe (30), and migrants from Eastern Europe have a higher degree of multi-DR than other regions like sub-Saharan Africa (43-44).

Long and expensive treatment regimens for TB together with economic barriers can affect access to health care for diagnosis and completion of treatment (outcomes), with catastrophic total costs for migrants and their families (consequences) (45).

The World Health Organization (WHO) suggests that improving TB care among migrants should be considered as a key public health priority towards elimination of TB, and the multi-pronged 'End TB strategy' includes universal access to hygiene and infection control measures and cross-border care as priorities (39,46).

**6. INTEGRATING MIGRATION AND HEALTH INEQUITY PERSPECTIVES**

VL and TB are both communicable diseases requiring relatively long-term treatment regimens,

though VL has a more acute progression. In contrast, DM is a non-communicable, chronic condition requiring life-long health care. **Table 2** summarizes how the three disease cases exemplify the ways in which various sorts of migration patterns may aggravate the health inequities based on various mechanisms.

	Visceral leishmaniasis		Diabetes mellitus		Tuberculosis	
	Mechanism	Migration	Mechanism	Migration	Mechanism	Migration
Socio-economic context and position	<ul style="list-style-type: none"> <li>- User fees for health care services in place of arrival</li> <li>- Health care services only for original population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populations migrating into places where they are not entitled to health care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- User fees for health care services in place of arrival</li> <li>- Health care services only for original population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populations migrating into places where they are not entitled to health care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- User fees for health care services in place of arrival</li> <li>- Health care services only for original population</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populations migrating into places where they are not entitled to health care</li> </ul>
Differential exposure	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposure to infectious agent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrants moving into endemic areas</li> <li>- Migrants introducing infection in new area</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesogenic environment (high-fat diet and more sedentary lifestyle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrants changing their nutrition and lifestyle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposure to infectious agent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrants moving into endemic areas</li> <li>- Migrants introducing infection in new area</li> </ul>
Differential vulnerability	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lack of immunity</li> <li>- Co-morbidity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Naïve populations migrating into endemic area</li> <li>- Infected population introducing VL into new areas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Susceptibility to an increased risk of different conditions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adaptation to new conditions, nutrition, and lifestyle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lack of immunity</li> <li>- Co-morbidity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Naïve populations migrating into endemic area</li> <li>- Infected population could introduce TB and DR-TB into new areas</li> </ul>
Differential outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inadequate benefit from health care services in new environment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populations migrating into places where they are not entitled to health care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inadequate benefit from health care services in new environment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populations migrating into places where they are not entitled to health care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inadequate access to and benefit from health care services in new environment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Populations migrating into places where they are not entitled to health care</li> </ul>
Differential consequences	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Catastrophic health expenditures</li> <li>- Loss of income</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrants required to pay excessively for health care in new environment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Catastrophic health expenditures</li> <li>- Loss of income</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrants required to pay excessively for health care in new environment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Catastrophic health expenditures</li> <li>- Loss of income</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Migrants required to pay excessively for health care in new environment</li> </ul>



The social determinants of health, which encompass economic, environmental, and sociopolitical factors, shape health inequity affecting the well-being of populations. All the three cases share characteristics at the levels of socio-economic context and position, differential outcome, and consequences. These are to a large extent related to the health care services. In the case of migrants, the inequity is exacerbated by structural barriers that limit their access to essential resources, such as adequate housing, stable employment, and proper healthcare. Adequate access to local health care services (in the broad sense of the word including availability, affordability, and acceptability) for the migrants poses a challenge in relation to all three diseases. There is an important variability between countries regarding health policies and health-care access for migrants (8). As many governments find it hard to cater for the health care needs even of 'their own' stationary populations, the migrants from abroad are likely to face additional problems. This issue is closely related to how the national health authorities have organized the funding (socio-economic context and position). If the migrants fall sick in an environment where services are paid for directly by the patients, they may face situations of differential consequences such as catastrophic health expenditures, and this apply to all three disease cases.

In addition to the health inequity mechanisms mentioned above, there are additional issues at stake for the two infectious diseases (VL and TB). In these cases, migration often leads to increased risk of infection (differential exposure). For instance, migration populations may enter areas endemic for disease with which they are not used, or the migrants may introduce new pathogens to the stationary populations at arrival. In some cases, the migrants bring their domestic animals which may serve as reservoirs (e.g. dogs for VL) (47). In relation to exposure, the level of differential vulnerability may also play a role due to either lack of immunity or co-morbidities with a propensity of reducing the resilience. Additionally, there may be a delay in diagnosis among migrants due to fear of losing their job, fear of stigma and discrimination, and their intention to protect their contacts and family (in the case of TB). This can lead to migrants hiding their symptoms and not going to a health center, increasing the risk of non-detection and transmission (48).

To add further to the complexity, the local context plays a key role. Thus, the combination of local languages, ethnicities, traditions and religions make a major difference. Evidently, migration between two countries with very similar conditions reduce the challenges – everything being equal. However, many migrants may have experienced poverty, which could have conditioned their bodies to cope with hunger and scarcity. Poverty plays a central role in this process, functioning as a cross-cutting determinant that amplifies vulnerabilities and restricts the ability of affected populations to adopt preventive measures or access

timely treatments. Consequently, when they move to new countries with environments conducive to weight gain, characterized by high-fat diets and low physical activity, they are particularly susceptible to an increased risk of conditions such as DM. Interestingly, once these migrants gain stability in their new communities, their children also often experience higher rates of DM. This is sometimes seen as a result of their families' adaptation to their new surroundings (49-50). At the other extreme, migrants with different languages and maybe even arriving among hostile populations with antagonistic ethnicities and/or religions may aggravate the situation.

From a global perspective, these challenges must be addressed within the framework of the Sustainable Development Goals (SDGs), which emphasize the need to reduce inequalities (SDG 10), ensure health and well-being for all (SDG 3), and promote more inclusive societies (SDGs 1 and 8). Adopting an approach aligned with the SDGs allows for understanding health inequity not only as a consequence of migration and poverty, but also as a reflection of broader exclusionary structures that perpetuate unequal access to fundamental rights.

## 7. CONCLUSION

A typology for population movement categorized the many varieties according to onset (slow or rapid), cause (human/political or natural), direction (unidirectional or circular) and motivation (voluntary or forced) (2). The CSDH applied an analytical framework, which distinguished between disparities at the levels of society, exposure, vulnerability, outcome, and consequences at which health inequity could come into play (3). Common for the two approaches is that they deconstruct the notions of migration and health inequity according to a more detailed set of variables and, as such, this paper contributes for a better understanding of the social determinants linked to migration to be considered for targeting the 2030 SDGs.

This article does not aim to provide comprehensive reviews of these two main concepts. Instead, it illustrates how the juxtaposition of the two analytical perspectives enables a more in-depth analysis of migration and health inequity. The aim is that this dual conceptual framework will guide future public health planning and research in their endeavor to navigate the complex challenges of global health inequities.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to our many colleagues from whom we have learned over the years.

## FUNDING

N/A.

## CONFLICTS OF INTEREST

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

## BIBLIOGRAPHY

1. United Nation's International Organization for Migration (IOM). <https://www.iom.int>. Accessed 19 Dec 2023.
2. Aagaard-Hansen J, Nombela N, Alvar J. Population movement: a key factor in the epidemiology of neglected tropical diseases. *Trop Med Int Heal*. 2010; 11:1281-1288. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2010.02629.x>.
3. World Health Organization. Closing the gap in a generation. Commission on Social Determinants of Health (CSDH). Geneva: World Health Organization; 2008. <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd68/Marmot.pdf%5Cnpapers2://publication/uuid/E1779459-4655-4721-8531-CF82E8D47409>.
4. McAuliffe, M. and A. Triandafyllidou (eds.), 2021. World Migration Report 2022. International Organization for Migration (IOM), Geneva.
5. Internal Displacement Monitoring Centre (IDMC), & Norwegian Refugee Council. (2023). Global Report on Internal Displacement (2023): Internal displacement and food security. [https://api.internal-displacement.org/sites/default/files/publications/documents/IDMC\\_GRID\\_2023\\_Global\\_Report\\_on\\_Internal\\_Displacement](https://api.internal-displacement.org/sites/default/files/publications/documents/IDMC_GRID_2023_Global_Report_on_Internal_Displacement).
6. Abubakar I, Aldridge RW, Derakumar D et al. The UCL-Lancet Commission on Migration and Health: the health of a world on the move. *Lancet* 2018.;392(10164):2606-2654.
7. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P; Consortium for the European Review of Social Determinants of Health and the Health Divide. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *Lancet*. 2012 ;380(9846):1011-1029. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61228-8. Epub 2012 Sep 8. PMID: 22964159.
8. Lebano A, Hamed S, Bradby H, et al. Migrants' and refugees' health status and healthcare in Europe: a scoping literature review. *BMC Public Health*. 2020 ;20(1):1039. doi: 10.1186/s12889-020-08749-8. PMID: 32605605; PMCID: PMC7329528.
9. Castelli F. Drivers of migration: why do people move? *J Travel Med*. 2018;25(1):1-7. <https://academic.oup.com/jtm/article/doi/10.1093/jtm/tay040/5056445>.
10. Bellizzi S, Popescu C, Panu Napodano CM, Fiamma M, Cegolon L. Global health, climate change and migration: The need for recognition of "climate refugees". *J Glob Health*. 2023 Mar 24; 13:03011. doi: 10.7189/jogh.13.03011. PMID: 36960688; PMCID: PMC10037158.
11. McMichael C, Dasgupta S, Ayeb-Karlsson S, Kelman I. A review of estimating population exposure to sea-level rise and the relevance for migration. *Environ Res Lett*. 2020 Dec;15(12):123005. doi: 10.1088/1748-9326/abb398. Epub 2020 Nov 27. PMID: 34149864; PMCID: PMC8208600.
12. Degani P, De Stefani P and Freedman J Editorial: Mapping vulnerability amid mixed migration flows. The reality of severe labor exploitation from a human rights perspective. *Front. Hum. Dyn.*2022; 4:1073606. doi: 10.3389/fhumd.2022.1073606.
13. Hossin MZ. International migration and health: it is time to go beyond conventional theoretical frameworks. *BMJ Glob Health*. 2020 ;5(2): e001938. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001938. PMID: 32180999; PMCID: PMC7053782.
14. Bingham P, Verlander NQ, Cheal MJ. John Snow, William Farr and the 1849 outbreak of cholera that affected London: a reworking of the data highlights the importance of the water supply. *Public Health*. 2004;118(6):387-394. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033350604001106>.
15. Dunn L. Rudolf Virchow. *Four Lives in One*. Wroclaw: Amazon Fulfillment; 2016. pp.1-285.
16. Solar O, Irwin A. A conceptual framework for action on the social determinants of health. *Social determinants of health discussion. Paper 2 (Policy and practice)*. Geneva; 2010. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44489/9789241500852\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44489/9789241500852_eng.pdf?sequence=1).
17. Whitehead M, Dahlgren G. *Levelling up (part 1): a discussion paper on concepts and principles for tackling social inequities in health*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006.
18. Blas, E, Kurup AS. (Editors) *Equity, social determinants, and public health programmes*. Geneva: World Health Organization. 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44289>.
19. Graham H. *Social Determinants and Their Unequal Distribution: Clarifying Policy Understandings*. *Milbank Q*. 2004;82(1):101-124. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0887-378X.2004.00303.x>.
20. Tanahashi T. Health service coverage and its evaluation. *Bull World Health Organ*. 1978;56(2):295-303. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/261736>.
21. Tugwell P, de Savigny D, Hawker G, Robinson V. Applying clinical epidemiological methods to health equity: the equity effectiveness loop. *BMJ*. 2006;332(7537):358-361. <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.332.7537.358>.

22. Alvar J, Beca-Martínez M, Argaw D, Saurabh J, Aagaard J. Social determinants of visceral leishmaniasis elimination in Eastern Africa. *BMJ Glob Health* 2023;8:e012638. doi:10.1136/bmjgh-2023-012638.
23. Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS One*. 2012;7(5): e35671. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0035671>.
24. Gadisa E, Tsegaw T, Abera A, Elnaiem D, den Boer M. Eco-epidemiology of visceral leishmaniasis in Ethiopia. *Parasit Vectors*. 2015;1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-015-0987-y>.
25. Alvar J, Cañavate C, Molina R, Moreno J, Nieto J. Canine Leishmaniasis. *Adv Parasitol*. 2004; 57:1-88. [https://doi.org/10.1016/s0065-308x\(04\)57001-x](https://doi.org/10.1016/s0065-308x(04)57001-x).
26. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006;22(12):552-557. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147149220600239X>.
27. Alvar J, den Boer M, Dagne DA. Towards the elimination of visceral leishmaniasis as a public health problem in east Africa: reflections on an enhanced control strategy and a call for action. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(12): e1763-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00392-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00392-2).
28. Berry I, Berrang-Ford L. Leishmaniasis, conflict, and political terror: A spatio-temporal analysis. *Soc Sci Med*. 2016; 167:140-149. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953616302210>.
29. Seaman J, Mercer AJ, Sondorp E. The epidemic of visceral leishmaniasis in western Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994. *Int J Epidemiol*. 1996;25(4):862-871. <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/25.4.862>.
30. Collin S, Davidson R, Ritmeijer K, et al. Conflict and Kala-Azar: Determinants of Adverse Outcomes of Kala-Azar among Patients in Southern Sudan. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):612-619. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/381203>.
31. Argaw D, Mulugeta A, Herrero M, et al. Risk Factors for Visceral Leishmaniasis among Residents and Migrants in Kafta-Humera, Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(11): e2543. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002543>.
32. Alvar J, Bashaye S, Argaw D, et al. Kala-azar outbreak in Libo Kemkem, Ethiopia: epidemiologic and parasitologic assessment. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(2):275-282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690399>.
33. Abubakar A, Ruiz-Postigo JA, Pita J, et al. Visceral Leishmaniasis Outbreak in South Sudan 2009-2012: Epidemiological Assessment and Impact of a Multisectoral Response. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3): e2720. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002720>.
34. Harhay MO, Olliaro PL, Costa DL, Costa CHN. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol*. 2011;27(9):403-409. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147149221100064X>.
35. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*. 2023. <https://diabetesatlas.org>. Accessed 24 Jan 2023.
36. World Health Organization. *Fact sheets on diabetes*. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Accessed 10 Jun 2022.
37. Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinants. In: *Equity, social determinants and public health programmes*. In: E Blas and AS Kurup (Editors): *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization. 2010. pp.77-94. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44289>.
38. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2022*. TB incidence. 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/tb-disease-burden/2-1-tb-incidence>. Accessed 10 Jun 2022.
39. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2022*. 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>. Accessed 10 Jun 2022.
40. Centers for Disease Control and Prevention. *Drug-Resistant TB*. 2022. <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/default.htm>. Accessed 10 Jun 2022.
41. Lönnroth, K, Jaramillo, E, Williams, B, Chris D and RM. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: E Blas and AS Kurup (Editors): *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization. 2010. pp.219-242. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44289>.
42. Baggaley RF, Zenner D, Bird P, et al. Prevention and treatment of infectious diseases in migrants in Europe in the era of universal health coverage. *Lancet Public Heal*. 2022;7(10): e876-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00174-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00174-8).
43. Musa BM, Adamu AL, Galadanci NA, Zubayr B, Odoh CN, Aliyu MH. Trends in prevalence of multi drug resistant tuberculosis in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9): e0185105. <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0185105>.
44. The Global Fund. *Global Fund supported TB/MDR-TB programs in Eastern Europe and Central Asia - focus on Uzbekistan, Kyrgyzstan, and Tajikistan*. 2022. <https://www.theglobalfund.org/en/oig/updates/2022-08-26-audit-of-mdr-tb-programs-in-eastern-europe-and-central-asia/>. Accessed 10 Jun 2022.
45. Woldesemayat EM. Tuberculosis in Migrants is Among the Challenges of Tuberculosis Control in High-Income Countries. *Risk Manag Health Policy*. 2021; 14:2965-2970. <https://www.dovepress.com/tuberculosis-in-migrants-is-among-the-challenges-of-tuberculosis-contr-peer-reviewed-fulltext-article-RMHP>.
46. WHO. *Implementing the end TB strategy: the essentials*. 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206499>. Accessed 10 Jun 2022.

47. Fooks AR, Johnson N. Jet set pets: examining the zoonosis risk in animal import and travel across the European Union. *Vet Med (Auckl)*. 2014; 6:17-25. doi: 10.2147/VMRR.S62059. PMID: 30101093; PMCID: PMC6067792.
48. Hayward S, Harding RM, McShane H, et al. Factors influencing the higher incidence of tuberculosis among migrants and ethnic minorities in the UK. *F1000Res* 2028, 7: 461.
49. Montesi L, Caletti MT, Marchesini G. Diabetes in migrants and ethnic minorities in a changing World. *World J Diabetes*. 2016; 7: 34.
50. Maltoni G, Zioutas M, Mosticchio M, et al. A comparative study on the incidence of type 1 diabetes mellitus between children of North African migrants and Italian children in Emilia-Romagna region, Italy. *Eur J Pediatr*. 2022; 181: 1523–1529.

---

**If you want to quote our article:**

**Aagaard-Hansen J, Beca-Martínez MT, Alvar J. Towards a conceptual framework for migration and health inequity. *An RANM*. 2025;142(01): 11–20. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev01**

---

## REVISIÓN

# REVISIÓN DE LA PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS CONTRASTES YODADOS EN RADIOLOGÍA

## REVIEW OF HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO IODINATED CONTRAST MEDIA IN RADIOLOGY PREVENTION

Marina Bellido Padilla<sup>1</sup>; Javier Pardo Maiza<sup>1</sup>; Alice Hodgert<sup>1</sup>; David Castro Vidal<sup>1</sup>; Laura Frontera Valero<sup>1</sup>; Luis Martí-Bonmatí<sup>1</sup>

1. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

**Palabras clave:**

Contraste yodado;  
Hipersensibilidad;  
Recurrencia;  
Premedicación.

**Keywords:**

Iodinated contrast;  
Recurrence;  
Hypersensitivity;  
Recurrence;  
Premedication.

**Resumen**

Las reacciones de hipersensibilidad al contraste yodado se han incrementado dado el aumento en el número de estudios radiológicos contrastados que se realizan en la práctica clínica habitual. Es pues relevante revisar las medidas que se deben implementar para evitar su recurrencia en exploraciones sucesivas y disminuir su posible gravedad.

En esta revisión se analizan las estrategias preventivas recomendadas, incluyendo el cambio del medio de contraste yodado (sustitución por otro producto con diferente composición química), el control de su temperatura, la premedicación con corticosteroides o antihistamínicos, el empleo de pruebas cutáneas de sensibilización, y el registro adecuado de estos eventos.

En general, el cambio de producto tiene un impacto significativo si se reemplaza por medios de contraste con diferente cadena lateral. Respecto a los corticoides, es recomendable su administración como premedicación asociada a la sustitución del contraste. Los protocolos con pruebas cutáneas reducen la tasa de recurrencias al identificar al alérgeno y demuestran una clara efectividad. Estas medidas deben instaurarse en todos los hospitales como control de calidad asistencial.

**Abstract**

Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media have increased due to the huge amount of image studies performed in routine clinical practice, and with the development of new tools to mitigate their recurrence and severity.

This review studies the preventive strategies studied and published in the most recent literature. Both physical (temperature) or chemical (substitution with another with the same or different carbamoyl side chain) change of iodinated contrast, premedication with corticosteroids or antihistamines, use of skin tests or adequate recording of the event were evaluated in the included studies. The change of iodinated contrast shows significant differences, these being greater if the side chain is changed. As well as its combination with corticosteroids, being questionable the role of premedication in isolation or without contrast substitution, as disparity was observed among studies. Protocols with skin testing reduced the recurrence rate and demonstrated effectiveness, but are not routinely applied in routine practice.

**INTRODUCCIÓN**

En los estudios de Tomografía Computarizada (TC) los contrastes yodados son una herramienta esencial para optimizar la diferenciación tisular y la caracterización de las lesiones según su patrón de captación. Desafortunadamente, su administración no está exenta de riesgos, incluyendo la extravasación y la reacción alérgica. Aunque de frecuencia

baja, se reconoce que hasta un 0,04 % de pacientes pueden sufrir una reacción de intensidad grave. Es por ello que siempre se tiene muy en cuenta la posibilidad de que los pacientes presenten reacciones de hipersensibilidad para tratarlas en el momento de su aparición y para minimizar su reincidencia.

Estas reacciones pueden aparecer de forma inmediata durante la primera hora tras la adminis-

**Autor para la correspondencia**

Marina Bellido Padilla

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Avenida Fernando Abril Martorell, 106 · 46026 Valencia

Tlf.: +34 664 731 625 | E-Mail: bellido\_marpad@gva.es

tración del contraste, o retardadas si suceden tras esa primera hora tras su administración (1). Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad se clasifican también en función de su gravedad de acuerdo con los criterios del "American College of Radiology Manual of Contrast Media" y las Guías de la European Society of Urogenital Radiology (REFs) como leves (urticaria/prurito limitados, edema cutáneo, congestión nasal, picor faríngeo y rinorrea/conjuntivitis), moderadas (urticaria/prurito diseminado, eritema difuso, edema facial, opresión faríngea sin disnea y broncoespasmo/sibilancias sin/con leve hipoxia), y graves (edema diseminado, edema facial con disnea, eritema diseminado con hipotensión, edema laríngeo con estridor o hipoxia, broncoespasmo/sibilancias con hipoxia significativa, shock anafiláctico) (2).

El principal factor de riesgo para sufrir un episodio de hipersensibilidad al contraste yodado es haber padecido un episodio previo. Es de destacar que entre los principales medios de contraste yodado comerciales que se utilizan en la práctica clínica no se han observado diferencias significativas en el riesgo promedio de generar reacciones de hipersensibilidad (3). Por otro lado, si existe un aumento en el riesgo de padecer estas reacciones de hipersensibilidad a los contrastes yodados en pacientes que presentan hipertiroidismo, asma, rinitis, patología cardiovascular, enfermedad renal crónica, mastocitosis y otras alergias comórbidas (4). Es por ello que en esta población cada vez se utilizan más las pruebas cutáneas como paso previo a la reexposición a estos contrastes (5). La evidencia creciente de una participación linfocítica en este tipo de reacciones ha contribuido al estudio de la prevención de recurrencias utilizando pautas con corticoides (1), tanto en las reacciones inmediatas como en las retardadas, siendo en estas últimas donde juega un papel más importante la sensibilización mediada por linfocitos T (1).

Referente a los medios de contraste, ha de resaltarse que los productos de alta osmolaridad se han reemplazados prácticamente por completo por compuestos de baja osmolaridad desde mediados de la década de 1980, debido a los menores índices de gravedad de las reacciones causadas por los contrastes de baja osmolaridad. La mayor osmolaridad se asocia a una mayor desgranulación mastocitaria y de basófilos (3). El uso de antihistamínicos para la prevención y tratamiento de las reacciones por contrastes se justifica por esta misma razón patogénica. A pesar de que la incidencia promedio de reacciones de hipersensibilidad de cualquier gravedad asociada al uso de contrastes de baja osmolaridad es baja (menos de 7 por cada mil pacientes) (6), la cifra global de pacientes afectados no es en absoluto desdeñable dado el gran número de estudios con contraste realizados globalmente en la práctica clínica habitual. Es por ello que diversos estudios se han centrado en los últimos años en encontrar el mejor procedimiento de intercambio o sustitución del tipo de contraste utilizado para prevenir la recurrencia, modificando bien el grado de

ionización o bien el grupo carbonilo de la cadena lateral del compuesto (7).

El objetivo principal de esta revisión es evaluar críticamente la literatura relacionada con las medidas más útiles para minimizar la frecuencia y gravedad de la recurrencia de las reacciones de hipersensibilidad a los contrastes yodados empleados en radiología. Esta revisión pretende con ello actualizar las instrucciones de trabajo en los hospitales con respecto a esta prevención.

## METODOLOGÍA

Esta revisión crítica se realizó de acuerdo a las pautas proporcionadas en las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*). Se utilizó la estrategia de búsqueda en base a los términos MeSH incluyendo (*minimize*) OR (*prevent*), AND (*iodinated contrast*), AND (*hypersensitivity*) OR (*allergic-like reaction*). Utilizando el motor de búsqueda de Pubmed y como fuente la base de datos de Medline, se seleccionaron artículos originales publicados desde 2018 hasta abril de 2024. La última búsqueda se realizó el 26 de abril de 2024.

Inicialmente se identificaron 74 artículos. Dos revisores de manera independiente examinaron los trabajos por su título y resumen. Se excluyeron los estudios no realizados en humanos (estudios *in vitro* o en animales de experimentación), estudios en los que se utilizó gadolinio como medio de contraste (en lugar de contrastes yodados), y estudios que evaluaban las reacciones a compuestos con yodo en lugar de a los contrastes yodados utilizados en estudios radiológicos. Con todo ellos se excluyeron 38 artículos (Tabla 1). Se evaluó la elegibilidad de los 36 textos completos resultantes. En base al tipo de intervención, se descartaron los estudios centrados en el tratamiento de la reacción de hipersensibilidad aguda y no en la prevención de sus recurrencias. De igual forma, se descartaron estudios que centraron su atención en la toxicidad (especialmente nefrotoxicidad) de los contrastes y no en sus efectos de hipersensibilidad. Por último, en relación con el tipo de diseño de los estudios revisados, no se incluyeron estudios de series de casos ni opiniones de expertos. Finalmente se excluyeron otros 22 artículos, quedando un total de 14 estudios como la base de este análisis.

## RESULTADOS

Las principales características de los estudios seleccionados para esta revisión crítica se resumen en la Tabla 2. En global, se incluyeron un total de 2 metaanálisis, 4 estudios prospectivos, 6 estudios retrospectivos y 2 estudios de corte transversal.

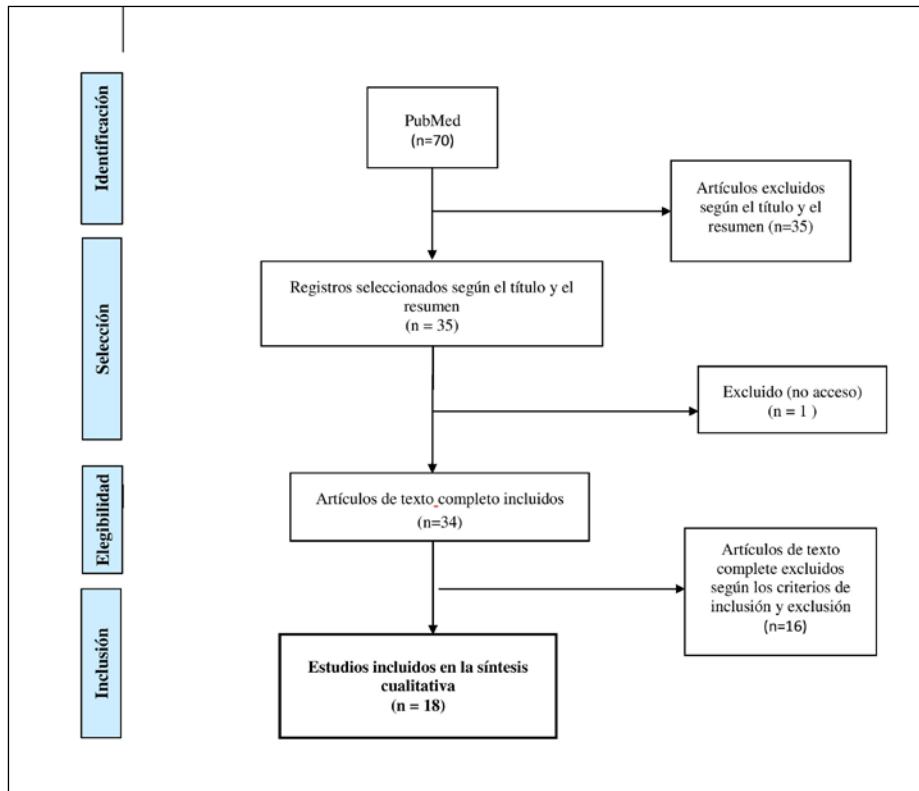


Figura 1. Diagrama de flujo de trabajo del proceso editorial establecido desde los comienzos en 2018.

Tabla 1. Criterios de elegibilidad.

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población	Pacientes que han desarrollado una reacción de hipersensibilidad aguda (leve, moderada o grave) o retardada al contraste yodado.	Pacientes que hayan presentado reacción de hipersensibilidad a gadolinio, compuestos yodados no documentados como medio de contraste, estudios en animales o in-vitro.
Intervención	Medidas preventivas: Premedicación (corticoides, antihistamínicos), cambiar el medio de contraste utilizado (sustitución por no iónico, cambio de radical), DCT ( <i>drug challenge test</i> ), registro del incidente.	Estudios que se centren en el abordaje de las reacciones de hipersensibilidad de manera terapéutica y no el de su prevención.
Comparación	Pacientes que han presentado anteriormente reacción por hipersensibilidad al contraste yodado, se le aplique o no una medida de prevención o una combinación de estas.	Pacientes que no han presentado previamente reacción de hipersensibilidad.
Resultados	Persistencia, reducción o desaparición de las reacciones por hipersensibilidad agudas o tardías.	Reacciones de hipersensibilidad no relacionadas con la hipersensibilidad al contraste yodado.
Tipo de estudio	Revisión sistemática- metaanálisis, ensayos aleatorios, estudios longitudinales prospectivos y retrospectivos (n>30).	Serie de casos, opinión de expertos.

Tabla 2: Características de tipo de estudio, tamaño muestral y resultados principales de los estudios seleccionados en este análisis.

Tipo de estudio	Tamaño de muestra
Retrospectivo Kim S et al. Radiology. 2023 Oct;309(1)	1066
Retrospectivo Ahn JH et al. J Comput Assist Tomogr. 2023 Jul-Aug 01;47(4):608-612	23.383.183
Retrospectivo McDonald JS et al. Radiology. 2021 Oct;301(1):133-140.	1973
Retrospectivo Kim JH et al. World Allergy Organ J. 2021 Jul 1;14(7):100561.	117
Prospectivo Lee JH et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Nov;11(11):3454-3462.	205.796
Prospectivo Vega F et al. Clin Exp Allergy.2020. Feb;50(2):271-274.	30
Metaanálisis Hsieh C et al. Diagnostics (Basel). 2022 Jul 9;12(7):1673.	736 (5 estudios)
Prospectivo McDonald JS et al. J Am Coll Radiol. 2023 May;20(5):516-523.	251
Metaanálisis Umakoshi H et al. Radiology. 2022 Nov;305(2):341-349.	7155 (6 estudios)
Retrospectivo Basharat NF et al. AJR Am J Roentgenol. 2022 Jan;218(1):174-179.	7872
Prospectivo Lee JH et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Nov;11(11):3454-3462.	496
Transversal Cha MJ et al. Radiology. 2019 Oct;293(1):117-124.	196 081
Retrospectivo Ananthakrishnan L et al. J Am Coll Radiol. 2021 Jul;18(7):982-989.	4309
Transversal Deng F et al. Radiology. 2023 Oct;309(1):e231979.	2,7 millones



## Resultados

Premedicación con corticoides (OR, 0,72; P=0,049)

Cambio de contraste con cadena lateral común (OR,0,98;P=0,93)

Cambio de contraste con cadena lateral diferente (OR,0,51,P<0,001)

Cambio de contraste independientemente de la cadena lateral (9,24% frente a 7,08%, P < 0,001)

Cambio de contraste con cadena lateral diferente (6,74%, P <0,001).

Premedicación con corticoides y mismo contraste (OR,1, p,0,99)

Diferente material de contraste vs premedicación y mismo contraste (OR, 0,14, P,0,001)

Premedicación contraste antes y/o después de la reexposición mejoró en 98% reacción tardía de hipersensibilidad.

Protocolo guiado por prueba cutánea intradérmica vs control redujo 53,3% en incidencia (p<0,001) su gravedad (p<0,003)

Test de evaluación a un contraste alternativo (test cutáneo negativo previo) redujo los síntomas graves en el 100% y la recurrencia de la hipersensibilidad en el 90%.

Premedicación con corticoides reduce probabilidades de experimentar reacciones de hipersensibilidad moderadas o graves (OR = 0,09; IC del 95 %, 0,03–0,25; p <0,00001)

A un tercio de los pacientes (90 de 251, 36 %) se le cambio de conducta (RM, TC sin contraste, o la no realización de TC), siendo de manera significativa los que tuvieron una reacción de hipersensibilidad grave.

A una cuarta parte de pacientes con hipersensibilidad que se reexpusieron exámenes posteriores volvieron a presentar reacción de hipersensibilidad.

Cambio de MCI reduce el riesgo de reacción de hipersensibilidad recurrente en un 61%.

Mantener el iohexol 350 a temperatura ambiente no es inferior a calentar el medio de contraste a la temperatura corporal antes de la inyección.

El protocolo que empleaba pruebas cutáneas redujo la recurrencia (P < 0,001) y la gravedad del RSI en los casos recurrentes (P = 0,003).

Premedicación con antihistamínicos redujo la recurrencia (OR, 0.53; 95% CI: 0.33, 0.86; P = .01)

El cambio del agente culpable redujo la recurrencia (OR, 0.51; 95% CI: 0.36, 0.73; P , .001).

La premedicación fue apropiada en el 72% e inapropiada en el 22% en función del registro del incidente.

Los alérgenos de contraste tuvieron más probabilidades que otros alérgenos de ser introducidos como texto libre y no específico (15,2% frente a 6,3%; OR, 2,69)

## DISCUSIÓN

Los trabajos incluidos en esta revisión han centrado su interés en la prevención de recurrencias de reacciones de hipersensibilidad en base a la utilización de premedicación (basada en corticoides y/o antihistamínicos), medios de contraste alternativos, cambios físicos en el medio de contraste, pruebas cutáneas y tests de provocación.

Como prueba diagnóstica, los estudios de imagen deben optimizarse en su protocolo de realización para maximizar la información pertinente de acuerdo con la sospecha clínica que justifica la prueba y para minimizar los riesgos que pueda suponer su realización y que dependen en gran medida de cada paciente. En el caso de la TC se considera con frecuencia necesaria la utilización de contraste yodado, ya que diversas sospechas y situaciones clínicas requieren de un estudio de TC con contraste en el que debe valorarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. En un estudio de seguimiento sobre 251 pacientes con reacción de hipersensibilidad catalogada de intensidad moderada-severa se concluyó que hasta un tercio de los pacientes tuvieron que modificar los protocolos de imagen subsiguientes por las reacciones previas y hasta un cuarto de los pacientes sufrió un episodio recurrente de hipersensibilidad en la siguiente exposición (8).

Las principales variables relacionadas con la prevención de reacciones de hipersensibilidad al contraste yodado están analizadas en el estudio multicéntrico realizado en Corea del sur y publicado en 2019, que involucró a 196.081 pacientes de 7 centros distintos entre marzo y octubre de 2017 (4). La prevalencia global de reacción de hipersensibilidad a los contrastes en este estudio fue de 0,73%, sin existir una asociación entre la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad y la concentración de yodo en el medio de contraste. Es decir, las reacciones no se relacionaron con la cantidad total de yodo administrado. Por otro lado, el antecedente de hipersensibilidad a contrastes yodados, los antecedentes de alergia a fármacos, otras alergias generales, una historia familiar de reacciones a contrastes, y padecer hipertiroidismo fueron los principales factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia. En este estudio, la premedicación con antihistamínicos (OR 0,53; 95%CI: 0,33, 0,86;  $p=0,01$ ) y el cambio del medio de contraste involucrado (OR 0,51; 95%CI: 0,36, 0,73;  $p<0,001$ ) se asociaron a un riesgo de recurrencia menor.

Varios trabajos analizados evaluaron como minimizar o evitar la tasa de recurrencias mediante en el cambio del medio de contraste yodado previamente implicado en la reacción de hipersensibilidad. En una revisión sistemática y metaanálisis de 6 estudios retrospectivos publicada con 7155 pacientes se observó una reducción significativa del 61% en el riesgo de

recurrencia al cambiar el agente de contraste (OR=0,26; 95%IC=0,11-0,64;  $p=0,03$ ) (9). Del mismo modo, estos hallazgos se encontraron también en un estudio retrospectivo (OR=0,16; 95%IC=0,03-0,72;  $p=0,017$ ) (10).

Respecto a la premedicación con corticoides, existen publicaciones divergentes. Así, un efecto protector de la premedicación con corticosteroides (10) no se constató de forma significativa en otras series [4]. Como factor de confusión, la premedicación utilizada en ambos estudios no estaba estandarizada y se seguían pautas de administración variables.

Otros estudios han centrado su atención en la determinación de posibles pautas para minimizar la recurrencia de las reacciones de hipersensibilidad. En una revisión retrospectiva que analizó 3319 recurrencias de reacciones de hipersensibilidad graves entre enero de 2015 y diciembre de 2019, los autores determinaron que el riesgo de recurrencia se reducía significativamente cuando se cambiaba el medio de contraste implicado (9,2% vs 7,0%,  $p<0,001$ ), especialmente si se utilizaba un contraste yodado con una cadena lateral distinta (6,7%,  $p<0,001$ ) (11). Posteriormente, en un estudio retrospectivo de Kim S et al, que involucró a 5 hospitales terciarios entre febrero de 2020 y marzo de 2021, se evaluaron un total de 3800 reexposiciones a contrastes yodados de baja osmolaridad en un total de 1066 pacientes agrupados en función de si se empleaba premedicación y cada grupo en 3 subgrupos basándose en si se administraba el mismo medio de contraste yodado, un nuevo contraste con la misma cadena lateral, o un contraste con una cadena lateral distinta (12). La distinción de cadenas laterales se basó en la presencia de la cadena lateral N(2,3-dihidroxipropil) carbamoil (presente en los productos iodixanol, iohexol, iomeprol, iopromida e ioversol) o de la cadena lateral N(2,3-dihidroxipropil) metil-carbamoil (presente en los productos iobitridol e iopromida) (Tabla 3). Tras ajustar el tipo de reacción según su gravedad, los autores encontraron que la administración de un nuevo contraste yodado con una estructura química diferente concurría en una disminución significativa de la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad subsiguientes (OR=0,51; IC95%=0,37-0,69;  $p<0,01$ ). De igual modo, encontraron que la utilización de un medio diferente, pero con la misma cadena lateral, no presentaba diferencias en cuanto a la incidencia de reacciones subsiguientes en comparación con la administración del mismo medio de contraste (OR=0,98; 95%IC=0,64-1,5;  $p=0,93$ ). Más aún, la utilización de un contraste con una estructura química diferente tuvo un efecto protector en el grupo a los que se les administró premedicación, en comparación con el grupo no premedicado. La sustitución por un agente con una cadena lateral distinta no solo mostró diferencias en los pacientes con antecedente de reacciones de severidad moderada y elevada, sino también en el grupo de pacientes con reacciones leves. La premedicación con esteroides redujo significati-

Tabla 3. Tipos de contraste por su cadena lateral.

		N(2,3-dihidroxi propil) carbamoil	
		Presente	Ausente
N(2,3-dihidroxi propil) metil-carbamoil	Presente	Iopromida	Iobitridol
	Ausente	Iohexol iomeprol Ioversol iodixanol	Iopamidol

vamente la tasa de repetición de reacciones (OR, 0,72; IC del 95 %: 0,51; 1,00; P = 0,049), mientras que la premedicación con antihistamínicos no fue efectiva.

Existe un gran número de artículos dedicados al estudio de la premedicación como objetivo para minimizar este tipo de recurrencias. En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó una cohorte agregada de 736 pacientes con medicación previa a la exposición basada en glucocorticosteroideos (25 a 125 mg en equivalentes de prednisona), encontró un total de 155 reacciones en el grupo que no recibió premedicación y 16 reacciones en el grupo premedicado. El análisis estadístico agregado encontró una diferencia significativa respecto a ambos grupos (OR = 0.09; 95% CI, 0.03–0.25; p < 0.00001) (13). Sin embargo, la revisión presenta una baja solidez debido principalmente a la carencia de brazo de control comparativo y al posible efecto confusor de la coadministración de antihistamínicos junto a los corticosteroideos. De igual modo, en un estudio retrospectivo de Jung-Hyun Kim et al, que evaluó a 117 pacientes con reacciones de hipersensibilidad retardada previas, determinaron una disminución de la recurrencia promedio y una mitigación de la severidad y duración de los síntomas tardíos (1). Otro aspecto evaluado ha sido la temperatura del contraste a administrar, concretamente en el estudio realizado por Noor F. Basharat et al, en el que compararon retrospectivamente la administración de iohexol calentado a temperatura corporal con la administración a temperatura ambiente en una cohorte agregada de casi 8000 pacientes. Los autores concluyeron que no había diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos en función de la temperatura o vía de administración del medio de contraste, siendo la temperatura ambiente no inferior a la temperatura corporal (14).

Teniendo en cuenta los distintos mecanismos de respuesta inmune implicados en estas reacciones, resulta de gran interés la implicación de las pruebas cutáneas intradérmicas como paso preventivo para pacientes de riesgo. Estrategias basadas en esta medida fueron valoradas en un

estudio multicéntrico prospectivo de 496 participantes (299 reexpuestos al contraste). Previa a la reexposición, 269 participantes se sometieron a una prueba cutánea con el contraste culpable, si era positivo, se empleaba como alternativa otro contraste con resultado negativo en la prueba y si la prueba era negativa con el contraste culpable se cambiaba con otro contraste de manera aleatoria (en todos los casos se empleó premedicación con corticoides). La diferencia de la recurrencia y gravedad de la hipersensibilidad entre los participantes que siguieron el protocolo y los que no lo hicieron fue significativa (p<0,001 y p<0,003 respectivamente) (15). Adicionalmente, es posible la evaluación de la tolerancia a determinados contrastes específicos en pacientes de alto riesgo. En el estudio llevado a cabo por Vega F y colaboradores, tras un test cutáneo en 30 pacientes de con reacciones de hipersensibilidad moderada-severa previas, se realizó un test de evaluación a un contraste alternativo simulando una dosis real a una concentración real en un entorno intrahospitalario controlado. En el algoritmo propuesto, tras encontrar un agente que obtuviera un test cutáneo negativo, se procedía al test farmacológico. Los autores reportaron la ausencia de síntomas graves en el 100% de los pacientes y el hallazgo de un contraste alternativo tolerable en el 90% (16).

De acuerdo con el registro y diseño de la literatura cribada para realizar la presente revisión, no sirven de nada los esfuerzos por evitar la recurrencia de segundas reacciones de hipersensibilidad si no se registran y documentan correctamente las primeras. Ciertas revisiones han probado que las documentaciones de las diversas reacciones agudas de hipersensibilidad son, en muchas ocasiones, inexactas (17). En el artículo citado, que analiza la metodología y forma de registro de este tipo de reacciones, encontraba tres errores principales de documentación: 1) Ausencia de distinción entre contraste basado en Yodo o Gadolinio, 2) Descripción incompleta o inadecuada de la reacción de hipersensibilidad, como la confusión de reacciones fisiológicas (mareos, síncope vasovagales, náuseas o vómitos) con reacciones alérgicas, 3) No

documentar el agente específico de contraste causante de la reacción. En otro estudio que evaluó 49000 reacciones a contrastes yodados, los autores determinaron que hasta un 12,2 % eran en realidad reacciones no alérgicas (18). En adición a estas circunstancias y en palabras de McDonald JS, la documentación de las reacciones de hipersensibilidad al contraste deberían estar estandarizadas dentro de la historia clínica y posiblemente dentro del DICOM (19).

La presente revisión no está exenta de limitaciones. La primera es que la mayoría de información recaudada proviene de estudios observacionales retrospectivos. A pesar de que manejan grandes tamaños muestrales y diversos ajustes de múltiples variables, la validez interna de los mismos no es comparable con la de estudios aleatorizados experimentales. Dentro de las pautas de premedicación, muchos de los estudios, al ser retrospectivos, no establecen claramente las pautas concretas de administración ni los intervalos respecto a la administración del contraste. Quizás por ello existe cierta disparidad interestudio en cuanto a la evidencia del uso de corticosteroides. En este aspecto, también son necesarios estudios prospectivos con pautas concretas y estandarizadas de administración. De igual modo, a pesar de que la realización de pruebas cutáneas es recomendable según la evidencia descrita, no está disponible en todos los hospitales, y es por ello que los estudios que las evalúan pueden presentar sesgos debido a la inclusión de una mayor proporción de pacientes con un mayor número de comorbilidades. Asimismo, como ya se ha comentado, la documentación de casos es inexacta en muchas ocasiones, y al tratarse de estudios de casos extraídos de bases de datos, un porcentaje no despreciable de las cohortes estarán mal catalogadas.

En conclusión, la premedicación aislada con glucocorticoesteroides o antihistamínicos, así como el cambio del medio de contraste sin tener en cuenta su cadena lateral, han mostrado divergencias en cuanto a su factor protector en la prevención de recurrencias en las reacciones de hipersensibilidad a medios de contraste. Sin embargo, la sustitución del medio de contraste implicado en función de su cadena lateral, reduce el riesgo de recurrencias y ejerce un efecto protector cuando se combina con pautas de premedicación con corticosteroides. Cambios físicos en el medio de contraste, como su calentamiento a temperatura corporal, no han mostrado efectividad. Las pruebas cutáneas y las de simulación intrahospitalaria constituyen herramientas útiles para concretar el medio de contraste sustitutivo.

#### 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. Kim JH, Choi SI, Lee YJ, et al. Pharmacological prevention of delayed hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100561.
2. American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>. Published 2021. Accessed July 15, 2021.
3. Lee SY, Kang DY, Kim JY, et al. Incidence and Risk Factors of Immediate Hypersensitivity Reactions Associated With Low-Osmolar Iodinated Contrast Media: A Longitudinal Study Based on a Real-Time Monitoring System. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2019;29(6):444-450.
4. Cha MJ, Kang DY, Lee W, et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. *Radiology.* 2019 ;293(1):117-124.
5. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2021;76(5):1325-1339.
6. Wang, C.L.; Cohan, R.H.; Ellis, J.H.; Caoili, E.M.; Wang, G.; Francis, I.R. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 191: 409-415.
7. Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. *Eur Radiol* 2016;26(7):2148-2154.
8. McDonald JS, Larson NB, Hagan JB, et al. Clinical Follow-up in Patients With Moderate or Severe Allergic-Like Reactions to Iodinated Contrast Material. *J Am Coll Radiol.* 2023; 20(5):516-523. doi: 10.1016/j.jacr.2023.01.009. Epub 2023 Mar 17.
9. Umakoshi H, Nihashi T, Takada A, et al. Iodinated Contrast Media Substitution to Prevent Recurrent Hypersensitivity Reactions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2022; 305(2):341-349. doi: 10.1148/radiol.220370. Epub 2022 Jul 19..
10. McDonald JS, Larson NB, Kolbe AB, et al. Prevention of Allergic-like Reactions at Repeat CT: Steroid Pretreatment versus Contrast Material Substitution. *Radiology.* 2021; 301(1):133-140. doi: 10.1148/radiol.2021210490. Epub 2021 Aug 3.
11. Ahn JH, Hong SP, Go TH, Kim H. Contrast Agent Selection to Prevent Recurrent Severe Hypersensitivity Reaction to Iodinated Contrast Media Based on Nationwide Database. *J Comput Assist Tomogr.* 2023; 47(4):608-612. doi: 10.1097/RCT.0000000000001462. Epub 2023 Mar 9.
12. Kim S, Jeon KN, Jung JW, et al. Substitution with Low-Osmolar Iodinated Contrast Agent to Minimize Recurrent Immediate Hypersensitivity Reaction. *Radiology.* 2023; 309(1):e222467.

13. Hsieh C, Wu SC, Kosik RO, Huang YC, Chan WP. Pharmacological Prevention of Hypersensitivity Reactions Caused by Iodinated Contrast Media: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(7):1673.
14. Basharat NF, Ranganathan K, Kang PT, Gridley DG, Roh AT. Effect of Extrinsic Warming of Low-Osmolality CT Contrast Media (Iohexol 350) on Extravasations and Patient Reaction Rates: A Retrospective Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2022; 218(1):174-179. doi: 10.2214/AJR.21.26256. Epub 2021 Jul 28.
15. Lee JH, Yoo Y, Kim SR, et al. Skin Test-Guided Strategy to Select Alternative Iodinated Contrast Media in Patients With Immediate Hypersensitivity Reaction: A Prospective Confirmative Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11(11):3454-3462.e1.
16. Vega F, Múgica MV, Bazire R, et al. Adverse reactions to iodinated contrast media: Safety of a study protocol that includes fast full-dose parenteral challenge tests searching for an alternative contrast media. *Clin Exp Allergy*. 2020 ;50(2):271-274.
17. Ananthakrishnan L, Parrott DT, Mielke N, Xi Y, Davenport MS. Fidelity of Electronic Documentation for Reactions Prompting Premedication to Iodinated Contrast Media. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(7):982-989.
18. Deng F, Li MD, Wong A, et al. Quality of Documentation of Contrast Agent Allergies in Electronic Health Records. *J Am Coll Radiol*. 2019; 16(8):1027-1035.
19. McDonald JS. Selecting an Alternative Contrast Agent to Prevent Repeat Allergic-like Reactions. *Radiology*. 2023; 309(1):e231979.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Bellido Padilla M, Pardo Maiza J, Hodgert A, Castro Vidal D, Frontera Valero L, Martí-Bonmatí L. Revisión de la prevención de las reacciones de hipersensibilidad a los contrastes yodados en radiología. *An RANM*. 2025;142(01): 21–29. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev02**

---

# FIBRA ALIMENTARIA: UN COMPONENTE CLAVE EN LA PREVENCIÓN Y EL MANEJO DE LA DIABETES TIPO 2

## DIETARY FIBRE: A KEY CONSTITUENT IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

Jara Pérez-Jiménez<sup>1,2</sup>

1. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC), Madrid.

2. Centro de Investigaciones Biomédicas en Red en Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), ISCIII, Madrid.

### Palabras clave:

Fibra alimentaria;  
Diabetes tipo 2;  
Microbiota;  
Polifenoles.

### Keywords:

Dietary fibre;  
Type 2 diabetes;  
Microbiota;  
Polyphenols.

### Resumen

Dado el incremento en la prevalencia de la diabetes tipo 2 (DT2), resulta cada vez más relevante ahondar en el estudio de aspectos del estilo de vida que puedan ayudar a reducir el riesgo o a facilitar el manejo de esta patología, en combinación con las aproximaciones farmacológicas. En este sentido, se sabe que ciertos patrones dietéticos juegan un papel clave en la instauración y progresión de la DT2 y, a la inversa, determinados componentes alimentarios pueden ser aliados en la aproximación a esta enfermedad. Así, la fibra alimentaria (entendida como la fracción no digerible presente en los alimentos, constituida principalmente por carbohidratos complejos pero incluyendo también otros compuestos asociados, como son los polifenoles) ha mostrado, a través de estudios de intervención y observacionales, un papel muy importante en la prevención y manejo de la DT2. En particular, la fibra actuaría a través de una combinación de mecanismos de acción (efectos en el proceso digestivo y en la respuesta enteroendocrina, mantenimiento de la eubiosis y la integridad de la barrera intestinal, generación de metabolitos colónicos absorbibles y bioactivos) que darían lugar tanto a un efecto directo sobre la homeostasis glucídica como sobre otros procesos fisiológicos alterados en esta patología, como son el estatus oxidativo o la respuesta inflamatoria. Considerando lo anterior, resulta necesario abordar estrategias de salud pública que aumenten el consumo de fibra en la población, en el marco de una estrategia de abordaje multidisciplinar de la DT2.

### Abstract

Given the increment in the prevalence of type 2 diabetes (T2D), it is increasingly relevant to explore the effects of lifestyle factors that may help to reduce the risk or facilitate the management of this pathology, in combination with pharmacological approaches. In this sense, it is known that certain dietary patterns play a key role in the establishment and progression of T2D and, conversely, other dietary components may exhibit a beneficial role in the approach to this disease. Thus, dietary fibre (the non-digestible fraction of foods, consisting mainly of complex carbohydrates but also including other associated constituents, such as polyphenols) has shown, through intervention and observational studies, an important role in the prevention and management of T2D. In particular, dietary fibre would act through a combination of mechanisms of action (effects in the digestive process and the enteroendocrine response, maintenance of eubiosis and the integrity of the intestinal barrier, generation of absorbable and bioactive colonic metabolites) that would give place to both a direct effect on carbohydrate homeostasis as well as on other physiological processes altered in this pathology, such as oxidative status or the inflammatory response. Based on the above, it is necessary to address public health strategies that increase dietary fibre consumption in the population, within the framework of a multidisciplinary approach to T2D.

### Autor para la correspondencia

Jara Pérez-Jiménez  
Dpto. Metabolismo y Nutrición, ICTAN-CSIC  
C/ José Antonio Novais, 6 · 28040 Madrid  
Tlf.: +34 549 23 00 | E-Mail: jara.perez@ictan.csic.es

## INTRODUCCIÓN

La fibra alimentaria está presente en todos los alimentos de origen vegetal. Aunque las definiciones tradicionales la consideraban exclusivamente constituida por ciertos carbohidratos no digeridos por el ser humano (siendo la celulosa el más conocido), la investigación en las últimas décadas ha mostrado que la fibra alimentaria incluye otros componentes asociados al esqueleto central de carbohidratos, entre los cuales destacan los compuestos fenólicos. Esta característica de la fibra es reconocida por definiciones actualizadas, como la de la Unión Europea, que indica que la fibra puede contener diversos compuestos (compuestos fenólicos, ceras, saponinas, fitatos, cutina o fitoesteroles) que son constituyentes de la misma cuando aparecen asociados a carbohidratos no digeribles (1), pero no si lo hacen de manera independiente. De hecho, al considerar la fibra alimentaria desde el punto de vista de la salud, más allá de una consideración puramente química, resulta relevante realizar una definición fisiológica. Y es bajo este enfoque donde el aspecto más importante de la fibra es su incapacidad para ser absorbida en el intestino delgado, llegando intacta al intestino grueso. Esta característica, que durante un tiempo se consideró una limitación de la fibra (al no aportar, aparentemente, nutrientes digeribles para el organismo), con el tiempo mostró ser un aspecto clave en sus efectos en salud (2). Ya que, como se indicará después, la llegada de la fibra al intestino grueso tiene una importante relevancia fisiológica, a través de diversos mecanismos de acción.

Actualmente, se tiende a reconocer la importancia en salud de una ingesta adecuada de fibra. Pero es posible que, incluso entre algunos profesionales de la salud, no se conozca en detalle la relevancia de este constituyente alimentario. Por ejemplo, un análisis de las causas de muerte asociadas a la alimentación en 195 países en el año 2017, concluyó que un millón derivaban de la ingesta inadecuada de fibra (3). A pesar de esta evidencia, obtenida también en múltiples estudios de intervención y observacionales realizados en las últimas décadas, las ingestas de fibra en la mayoría de los países siguen estando por debajo de las recomendaciones oficiales (3).

Por otro lado, tradicionalmente los efectos en salud de la ingesta de fibra se han asociado exclusivamente a una reducción del riesgo de diversas enfermedades intestinales. Lo cual es cierto y, por ejemplo, en el caso del cáncer colorrectal, la fibra es el constituyente alimentario con un efecto más claro en la reducción de su riesgo a partir de las evidencias encontradas, entre otros, en la cohorte EPIC, *European Prospective Investigation into Cancer and Diet* (4). Pero los beneficios de las dietas altas en fibra van mucho más allá. Así, un análisis integrado de 158 estudios prospectivos y 58

ensayos clínicos concluyó que existía una evidencia “moderada” sobre los efectos de la fibra en factores de riesgo cardiovascular como el colesterol plasmático o la tensión arterial, así como en la mortalidad cardiovascular. Otra patología en la que la fibra alimentaria ha mostrado un papel relevante en su modulación es la diabetes tipo 2, aspecto en el que se centrará el presente artículo.

La diabetes tipo 2 (DT2) es la enfermedad metabólica con mayor prevalencia en el mundo, afectando a uno de cada 10 adultos (5). Las alteraciones asociadas a esta patología van mucho más allá de una desregulación del metabolismo glucídico, implicando a otros procesos fisiológicos (estatus oxidativo, respuesta inflamatoria, composición de la microbiota) y dando lugar a múltiples comorbilidades asociadas (enfermedades cardiovasculares, esteatosis hepática o enfermedad renal crónica, entre otras). En este contexto, existe un amplio interés por encontrar estrategias, no solo farmacológicas, que ayuden tanto a reducir el riesgo de esta patología como a frenar su progresión. Y, entre los parámetros de estilo de vida, la alimentación juega un papel clave. Por ejemplo, el último consenso conjunto de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) indica que el tratamiento nutricional es un aspecto integral del manejo de la DT2 (6). Por lo que se refiere a la prevención de la DT2, existen patrones dietéticos asociados con un aumento del riesgo de desarrollar esta enfermedad, como las dietas ricas en los llamados alimentos ultraprocesados (7), a la vez que ciertos constituyentes han mostrado un efecto beneficioso en la reducción del riesgo de esta patología. Tal es el caso de la fibra.

## FIBRA Y DIABETES TIPO 2: EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

Desde hace varias décadas, los estudios prospectivos realizados en cohortes de múltiples países han mostrado una tendencia consistente en lo que se refiere a la asociación entre una mayor ingesta de fibra y la reducción del riesgo de DT2, en algunos casos incluyendo estimaciones cuantitativas sobre la reducción del riesgo alcanzada en función del incremento en los gramos diarios de fibra. Uno de los mayores trabajos en este ámbito, publicado en el año 2000 (8), fue el realizado en el Estudio de Salud de las Mujeres de Iowa, una cohorte ampliamente estudiada en la que más de 35.000 mujeres entre 55 y 69 años de edad tuvieron un seguimiento a lo largo de seis años. Los autores encontraron un RR en Q5 respecto a Q1 de 0,78 (95% CI 0,64-0,96,  $P$ -trend = 0, 0089). Cabe destacar que incluso en Q5 la mediana de ingesta de fibra era de 26,5 g/día, lo que muestra el escaso grado de cumplimiento de las recomendaciones de ingesta de 25-30 g/día.

Posteriormente, numerosos estudios prospectivos han obtenido resultados en la misma línea, y el número de trabajos acumulados ha permitido la elaboración de meta-análisis.

Así, un meta-análisis de 19 estudios prospectivos (9) encontró que un aumento diario en la ingesta de fibra de 10 g daba lugar a un RR de desarrollo de DT2 de 0,91 (95% CI 0,87-0,96). Y resulta destacable que en otro meta-análisis de 17 estudios prospectivos (10) se encontrara un efecto dosis-respuesta, por el que solo a partir de una ingesta diaria de 25 gramos de fibra se empezó a observar un efecto significativo en el RR de DT2. Esto significa que las ingestas de fibra recomendadas por algunos organismos, de 25 g/día, pueden resultar adecuadas para obtener efectos en el tránsito intestinal, pero insuficientes para llegar a causar un efecto en el riesgo de DT2, para lo cual serían necesarias dosis superiores.

En este sentido, un meta-análisis que incluyó datos de estudios prospectivos sobre 3,2 millones de personas (con la aparición de 22.450 casos de DT2) encontró, asumiendo linealidad, un RR de 0,85 (95% CI 0,82-0,89) por cada 8 g de incremento en la ingesta diaria de fibra (11); la tendencia decreciente se seguía observando al alcanzar los 45 g/día de fibra, correspondientes a las dosis más altas consideradas en este trabajo.

Por otro lado, resulta relevante abordar no solo los efectos de la fibra total, sino de sus dos fracciones -fibra soluble e insoluble- ya que, como se indicará posteriormente, presentan distintos mecanismos de acción. En esta línea, en la cohorte francesa NutriNet-Santé, con más de 100.000 participantes (12), se halló una relación inversa entre el riesgo de DT2 y la ingesta de fibra total (HR en la comparación Q5-Q1: 0,59; 95% CI: 0,42-0,82; *P-trend* < 0,001), de fibra soluble (HR: 0,77; CI: 0,56-1,08; *P-trend*=0,02) y de fibra insoluble (HR: 0,69; CI: 0,50-0,96; *P-trend*=0,004).

Finalmente, se debe señalar que la ingesta de fibra juega un papel relevante no solo en la prevención, sino también en el manejo de la DT2. Así, los resultados de dos estudios prospectivos multicéntricos incluyendo pacientes con DT2 de 22 países (13) mostraron una asociación entre la ingesta de fibra y la mortalidad total en estos participantes (RR 0,55; 95% CI 0,35-0,86;  $I^2$  0%), con una certeza “moderada” según el modelo GRADE.

#### FIBRA Y DIABETES TIPO 2: ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

La relevancia de la fibra en la modulación de la DT2 ha sido también validada en numerosos ensayos clínicos aleatorizados. En primer lugar, estos se han desarrollado desde un enfoque preventivo, dado que se ha descrito una ingesta insuficiente de fibra en personas con síndrome metabólico (14). Diversos estudios han mostrado

cómo la suplementación con fibra en este tipo de población puede mejorar la respuesta glucémica, retrasando la potencial aparición de la DT2; por ejemplo, una intervención de 8 semanas con fibra insoluble de maíz en personas con síndrome metabólico mejoró la sensibilidad a la insulina en el músculo y el tejido adiposo (15). Globalmente, una revisión sistemática de 19 estudios sobre suplementación con almidón resistente, un tipo de fibra insoluble, en personas con síndrome metabólico (16) encontró modificaciones significativas en los valores en ayunas de glucosa (14 estudios), insulina (12 estudios), HbA1c (8 estudios) y perfil lipídico (13 estudios).

Aunque en este campo lo más destacable son los estudios de intervención suplementando con fibra a pacientes con DT2. Así, el alto número de ensayos controlados aleatorizados desarrollados hasta el momento ha permitido la elaboración de meta-análisis que muestran tendencias muy consistentes. Por ejemplo, un meta-análisis de 42 estudios de suplementación con fibra (12 de ellos con alimentos y 32 con complementos alimenticios) en 1.789 participantes (incluyendo también personas con prediabetes o DT1) encontró un nivel de evidencia “alto” según el modelo GRADE, en los efectos en glucosa, colesterol total y LDL colesterol en ayunas, a la vez que un efecto “moderado” en HbA1c, insulina, índice HOMA, colesterol total y LDL, triglicéridos, tensión arterial e IMC (13). Por su parte, un meta-análisis de 46 ensayos centrados en la suplementación con fibra soluble en 286 pacientes con DT2 estableció, para cada tipo de fibra soluble, los parámetros que modulaba de una forma más acusada: galactomananos, los niveles de HbA1c, glucosa, colesterol LDL y triglicéridos; beta-glucanos y psyllium, los de insulina y HOMA; xilooligosacáridos y goma arábica, los de colesterol total y HDL (17).

En los últimos años, los ensayos con fibra han incluido, además de determinaciones bioquímicas clásicas, otras evaluaciones, como los efectos sobre la microbiota, cuya modulación ha mostrado ser un aspecto fundamental en el manejo de la DT2 (18). Un estudio clave en este sentido fue el trabajo de Zho y colaboradores publicado en 2018 en el que 43 pacientes con DT2 recibieron dietas isocalóricas, con alto o bajo contenido en fibra, durante 12 semanas. Los resultados mostraron que la suplementación con fibra aumentaba significativamente los niveles de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCCs), lo cual daba lugar a una mejoría en los niveles circulantes de HbA1c, parcialmente mediada por un aumento en la producción de GLP-1, péptido similar al glucagón-1 (19). Estudios posteriores han mostrado resultados en la misma línea al suplementar con fibra a pacientes con DT2 respecto a la composición y función de la microbiota, observándose aumentos significativos en *Bifidobacterium* en tres ensayos clínicos con un total de 122 participantes, o en los niveles de lipopolisacárido a partir de dos estudios con 79 pacientes (20).



Con objeto de mostrar los últimos trabajos que se están desarrollando en este sentido, la **Tabla 1** recopila diversos ensayos clínicos (21-25) de suplementación con fibra en pacientes con DT2 publicados desde 2023. Resulta relevante que cuando esta suplementación se aplicó en un estudio con dos brazos que incluían las recomendaciones dietéticas habituales para el manejo de la DT2 pero en uno se realizó un aporte adicional de 17,5 gramos de fibra, se observó una mejoría más acusada en diversos parámetros bioquímicos y antropométricos (23). Por otro lado, estos estudios han observado diferencias significativas tanto en parámetros medidos en ayunas (22-23) como en las modificaciones postprandiales de parámetros como la glucemia (21) o el perfil lipídico (24). Estas modificaciones alcanzaban valores en algunos casos con un claro impacto clínico, como la reducción de un 34% en la glucosa postprandial a las 4 horas de la ingesta o del 50% en el área bajo la curva para la insulina postprandial (21). En particular, dichos efectos se observaron en la comparación entre el consumo de un pan elaborado en un 50% con harina de centeno con alto contenido en almidón resistente (obtenido mediante el bloqueo genético de la formación de amilopectina) y otro preparado con un 100% de harina refinada de trigo. Igualmente, estos trabajos recientes han evidenciado la aparición de modificaciones significativas en otros marcadores altamente relevantes en el contexto de la DT2, como son ciertas citoquinas proinflamatorias (22); cambios en la microbiota (22), incluyendo niveles incrementados de especies productoras de ácido butírico (25); y descensos en cuestionarios validados de ansiedad y depresión (22), lo que podría estar conectado con el eje conocido como intestino-cerebro.

#### MECANISMOS DE ACCIÓN IMPLICADOS

El efecto de la fibra en la prevención y manejo de la DT2 deriva de una combinación de mecanismos de acción, algunos relacionados con aspectos de la patología como tal, como los efectos en la absorción de la glucosa o en la producción de GLP-1 y otros, con procesos fisiológicos que se alteran en esta enfermedad y a su vez contribuyen a su progresión, como es el caso de la inflamación subclínica crónica o de un elevado estrés oxidativo. La **Figura 1** muestra una visión conjunta de estos mecanismos de acción, que a continuación se describen de manera sucinta.

**Regulación de la homeostasis glucídica.** Los efectos previamente descritos de la fibra en la homeostasis glucídica, considerando los niveles de glucosa, insulina y HbA1c, se deben, aparte de a la acción de compuestos colónicos mencionados más abajo, a un efecto directo de ralentización de la absorción de azúcares. Esto está relacionado con la complejidad que la fibra genera en la matriz alimentaria, y que retarda la actividad

de enzimas amilolíticas a través de diferentes procesos, lo cual se completa con una captación intestinal inhibida (26), tal vez debida a la capacidad de la fibra para estimular la formación de mucus en el intestino delgado, aspecto todavía en investigación (27).

**Incremento de la saciedad.** La capacidad de la fibra para formar geles viscosos en presencia de agua produce una ralentización en el vaciamiento gástrico tras la ingesta de una comida rica en fibra, retrasando la producción de grelina (27). Al mismo tiempo, el paso de la fibra por el tubo digestivo estimula señales enteroendocrinas llevando, por ejemplo, a un aumento en la liberación de GLP-1, colecistoquinina o PYY, péptido YY (27), implicadas tanto en el control de la saciedad como en el de la homeostasis glucídica.

**Mantenimiento de la eubiosis y la integridad de la barrera intestinal.** Como se ha venido mencionando, existen evidencias claras de la implicación de la microbiota en la instauración de la DT2 (aunque todavía existan múltiples problemas para definir una “microbiota saludable”) y el papel que juega la fibra estimulando el crecimiento de especies bacterianas con actividades biológicas beneficiosas en el contexto de la DT2 (19). Al mismo tiempo, en los últimos años se viene destacando la importancia de otro efecto local de la fibra en el medioambiente colónico, como es su capacidad para mantener la integridad de la barrera intestinal. En este sentido, se ha descrito que la alteración de dicha barrera, aumentando su permeabilidad, contribuye a agravar procesos inflamatorios y globalmente se asocia a un aumento del riesgo de DT2 (28). La fibra puede evitar ese aumento de permeabilidad, ya que su presencia evita cambios en la composición de la microbiota hacia especies bacterianas que se alimentan del mucus intestinal, asegurando por tanto la integridad de esa capa glucídica (29).

**Generación de metabolitos bioactivos.** La fibra, si bien no es absorbida en los segmentos superiores del sistema digestivo, puede ser extensamente metabolizada en el colon por la acción de la microbiota, dando lugar a metabolitos absorbibles y bioactivos. En particular, los tres AGCCs mayoritarios -ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico- presentan múltiples actividades biológicas en el contexto de la DT2 (y de otras patologías). Así, en estudios con adipocitos se observó que el ácido butírico y el propiónico estimulaban la captación de glucosa estimulada por insulina, así como la lipogénesis *de novo*, tanto basal como estimulada por insulina (30). Además, el ácido butírico estimula la liberación de los ya mencionados GLP-1 y PYY. Cabe destacar que en este efecto juegan un papel muy importante los compuestos de naturaleza distinta a los carbohidratos que, como se mencionó, también forman parte de la fibra. En particular, los denominados polifenoles no extraíbles, gran parte de los cuales son

Tabla 1. Ensayos clínicos recientes (2023-24) sobre efectos metabólicos de la fibra en pacientes con diabetes tipo 2

Tamaño muestral	Intervención	Duración
20 pacientes con DT2 (13 mujeres, 7 hombres) no insulino dependientes	Ensayo controlado aleatorizado, cruzado, simple ciego: - Pan de harina de trigo refinada (CO) - Pan de harina de trigo refinada con 50% de centeno refinada (50CE) - Pan de harina de trigo refinada con 75% de harina de centeno refinada (75CE) - Pan de harina de trigo refinada con 50% de harina de centeno refinada conteniendo solo amilosa (AmOn)	Una única ingesta
17 pacientes con DT2 <sup>1</sup>	Ensayo controlado, aleatorizado, paralelo <sup>2</sup> : - Tratamiento dietético DT2 y acarbosa (CO) - Tratamiento dietético DT2 y acarbosa + cereales integrales, prebióticos, alimentos de la medicina tradicional china (17,9 g fibra/día) (FIB)	4 semanas
43 pacientes con DT2 (18 mujeres, 25 hombres) no insulino dependientes y con obesidad	Ensayo controlado, aleatorizado, paralelo <sup>2</sup> : - Dieta rica en MUFA (n=22) (CO) - Dieta isocalórica rica en MUFA + fibra (6,7 g/día) + polifenoles + n-3 + n-6 + vitaminas (n=21) (FIB)	8 semanas
195 pacientes con DT2 (121 mujeres, 74 hombres) no insulino dependientes	Ensayo controlado, aleatorizado, paralelo, placebo-control para el producto, sin ciego para el tratamiento dietético: - Tratamiento dietético DT2 (n=49) (CO) - Tratamiento dietético DT2 + suplementación con fibra (15 g/día) (n= 95) (FIB) - Tratamiento dietético DT2 + suplementación con placebo isocalórico (n=48) (PLAC)	12 semanas
120 pacientes con DT2 (70 mujeres, 50 hombres) sin complicaciones diabéticas	Ensayo controlado aleatorizado, paralelo <sup>2</sup> : - Tratamiento dietético DT2 (n=40) (CO) - Tratamiento dietético DT2 + suplementación con fibra (17,5 g/día) en forma de alimentos (n= 80) (FIB)	3 meses

<sup>1</sup> Sin datos disponibles sobre el sexo de los participantes.

<sup>2</sup> Sin datos disponibles sobre diseño simple/doble/triple ciego.

AUC, área bajo la curva; cDT2-DDAS, sistema de evaluación de estrés en diabetes tipo 2; DT2, diabetes tipo 2; GIP, polipéptido inhibidor gástrico; GSRS, escala de síntomas gastrointestinales; HAMA, escala de ansiedad de Hamilton; HAMD, escala de depresión de Hamilton; IL, interleuquina; IMC, índice de masa corporal; MCP-1, proteína 1 quimioatrayente de monocitos; TNF, factor de necrosis tumoral.

Efectos observados ( $p < 0,05$ )	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>- AmOn vs resto de panes: descenso en glucosa postprandial (4 h)</li> <li>- AmOn vs 50CE y CO; 75CE vs 50CE: descenso en AUC de insulina postprandial (4 h)</li> <li>- 75CE vs CO: descenso en AUC de glucosa postprandial (4 h)</li> <li>- 75 CE, 0 CE vs CO: descenso en AUC de GIP postprandial (4 h)</li> </ul>	21
Grupo FIB vs CO: descenso en glucosa en ayunas y HbA1c; aumento en insulina en ayunas; descenso en triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL en ayunas; descenso en IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ y MCP-1; mejora del estado emocional en escalas HAMA y HAMD; cambios en la composición de la microbiota.	22
Grupo FIB vs CO: descenso en AUC de triglicéridos, colesterol total y colesterol no-HDL postprandiales (4 h)	23
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo FIB vs CO, PLA: descenso en el cuestionario de estrés en DT2, cDT2-DDAS; descenso en la tensión diastólica.</li> <li>- Grupo FIB vs CO: descenso en el peso corporal, descenso en la tensión sistólica; mejora en la escala de síntomas gastrointestinales (GSRS)</li> <li>- Grupo FIB vs PLA: HbA1c; aumento en los niveles fecales de <i>Roseburia faecis</i> y <i>Anaerostipes hadrus</i>.</li> </ul>	24
Cambios en los dos grupos, pero significativamente superiores en FIB vs CO: descenso en HbA1c; mejora en el perfil lipídico; aumento en la ratio péptido C postprandial (2 h) vs péptido C en ayunas; descenso en el IMC	25

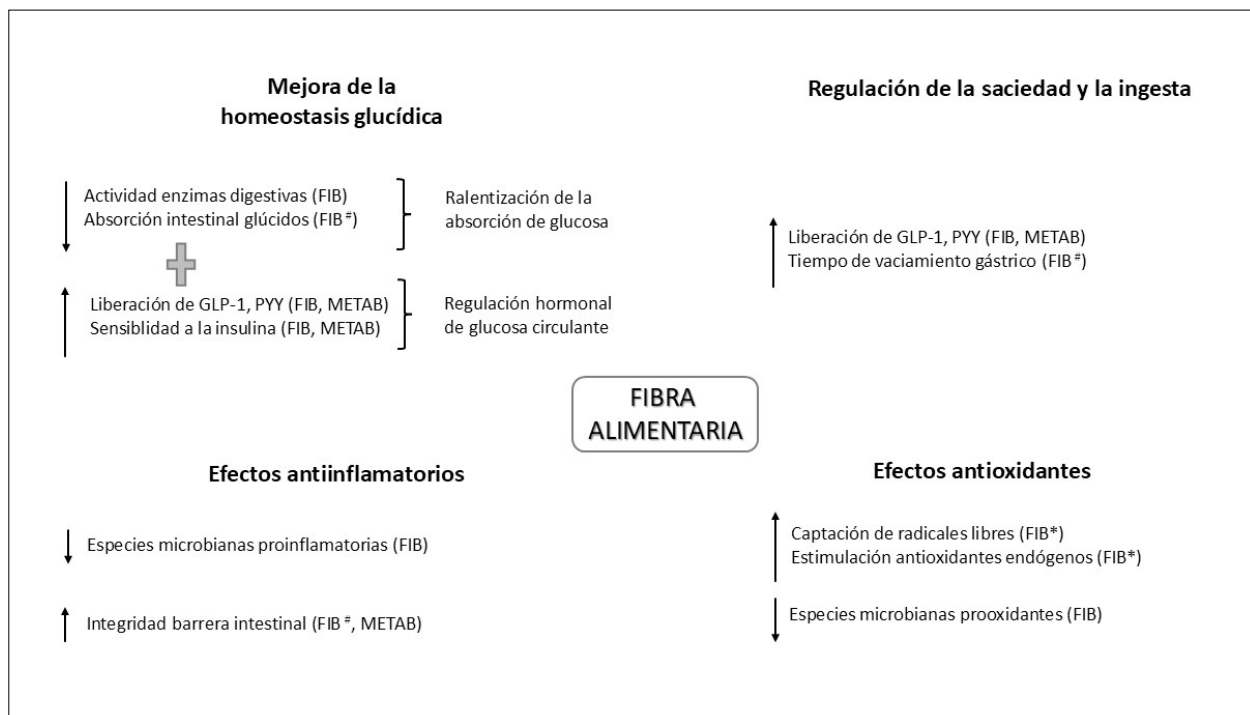


Figura 1. Principales mecanismos de acción de la fibra alimentaria en la modulación de la homeostasis glucídica y procesos fisiológicos relacionados. GLP-1, péptido similar al glucagon-1; PYY, péptido YY. FIB indica que efecto señalado se debe a la acción de la fibra intacta. El símbolo # representa que efecto deriva de la fracción glucídica de la fibra, el símbolo \* representa que el efecto deriva de la fracción fenólica de la fibra, y la ausencia de símbolo representa que deriva de ambas. METAB indica que efecto señalado se debe a la acción de los postbióticos generados a partir de la fibra (fracciones glucídica y fenólica)

constituyentes de la fibra (31). Así, en nuestros trabajos hemos hallado una retroalimentación entre las fracciones glucídica y fenólica, de manera que cada una de ellas estimula la transformación microbiana de la otra (32, 33). Esta podría ser una causa de que, por ejemplo, fibras vegetales con un alto contenido en polifenoles asociados hayan mostrado efectos en factores de riesgo cardiometabólico superiores a los descrito por separado exclusivamente para polifenoles o para fibras carentes de estos compuestos (34). Por último, los polifenoles asociados a la fibra garantizan un proceso de captación de radicales libres a lo largo del todo el tubo digestivo (35), reduciendo localmente el exceso de estrés oxidativo que está presente de manera sistemática en la DT2.

Cabe señalar que, aunque los anteriores son los principales mecanismos que relacionan la fibra con la DT2, pueden existir otros para los que los datos son todavía incipientes. Por ejemplo, puede haber factores genéticos que impliquen una mayor o menor susceptibilidad a los efectos de la fibra. En ese sentido, un estudio sobre distintos polimorfismos en genes implicados en la vía de señalización canónica Wnt mostró que pueden afectar en distinto modo al efecto de la fibra en el riesgo de DT2; esto tendría que ver con el hecho de que esta vía se hiperactiva por el ácido butírico, de manera que un polimor-

fismo que inhibiera la activación de esta vía haría a la persona menos sensible a los efectos de este AGCC (36). Por otro lado, algunos resultados han mostrado que la ingesta de fibra también puede afectar a la denominada “firma metabólica” de los aminoácidos (37) y atenuar la insulinoresistencia observada en las dietas hiperproteicas mantenidas a largo plazo (38). Además, se debe considerar que la pérdida de peso descrita tras el seguimiento de dietas alta en fibra (38) -aspecto que se escapa del marco del presente artículo- también tendrá un efecto específico en los parámetros alterados en la DT2.

De manera global, los efectos que finalmente tendrá la fibra en el contexto de la DT2 son el resultado de la combinación de los mecanismos de acción mencionados, los cuales, además, pueden estar más o menos relacionados con la fracción de fibra soluble o insoluble. Por ejemplo, mientras la fermentación se relaciona más con la fibra soluble (aunque pueden existir fibras insolubles fermentables, como es el caso del almidón resistente), los aspectos relacionados con el metabolismo proteico involucran principalmente a la fibra insoluble. Ello evidencia la importancia de combinar la ingesta regular de ambos tipos de fibra (también para obtener sus efectos complementarios en la reducción del riesgo de otras patologías).

## CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

A partir de lo anterior, resulta evidente la necesidad de promover una ingesta adecuada de fibra en la población, tanto para la prevención como para el manejo de la DT2. Sin embargo, nuestro país, al igual que ocurre en la mayoría del planeta (3), mantiene unas ingestas muy inferiores; por ejemplo, en una muestra de 1.655 adultos del estudio ANIBES (Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España) se encontró una ingesta diaria de 15 g de fibra (39), alejada de los 25-30 gramos recomendados por organismos nacionales e internacionales (40). Y, recientemente, en una muestra de 400 mujeres embarazadas en España, correspondiente al estudio ECLIPSES (Ensayo clínico para suplementar con hierro a embarazadas) se estimó una ingesta diaria de 13 g/día (41), lo que resulta especialmente crítico teniendo en cuenta el riesgo de diabetes gestacional y también de desarrollar estreñimiento durante este periodo.

Cabe preguntarse por qué una desviación tan alta entre la ingesta recomendada y la efectiva no ha dado lugar al desarrollo de campañas públicas de sensibilización. Probablemente, esto se debe a qué técnicamente, la fibra no está considerada un nutriente, por lo que no tiene el mismo abordaje que si esta situación se produjera, por ejemplo, respecto a una vitamina. Sin embargo, dada la relevancia de la fibra en la modulación de patologías con una elevada prevalencia en la sociedad y, en el contexto que nos ocupa, de la DT2, esta situación debería considerarse como un notable problema de salud pública (42) que fuera abordado como tal por los actores con capacidad para desarrollar ciertas campañas o cambios normativos, por ejemplo, en los menús de colectividades.

Desde el punto de vista de los distintos profesionales sanitarios, es importante conocer estrategias prácticas para aumentar el consumo de fibra en pacientes, tanto en riesgo de desarrollar DT2 como con la patología instaurada, mostrando cómo existen combinaciones de alimentos asequibles y adaptadas a distintos contextos socioculturales, que pueden garantizar una ingesta suficiente de fibra (42, 43). Por ejemplo, un estudio en pacientes con DT2 diseñó una dieta con una ingesta diaria de 50 gramos de fibra a partir de alimentos comunes (44). En el mismo sentido, entidades como la Academia Americana de Nutrición y Dietética recomienda elegir alimentos como tales en lugar de complementos alimenticios para garantizar una ingesta adecuada de fibra (45). Y una reciente evaluación del etiquetado de productos alimenticios en el mercado español que destacaban su contenido en fibra mostró que, en muchos casos, no presentaban un perfil nutricional mejorado frente al de análogos sin esas menciones (46), lo que resalta la importancia de una buena educación nutricional de los pacientes para que realicen elecciones globalmente saludables.

Como estrategias prácticas para aumentar la ingesta de fibra en nuestro entorno, resulta recomendable hacer un hincapié especial en el desayuno y los tentempiés de media mañana y tarde, ya que, en la actualidad, estas tres comidas solo suponen, de manera conjunta, un aporte de 3 g de fibra en la población española (39). Y, frente a la concepción muy extendida entre la población de primar los cereales como fuente de fibra, se debe enfatizar en la relevancia de otros grupos de alimentos, como las frutas, las verduras o las legumbres; de hecho, los estudios han mostrado efectos beneficiosos en el riesgo de DT2 para la fibra de frutas (12).

Además, la variedad de alimentos implica también una mayor diversidad de tipos de fibra, asociados a mecanismos de acción específicos, como ya se ha comentado.

Finalmente, cabe señalar que no se ha establecido un límite máximo de ingesta de fibra y que, en cualquier caso, las ingestas recomendadas siguen estando varias decenas de gramos por debajo de las observadas en las poblaciones con mayor ingesta (42, 45), por lo que este aspecto no debería suponer una traba para promover el consumo de fibra.

## CONCLUSIONES

Existe suficiente evidencia sobre el papel de la fibra alimentaria en la prevención y el manejo de la DT2, mostrando efectos beneficiosos en la homeostasis glucídica, así como en otros factores cardiometabólicos y procesos fisiológicos alterados en esta patología y que contribuyen a su exacerbación (inflamación subclínica crónica, estrés oxidativo incrementado, disbiosis). Estos efectos derivados de la combinación de múltiples mecanismos de acción (asociados a la fibra soluble o la insoluble) se manifiestan con ingestas de fibra a partir de 25 g/día.

Sin embargo, las ingestas actuales de fibra en la mayoría de los países, incluyendo a España, siguen estando muy alejadas del mínimo de 30 g/día recomendado por múltiples organismos. Por esta razón, es necesario un esfuerzo por parte de todos los actores implicados para lograr aumentar la ingesta de fibra, tanto con un enfoque preventivo de la DT2, como incluyendo un especial énfasis en la educación nutricional del paciente diabético.

Estas recomendaciones deberían incluir consideraciones prácticas que permitan alcanzar un incremento efectivo de fibra y con ciertos requerimientos: asegurando su procedencia a partir de distintos grupos de alimentos; sin necesidad de recurrir a complementos alimenticios; con combinaciones de alimentos adaptadas a situaciones socioeconómicas y tradiciones culturales, incluyendo las alimentarias, de naturaleza diversa.

## AGRADECIMIENTOS

La autora agradece su apoyo al Foro de Jóvenes Investigadores Teófilo Hernando (Fundación Teófilo Hernando/ Real Academia Nacional de Medicina de España).

## 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. Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. Official J European Union. 2008; 51: 9–12.
2. Cummings JH, Englyst A, Denis Burkitt and the origins of the dietary fibre hypothesis. *Nutr Res Rev.* 2018;31(1):1-15. doi: 10.1017/S0954422417000117
3. Global Burden of Disease (2017) Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8
4. Bingham SA, Day NE, Luben R et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet.* 2003;361(9368):1496-1501. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13174-1
5. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
6. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034
7. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E et al. Ultra-processed Food Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Among Participants of the NutriNet-Santé Prospective Cohort. *JAMA Intern Med.* 2020;180(2):283-291. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5942
8. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):921-930. doi: 10.1093/ajcn/71.4.921
9. InterAct Consortium. Dietary fibre and incidence of type 2 diabetes in eight European countries: the EPIC-InterAct Study and a meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia.* 2015;58(7):1394-1408. doi: 10.1007/s00125-015-3585-9
10. Yao B, Fang H, Xu W et al. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(2):79-88. doi: 10.1007/s10654-013-9876-x
11. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10170):434-445. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9
12. Partula V, Deschasaux M, Druet-Pecollo N et al. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(1):195-207. doi: 10.1093/ajcn/nqaa063
13. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003053. doi: 10.1371/journal.pmed.1003053
14. Veluvali A, Snyder M. Dietary fiber deficiency in individuals with metabolic syndrome: a review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2023;26(6):564-569. doi: 10.1097/MCO.0000000000000971
15. Robertson MD, Wright JW, Loizon E et al. Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3326-3332. doi: 10.1210/jc.2012-1513
16. Halajzadeh J, Milajerdi A, Reiner Ž et al. Effects of resistant starch on glycemic control, serum lipoproteins and systemic inflammation in patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(18):3172-3184. doi: 10.1080/10408398.2019.1680950
17. Juhász AE, Greff D, Teutsch B et al. Galactomannans are the most effective soluble dietary fibers in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2023;117(2):266-277. doi: 10.1016/j.ajcnut.2022.12.015
18. Baars DP, Fondevila MF, Meijnikman AS, Nieuwdorp M. The central role of the gut microbiota in the pathophysiology and management of type 2 diabetes. *Cell Host Microbe.* 2024;32(8):1280-1300. doi: 10.1016/j.chom.2024.07.017

19. Zhao L, Zhang F, Ding X et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151-1156. doi: 10.1126/science.aao5774
20. Ojo O, Ojo OO, Zand N, Wang X. The Effect of Dietary Fibre on Gut Microbiota, Lipid Profile, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(6):1805. doi: 10.3390/nu13061805
21. Bohl M, Gregersen S, Zhong Y, Hebelstrup KH, Hermansen K. Beneficial glycaemic effects of high-amylose barley bread compared to wheat bread in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2024;78(3):243-250. doi: 10.1038/s41430-023-01364-x
22. Chen L, Liu B, Ren L et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1069954. doi: 10.3389/fcimb.2023.1069954
23. Costabile G, Salamone D, Della Pepa G et al. Differential Effects of Two Isocaloric Healthy Diets on Postprandial Lipid Responses in Individuals with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2024;16(3):333. doi: 10.3390/nu16030333
24. Frias JP, Lee ML, Carter MM et al. A microbiome-targeting fibre-enriched nutritional formula is well tolerated and improves quality of life and haemoglobin A1c in type 2 diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(5):1203-1212. doi: 10.1111/dom.14967
25. Li X, Shi Y, Wei D, Ni W, Zhu N, Yan X. Impact of a high dietary fiber cereal meal intervention on body weight, adipose distribution, and cardiovascular risk among individuals with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1283626. doi: 10.3389/fendo.2023.1283626
26. Sasaki, T., Sotome, I. and Okadome, H. In vitro starch digestibility and in vivo glucose response of gelatinized potato starch in the presence of non-starch polysaccharides. *Starch* 2015; 67: 415-423. doi: 10.1002/star.201400214
27. Goff HD, Repin N, Fabek H, El Khoury D, Gidley MJ. Dietary fibre for glycaemia control: Towards a mechanistic understanding. *Bio Carb Diet Fiber* 2018; 14:39-53. doi: j.bcdf.2017.07.005
28. Genser L, Aguanno D, Soula HA et al. Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *J Pathol*. 2018;246(2):217-230. doi: 10.1002/path.5134
29. Sauvaitre T, Etienne-Mesmin L, Sivignon A et al. Dietary fibre for glycaemia control: Towards a mechanistic understanding. *FEMS Microbiol Rev* 2020; 45: 1-36.
30. Heimann E, Nyman M, Degerman E. Pro-pionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. *Adipocyte*. 2014;4(2):81-8. doi: 10.4161/21623945.2014.960694
31. Pérez-Jiménez J, Díaz-Rubio ME, Saura-Calixto F. Non-extractable polyphenols, a major dietary antioxidant: occurrence, metabolic fate and health effects. *Nutr Res Rev*. 2013;26(2):118-129. doi: 10.1017/S0954422413000097
32. Saura-Calixto F, Pérez-Jiménez J, Touriño S et al. Proanthocyanidin metabolites associated with dietary fibre from in vitro colonic fermentation and proanthocyanidin metabolites in human plasma. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(7):939-946. doi: 10.1002/mnfr.200900276
33. Gutiérrez-Díaz I, Salazar N, Pérez-Jiménez J, de Los Reyes-Gavilán CG, Gueimonde M, González S. New players in the relationship between diet and microbiota: the role of macromolecular antioxidant polyphenols. *Eur J Nutr*. 2021;60(3):1403-1413. doi: 10.1007/s00394-020-02339-5
34. Pérez-Jiménez J, Serrano J, Tabernero M et al. Effects of grape antioxidant dietary fiber in cardiovascular disease risk factors. *Nutrition*. 2008;24(7-8):646-53. doi: 10.1016/j.nut.2008.03.012
35. Saura-Calixto F. Dietary fiber as a carrier of dietary antioxidants: an essential physiological function. *J Agric Food Chem*. 2011;59(1):43-49. doi: 10.1021/jf1036596
36. Hindy G, Mollet IG, Rukh G, Ericson U, Orho-Melander M. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes Nutr*. 2016;11:6. doi: 10.1186/s12263-016-0524-4
37. Hattersley JG, Pfeiffer AF, Roden M et al. Modulation of amino acid metabolic signatures by supplemented isoenergetic diets differing in protein and cereal fiber content. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):2599-2609. doi: 10.1210/jc.2014-2302
38. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2018;148(1):7-12. doi: 10.1093/jn/nxx008
39. González-Rodríguez LG, Perea Sánchez JM, Aranceta-Bartrina J et al. Intake and Dietary Food Sources of Fibre in Spain: Differences with Regard to the Prevalence of Excess Body Weight and Abdominal Obesity in Adults of the ANIBES Study. *Nutrients*. 2017;9(4):326. doi: 10.3390/nu9040326
40. Stephen AM, Champ MM, Cloran SJ et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev*. 2017;30(2):149-190. doi: 10.1017/S095442241700004X
41. Iglesias-Vázquez L, Suliburska J, Kocylowski R, Bakinowska E, Arija V. Nutrient Intake among Pregnant Women in Spain and Poland: A Comparative Analysis. *Nutrients*. 2023;15(14):3225. doi: 10.3390/nu15143225
42. Pérez-Jiménez J. Dietary fiber: still alive. *Food Chem*. 2024;439:138076. doi: 10.1016/j.foodchem.2023.138076

43. Hooper B, Spiro A, Stanner S. 30 g of fibre a day: An achievable recommendation? *Nutrition Bulletin* 40; 2015: 118-129. doi: 10.1111/nbu.12141
44. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1392-1398. doi: 10.1056/NEJM200005113421903
45. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2015 Nov;115(11):1861-1870. doi: 10.1016/j.jand.2015.09.003. PMID: 26514720.
46. Ropero AB, Borrás F, Rodríguez M, Beltrá M. Nutritional Description of Processed Foods with Fibre-Related Nutrition Claims in Spain: The BADALI Project. *Nutrients.* 2023;15(16):3656. doi: 10.3390/nu15163656

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Pérez Jiménez J. Fibra alimentaria: un componente clave en la prevención y el manejo de la diabetes tipo 2. *An RANM.* 2025;142(01): 30-40. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev03**

---



## REVISIÓN

# LINFOMA NO HODGKIN FOLICULAR (LF) HETEROGENEIDAD, MANEJO Y PERSPECTIVAS

## FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (FL) HETEROGENEITY, MANAGEMENT AND PERSPECTIVES

José María Fernández-Rañada de la Gándara<sup>1</sup>

1. Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

**Palabras clave:**

Linfoma folicular;  
Quimioinmunoterapia;  
Inmunoterapia;  
Anti-CD20;  
Tratamiento de mantenimiento;  
Trasplante autólogo de progenitores Hematopoyéticos;  
Inmunoterapia T;  
Anticuerpos biespecíficos.

**Keywords:**

Follicular lymphoma;  
Chemoimmunotherapy;  
Immunotherapy;  
Anti-CD20;  
Maintenance treatment;  
Autologous hematopoietic stem cell transplant;  
T-cell immunotherapy;  
Bispecific antibodies.

**Resumen**

El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma no Hodgkin (LNH) más común y con diferencia el linfoma indolente o de bajo grado de malignidad más frecuente. Es un tumor de células centro germinales con patrón folicular, mixto y rara vez difuso, que habitualmente se presenta en estadios avanzados y que evoluciona en picos y valles, con supervivencias largas, siendo el tiempo entre pico y pico cada vez más corto, en sucesivas líneas de tratamiento.

Existen varios sistemas de evaluación pronóstica, pero es muy desfavorable la resistencia primaria al tratamiento o la recaída temprana antes de 2 años, que ocurre en el 20% de los enfermos. En la actualidad no existe modo de identificar de manera individual los pacientes que desarrollarán recidiva precoz.

Existe una dificultad para consensuar la secuencia de las distintas líneas de terapia, incluyendo la primera opción de tratamiento. También es destacable la ausencia de estudios comparativos aleatorizados de los tratamientos innovativos. Como primera línea de tratamiento en el linfoma folicular en estadio I y algunos pacientes en el estadio II se utiliza la radioterapia en campo afecto, que puede ser curativa en el 50% de los casos. En estadios avanzados la variabilidad terapéutica oscila entre la observación o eventualmente monoterapia con Rituximab en pacientes asintomáticos y con bajo volumen de tumor. En los casos sintomáticos o con alto volumen tumoral, la terapia habitual consiste en la administración de quimioinmunoterapia frecuentemente con la combinación de Bendamustina y Rituximab (BR). En los pacientes con linfoma folicular de grado histológico 3b se suele utilizar CHOP-R (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisona y Rituximab), debido a la similitud de estos casos con el linfoma B difuso de célula grande. La terapia de mantenimiento con Rituximab (R) mejora la supervivencia libre de progresión, pero no es claro que influya sobre la supervivencia global.

Como tratamiento de segunda línea existe una gran diversidad de terapias en la práctica clínica. Cabe citar la quimioterapia o quimioinmunoterapia empleando agentes citotóxicos previamente no utilizados, y la inmunoterapia con la combinación Lenalidomida/Rituximab. En todos los pacientes "jóvenes" y quimiosensibles se puede recurrir al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para la tercera línea de tratamiento existe una oferta numerosa. Básicamente el mayor papel terapéutico en la actualidad es atribuible al empleo de anticuerpos biespecíficos, terapia con CAR-T Cells- anti-CD19 o eventualmente a procedimientos de trasplante autólogo o alogénico. Su papel definitivo se conocerá con los resultados de los estudios actualmente en desarrollo. Muchos de los pacientes diagnosticados de linfoma folicular en la época actual tienen una expectativa de vida superior a los 20 años.

**Abstract**

Follicular lymphoma (FL) is the second most common non-Hodgkin lymphoma and by far the most frequent indolent or low-grade malignancy lymphoma. It is a tumor of germinal center cells with a follicular, mixed, and rarely diffuse pattern, which usually presents in advanced stages and evolves in peaks and valleys, with long survivals, although the time between peaks becomes increasingly shorter with successive lines of treatment.

There are several prognostic evaluation systems, but primary resistance to treatment or early relapse before 2 years, which occurs in 20% of patients, is very unfavorable. Currently, there is no way to individually identify patients who will develop early relapse.

**Autor para la correspondencia**

José María Fernández-Rañada de la Gándara  
Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jmranada@yahoo.es

There is a difficulty in reaching a consensus on the sequence of different lines of therapy, including the first treatment option. It is also notable the absence of randomized comparative studies of innovative treatments. As a first-line treatment for stage I follicular lymphoma and for some patients in stage II, involved field radiotherapy is used, which can be curative in 50% of cases. In advanced stages, therapeutic variability ranges from observation in asymptomatic patients with low tumor volume to, in symptomatic cases or those with high tumor volume, the administration of Rituximab or alternatively chemoimmunotherapy, often with the combination of Bendamustine and Rituximab (BR). In patients with grade 3b histological follicular lymphoma, CHOP-R (Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone, and Rituximab) is usually used, due to the similarity of these cases to diffuse large B-cell lymphoma. Maintenance therapy with Rituximab improves progression-free survival, but it is not clear if it affects overall survival. As a second-line treatment, there is a wide variety of therapies in clinical practice. These include chemotherapy or chemoimmunotherapy using previously unused cytotoxic agents, and immunotherapy with the combination of Lenalidomide/Rituximab. In all "young" and chemosensitive patients, autologous hematopoietic stem cell transplantation can be considered. For third-line treatment, there are numerous options. Currently, the most significant therapeutic role is attributed to the use of bispecific antibodies, CAR-T Cells-anti-CD19 therapy, or eventually to autologous or allogeneic transplant procedures. In any case, many of the patients diagnosed with follicular lymphoma in the current era have a life expectancy of over 20 years.

## INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular (LF) es el segundo linfoma no Hodgkin más común y representa aproximadamente el 25-30% de los linfomas no Hodgkin. Por otro lado, es el linfoma indolente o de bajo grado de malignidad más frecuente. Entendemos por indolencia la ausencia de necesidad terapéutica durante años en este tipo de pacientes. Esta variedad de linfoma es de etiología desconocida y la edad media en el momento del diagnóstico está comprendida generalmente entre los 60 y 70 años. Es igual la incidencia en ambos sexos. Existe el LF en todas las razas, en todas las localizaciones geográficas y muy ocasionalmente se observan casos familiares.

Recientemente, se ha publicado la 5ª edición de la clasificación de los tumores hematolinfoides por parte de la OMS (Organización Mundial de la Salud) con respecto al LF (1). Se distingue el LF clásico que supone el 85% de los casos, con histología nodular, presencia de centrositos y centroblastos y presenta la t(14;18) en el 85% de los enfermos. Se han distinguido 3 subtipos: el LF con modelo predominantemente folicular, el LF con signos citológicos variables y el LF de célula grande B. Otras variedades bien tipificadas son el LF in situ (2), el pediátrico (3), el duodenal (4) y el primariamente cutáneo (5) (Tabla 1). Esta clasificación representa un aspecto de la variabilidad y heterogeneidad existente dentro del LF. Nos vamos a referir en este artículo al LF clásico.

Tabla 1. Linfoma Folicular (LF)

Subtipos en la quinta edición de la OMS de neoplasias hemato-linfoides

LF clásico

- Predominantemente folicular
- Con citología variable
- Linfoma B folicular de célula grande

LF in situ

LF pediátrico

LF duodenal

LF primariamente cutáneo

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Desde el punto de vista clínico la mayoría de los casos inicialmente son asintomáticos y debutan con linfadenopatía exclusivamente. Solo una pequeña proporción de pacientes muestran en el momento del diagnóstico síntomas sistémicos, tal como la fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna. El LF se localiza fundamentalmente en el ámbito ganglionar y es extremadamente rara la afectación primaria extraganglionar. La mayor parte de los pacientes presentan desde el momento del diagnóstico enfermedad diseminada, debutando por tanto en estadios clínicos avanzados (Tabla 2). Los enfermos muestran habitualmente linfadenopatía supra e infradiaphragmática, siendo rara la afectación mediastínica. La enfermedad en ocasiones se presenta con masas ganglionares abdominales, que pueden ser un hallazgo en exploraciones practicadas por otro motivo. Es frecuente la hepatomegalia, la esplenomegalia y la infiltración de la médula ósea con patrón paratrabecular y que puede ocurrir hasta 70-80% de los enfermos (6).

pequeños hendidos y de centroblastos o linfocitos grandes no hendidos. De manera característica el patrón es típicamente nodular, en algunas ocasiones mixto y muy rara vez difuso. Desde el punto de vista histológico se distinguen 3 grados de acuerdo con la proporción de centroblastos. El grado 1 se caracteriza por la práctica ausencia de células grandes que suponen menos del 5% en el campo microscópico. En el grado 2 el número de centroblastos está comprendido entre 5-15%. La presencia de centroblastos es muy relevante en el grado 3, clasificándose este en dos subtipos: el 3a, donde existe presencia de centrocitos y el 3b compuesto por una infiltración masiva de centroblastos. Recientemente, el valor clínico de la distinción en grados histológicos ha suscitado algunas controversias. Los casos grado 1, 2 y 3a tienen el mismo comportamiento clínico, portan las mismas alteraciones genéticas y muestran similar respuesta terapéutica. El grado 3b se asimila tanto clínica como histológicamente al linfoma B difuso de célula grande (7). No es fácil la diferenciación entre ambas entidades y también distinguirlo de una eventual evolución de un LF clásico, a un linfoma no Hodgkin B transformado

Tabla 2. Clasificación por estadios clínicos (lugano) de los linfomas no hodgkin ganglionares primarios

ESTADÍO	AFECCIÓN	AFECCIÓN EXTRAGANGIONAR
<b>LIMITADO</b>	1 sólo grupo ganglionar afecto	Lesión única extraganglionar, sin afectación ganglionar
I	2 ó más grupos ganglionares afectados al mismo lado del diafragma	Estadios I o II con afectación extraganglionar contigua
II	II con enfermedad voluminosa	
II voluminoso		
<b>AVANZADO</b>	Afectación ganglionar en ambos lados del diafragma. Afectación supradiaphragmática con afectación esplénica	
III		
IV	Afectación extraganglionar no contigua	

### ¿Cómo realizar el diagnóstico?

El diagnóstico se efectúa por biopsia ganglionar, a ser posible con extirpación de un ganglio afecto. En ausencia de ganglios superficiales se puede recurrir a la biopsia con aguja gruesa guiada radiológicamente y cuando ello no es posible se debe de practicar por cirugía.

Si los cortes histológicos son adecuados, un hematólogo podría realizar el diagnóstico solamente con la morfología en la mayoría de los casos. Sin embargo, la práctica de la inmunohistoquímica es útil en algunos pacientes y la combinación de ambos procedimientos se ha convertido en un estándar para el diagnóstico del LF. Este linfoma es un tumor de células centrogerminales, es decir, de centrocitos o linfocitos

de célula grande. Independientemente, el valor clínico de los grados histológicos se ha reducido ostensiblemente, básicamente por la deficiente reproductibilidad entre distintos patólogos.

La inmunohistoquímica, tiene un papel muy importante para una correcta catalogación de los linfomas y para el diagnóstico diferencial. Los datos inmunohistoquímicos en el LF, se caracterizan fundamentalmente por la existencia de marcadores B del centrogerminal y ausencia de marcadores T. Las células del LF habitualmente muestran inmunoglobulinas de superficie, en la mayoría de los casos IgM, en menor cuantía IgG y excepcionalmente IgA. Las cadenas Kappa y Lambda se detectan, pero nunca las dos. Las células del LF expresan HLA-DR y antígenos B como CD19, CD20, CD79a, CD21 y CD10.

Habitualmente no muestran CD23. Son siempre CD5 negativos salvo casos excepcionales. La tinción citoplasmática de Bcl2 en el LF clásico es positiva, en contraste a otros linfomas foliculares como el cutáneo, el infantil y el grado 3b.

El típico marcador cromosómico del LF clásico es la t(14;18) que aparece en el 85% de los pacientes (8). Se trata de una traslocación entre el brazo largo del cromosoma 18, lugar del oncogen Bcl2 y uno de los 3 lugares del gen de las inmunoglobulinas. Frecuentemente la traslocación ocurre con el gen de las cadenas pesadas situado en el cromosoma 14, resultando entonces la t(14;18). En algunas ocasiones la traslocación ocurre con el gen de la cadena Kappa situado en el cromosoma 2 resultando entonces la t(2;18) y a veces con el gen de las cadenas Lambda, situado en el cromosoma 22 resultando la t(18;22). La consecuencia de estas traslocaciones es un alto nivel de la proteína bcl2, que produce una resistencia a la apoptosis, es decir, a la muerte celular programada. La t(14,18) no es específica del LF y puede observarse en otros linfomas, en casos de hiperplasia folicular reactiva y en algún ganglio de sujetos aparentemente normales que nunca o muy excepcionalmente desarrollan linfoma. Algunos casos de LF muestran anomalías en el cromosoma 3 afectando al bcl6. El reordenamiento bcl6 es más frecuente en pacientes con LF de grado histológico 3b.

### **Algunos matices en la evaluación del enfermo diagnosticado de LF**

Como es lógico, la historia clínica, la exploración física, los datos hematológicos, bioquímicos, inmunológicos, serológicos, y la beta-2 microglobulina, forman parte estándar de la evaluación del paciente.

¿Es necesaria la práctica sistemática de la biopsia de la médula ósea, como se ha venido haciendo hasta épocas recientes? La médula ósea está involucrada en la enfermedad en el 70-80% de los casos, pero su valor clínico es muy limitado (9,10). Por un lado no contribuye al pronóstico, ni tampoco a la respuesta al tratamiento en el 99% de los casos y también por el motivo de la mayor sensibilidad de la inmunoterapia con monoclonales anti-CD20 para eliminar la enfermedad en la médula ósea. Por ello, la práctica rutinaria de la biopsia de médula ósea es innecesaria y solo debe de realizarse en casos sospechosos de padecer LF estadio clínico I definido por PET-TAC. En esta situación sí es relevante el resultado de la biopsia medular, ya que los estadios clínicos I "auténticos" por PET-TAC y biopsia de médula ósea son potencialmente curables en un 50-70% de casos mediante la radioterapia en campo afecto.

Otra indicación de la práctica de biopsia de médula ósea es el estudio de las citopenias, que bien pueden deberse a infiltración o alternativamente a hiperesplenismo o ser de patogenia autoinmune.

¿Se debe practicar TAC o PET-TAC para el estadiaje o el control evolutivo del paciente con LF? (11,12) Si clínicamente el paciente puede ser candidato a encontrarse en estadio clínico I, el PET-TAC es imprescindible como método conjuntamente con la biopsia de médula ósea para tratar de asegurar con los mejores medios, que el paciente se encuentra en dicho estadio. Si el enfermo se presenta como es habitual en el 70-80% de los casos en estadios avanzados, se debe de practicar TAC, no solo en la evaluación sino en los futuros controles evolutivos. Si existe sospecha de transformación, que ocurre a un ritmo de 2% anual y se detecta en una alta proporción de casos en estudios de necropsia, es relevante la práctica del PET-TAC, porque al reflejar un cambio claro en la actividad metabólica celular del tumor, contribuye con otros datos tal como síntomas sistémicos, crecimiento rápido ganglionar, afectación extraganglionar, incremento de la LDH, a la sospecha clínica de transformación a célula grande que debe de verificarse mediante nueva biopsia ganglionar.

El diagnóstico diferencial debe de realizarse fundamentalmente con la hiperplasia folicular reactiva, el linfoma folicular cutáneo, el linfoma B de células grandes rico en células T, el linfoma del manto y el linfoma de zona marginal. Las diferencias pueden establecerse en base a datos clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos, y genéticos en estos procesos linfoproliferativos.

### **VALORACIÓN PRONÓSTICA**

El LF es típicamente un linfoma de bajo grado de malignidad, que generalmente se presenta con linfadenopatía asintomática, a veces fluctuante y que sigue un curso indolente sin necesidad de tratamiento durante años en muchos pacientes. Aunque el curso evolutivo de LF es variable, con mucha frecuencia los enfermos sobreviven más de 20 años. Esto no siempre es así y existe una minoría de casos cercano al 20% con evolución claramente desfavorable, bien con ausencia de respuesta al tratamiento primario o con recaída temprana antes de los 2 años.

El sistema de evolución pronóstica más generalizado es el denominado FLIPI (Tabla 3) (índice pronóstico internacional del linfoma folicular) cuyo valor ha sido probado en la época preinmunoterápica y también en pacientes que han recibido tratamiento con Rituximab solo o en combinación (13). Se han identificado 5 factores adversos que son: edad > 60 años, estadio clínico III o IV, nivel de Hb < 12 gr/dl, 4 o más áreas ganglionares afectas y tasa de LDH elevada. Otorgando un punto a cada una de estas características se han distinguido 3 grupos de riesgo: alto riesgo con 3 o más factores adversos, grupo intermedio con 2 factores adversos y bajo riesgo, 0 ó 1 factores adversos. Existen diferencias entre estos grupos en la supervivencia de libre enfermedad y en la supervivencia global.

Tabla 3. Linfoma folicular (LF)

<b>Índice pronóstico internacional (FLIPI)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 60 años</li> <li>• Hb &lt; 12 gr%</li> <li>• LDH alta</li> <li>• Estadío clínico III-IV</li> <li>• Número de áreas ganglionares afectas ≥ 4</li> </ul> <p>A cada una de las características se otorga un punto. Supervivencia aprox. 10 años</p>		
Bajo grado	0-1	70%
Intermedio grado	2	50%
Alto riesgo	≥3	35%

Otro índice pronóstico como el PRIMA utiliza la beta-2 microglobulina y la infiltración de médula ósea para definir 3 grupos. En principio, este sistema parece ser menos discriminativo (14). No existe un método para identificar al paciente con resistencia primaria o recaída precoz antes de los 2 años de aplicar la primera línea de tratamiento. Tras la 1ª recaída del LF el factor pronóstico más importante es la duración de la primera remisión.

#### **¿CUÁNDO TRATAR?**

Como en muchos procesos de curso mayoritariamente indolente el momento de iniciar el tratamiento es una decisión relevante. Está perfectamente demostrado que una terapia temprana en pacientes asintomáticos con linfadenopatía poco voluminosa, no prolonga la vida, aunque sí puede suponer un incremento en la supervivencia libre de

enfermedad y un retraso en la administración de la quimioinmunoterapia. ¿Es valorable esto en un paciente asintomático? Algunos pacientes asintomáticos y con enfermedad ganglionar diseminada y poco voluminosa pueden mostrar algún grado de incertidumbre, cierta ansiedad y desean ser tratados rápidamente. En estos casos se debe realizar una valoración clínica individual y si se acuerda con el paciente un tratamiento, ofrecer una terapia monovalente con Rituximab.

En síntesis, la observación es la actitud más comúnmente seguida en los enfermos con LF asintomáticos y con linfadenopatía poco voluminosa.

El tratamiento debe de iniciarse cuando exista progresión ganglionar marcada o enfermedad voluminosa, compromiso de la función de un órgano, aparición de síntomas sistémicos, evidencia de afectación extraganglionar, presencia de citopenias bien por infiltración, autoinmunidad o hiperesplenismo (Tabla 4).

Tabla 4. Linfoma folicular (LF)

<b>¿Cuándo tratar?</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión ganglionar o enfermedad voluminosa</li> <li>• Compromiso de la función de un órgano.</li> <li>• Aparición de síntomas sistémicos</li> <li>• Desarrollo de enfermedad extraganglionar</li> <li>• Citopenias (infiltraciones, autoinmunidad, hiperesplenismo)</li> </ul>

## TRATAMIENTO: OFERTA, CONTROVERSIAS Y PERSPECTIVAS

### Tratamiento inicial o de primera línea

Como hemos señalado previamente no hay una postura uniforme acerca del tratamiento inicial del LF. El tratamiento se debe de seleccionar en función de los estadios clínicos y del grado histológico. Comúnmente se aplica un tratamiento similar a los enfermos con grado histológico 1, 2 y 3a y reciben una atención terapéutica distinta los pacientes cuyo grado histológico es 3b.

Los estadios I evaluados mediante PET-TAC y biopsia de médula ósea deben de ser tratados con radioterapia en campo afecto. Ordinariamente se aplican 24 Gy y la cifra de curaciones obtenidas oscilan entre el 50 y el 70% de los enfermos (15).

Algunos grupos tratan el estadio II de manera similar a los estadios más avanzados III y IV. Sin embargo, otros equipos aplican en casos seleccionados dentro del estadio II la misma opción terapéutica que en el estadio I, es decir, la radioterapia en campo afecto. Una minoría de enfermos padece el LF estadio clínico II en regiones donde es factible la radioterapia en campo afecto con toxicidad limitada y pueden ser candidatos a la misma. La probabilidad de curación con radioterapia en el estadio II del LF es real, pero claramente inferior a la obtenida en el tratamiento del estadio I. La adición de un curso corto de quimioterapia o inmunoquimioterapia ha logrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad, pero no ha afectado a la supervivencia global.

En los pacientes con enfermedad diseminada y asintomáticos en el momento del diagnóstico, que constituyen la mayoría de los casos, puede optarse por la observación en los que presentan linfadenopatía poco voluminosa. Como previamente hemos comentado algunos enfermos asintomáticos y con linfadenopatía diseminada, pero poco voluminosa, demandan tratamiento de manera rápida. En estas circunstancias se puede administrar Rituximab en terapia monovalente. La pauta más generalmente empleada consiste en la administración semanal de Rituximab durante 4 semanas, seguida o no de una terapia de mantenimiento con Rituximab bimensual durante 2 años. Tras una primera aplicación del Rituximab por vía intravenosa se puede continuar con Rituximab subcutáneo (Rituximab/Hyaluronidasa) de eficacia similar y administración más cómoda para el paciente (16). En pacientes con LF y hepatitis C concomitante es conveniente tratar el virus C, antes de acometer el tratamiento del linfoma. Este fármaco puede propiciar la reactivación de la hepatitis B en enfermos positivos para el antígeno de superficie o anticuerpos frente al antígeno "core" de la hepatitis B.

Un evento tóxico excepcionalmente raro es la leucoencefalopatía multifocal progresiva en relación con el virus JC.

En aquellos pacientes en los que existe una clara indicación terapéutica puede optarse por aplicar solo Rituximab, o bien por una combinación de quimio/inmunoterapia, usualmente con la asociación Bendamustina/Rituximab (BR) o de manera alternativa con la combinación Bendamustina/Obinutuzumab (BO) (17,18). Esta última pauta aunque equivalente en términos de eficiencia terapéutica es menos empleada por su mayor toxicidad. En el estudio GALLIUM se evidenció que la combinación BO producía una mayor supervivencia libre de progresión, aunque una similar supervivencia global y probabilidad de transformación a célula grande que la pauta BR.

Otra posibilidad en casos sintomáticos, es el empleo de la combinación Lenalidomida/Rituximab (19,20) aunque su papel en nuestro ámbito está más limitado a una segunda línea de tratamiento. Esta combinación es capaz de producir una supervivencia libre de progresión semejante a la observada con un régimen de quimioinmunoterapia, siendo diferente la toxicidad. En el ensayo de fase 3 RELEVANCE se comparó la combinación de Lenalidomida/Rituximab a la quimioinmunoterapia, pudiéndose aplicar quimioterapias distintas CHOP-R, BR o CVP-R, según la experiencia de cada centro. Se observaron cifras equiparables de remisiones completas, siendo similar la supervivencia global, la probabilidad de transformación histológica a los 6 años y también un número semejante de neoplasias secundarias (21).

La terapia inicial en estadios avanzados, II, III y IV de LF y grado histológico 3b es distinta dado su semejanza clínica e histológica con el linfoma B difuso de célula grande. El tratamiento empleado en estos casos, consiste en quimioterapia combinada e inmunoterapia con un anti-CD20, generalmente Rituximab. Las pautas más utilizadas han sido CHOP-R, CVP-R (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona y Rituximab). Otros esquemas que contienen Fludarabina han sido abandonados por su mayor toxicidad. La combinación más frecuentemente empleada ha sido el CHOP-R. El CVP-R puede ser una alternativa aceptable cuando existe algún tipo de cardiopatía, aunque otra posibilidad consiste en emplear la Adriamicina liposomal en lugar de la estándar.

Este enfoque terapéutico inicial para el LF ampliamente difundido se expone en la tabla 5.

En la era preinmunoterápica, nuestro grupo utilizó la combinación de quimioterapia tipo CVP asociado a interferón alfa2b en la inducción y el tratamiento de mantenimiento de los linfomas no Hodgkin de bajo grado de malignidad, la mayor parte de ellos con el diagnóstico de linfoma folicular. La adición de interferón alfa-2b a la quimioterapia no mejoró la supervivencia global (22). La introducción en la práctica clínica del Rituximab solo en combinación con quimioterapia supuso un claro avance en la supervivencia de los pacientes.

Tabla 5. Linfoma folicular (LF)

<b>Tratamiento inicial: esquema</b>			
Grado histológico	1, 2, 3a	1, 2, 3a	3b
Estadío clínico	I y II PET-TAC Biopsia de médula ósea en estadío I	II, III, y IV PET-TAC	II, III y IV PET-TAC
<b>Tratamiento</b>	Radioterapia en campo afecto (24 Gy) en EC I y algunos casos de II	Observación Rituximab Bendamustina/ Rituximab	CHOP-R

### Terapia de mantenimiento

El 20% de los pacientes con LF presentan una recaída precoz, antes de 2 años y constituyen un serio problema terapéutico. Es muy evidente en todos los pacientes con LF el valor pronóstico de la duración de la primera remisión completa. Se asocian a una remisión corta varios factores: sexo masculino, deficiente estado general, beta-2 microglobulina alta y FLIPI de alto riesgo. No disponemos de biomarcadores que de manera individual identifiquen a estos pacientes. En contraste, en la actualidad y a diferencia con otras hemopatías malignas es discutible el valor en la práctica clínica de la enfermedad mínima residual, medida por PCR para bcl2 en los enfermos tratados por LF (23).

Una vez conseguida la remisión completa mediante un tratamiento de inducción, se ha intentado prolongar al máximo la duración de la misma, administrando una terapia de mantenimiento. Se ha investigado el papel del mantenimiento con Rituximab en el estudio PRIMA (24). El Rituximab se administra cada 2 meses durante 2 años tras el tratamiento de inducción.

Se evidenció que el Rituximab de mantenimiento era capaz de incrementar la supervivencia libre de progresión con respecto a la observación, pero no se pudieron documentar diferencias con respecto a la supervivencia global (25). Existen datos sugestivos acerca del mismo efecto clínico utilizando un mantenimiento con Rituximab más corto, de 4 dosis aplicando una cada 2 meses.

### Tratamiento de segunda línea

En la mayoría de los casos tras un periodo de 10 años o más sobreviene la primera recaída. No disponemos de un acuerdo amplio acerca de la segunda línea de tratamiento y existe una evidente variabilidad entre distintas ofertas terapéuticas. Clásicamente en la era preinmunoterápica el tratamiento consistía en quimioterapia combinada incluyendo platino, en nuestra experiencia con el

empleo de ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, Cisplatino y Arabinósido de citosina) seguido en caso de quimiosensibilidad de colecta celular y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Este proceder resulta en un alto número de remisiones y larga supervivencia libre de enfermedad en una proporción muy significativa de pacientes, cercano al 50%. Años después con la llegada de la inmunoterapia se añadió el Rituximab al esquema quimioterápico.

Hoy en día una posibilidad como terapia de segunda línea consiste en la aplicación de la pauta Lenalidomida/Rituximab (25). Este esquema está exento de quimioterapia. El ensayo AUGMENT comparó la rama Lenalidomida/Rituximab a otra con Rituximab/Placebo. Se demostró un incremento claro en la supervivencia libre de enfermedad de la primera opción, variando la toxicidad en ambas ramas dada la inclusión de la Lenalidomida en una de ellas.

Se ha estudiado también en un ensayo fase I/II el papel terapéutico de la combinación Lenalidomida/Obinutuzumab (26) en los linfomas indolentes en recaída. Se obtuvo un 72% de remisiones completas y una supervivencia libre de progresión de un 73% a los dos años.

El Tazemetostat (27), es un inhibidor de EZH2, un regulador epigenético mutado en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. Ha sido investigado en un fase II no encontrándose diferencias en la supervivencia libre de progresión entre los casos mutados y no mutados. Es un fármaco aceptablemente tolerado, de eficacia limitada en terapia monovalente y constituye una eventual oferta como segunda línea o posteriores.

Otros fármacos como el Venetoclax y el Ibrutinib han ofrecido resultados en general pobres en el LF (28,29,30,31). Así mismo, los inhibidores de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K), como el idelalisib han sido prácticamente abandonados en la práctica clínica por su eficiencia limitada y toxicidad acusada, tal como infección, neumonitis, colitis, hepatotoxicidad y exantema (32).

En síntesis, la combinación Lenalidomida/Rituximab o eventualmente Lenalidomida/Obinutuzumab constituye una opción válida como tratamiento de segunda línea en el LF. Para pacientes “jóvenes” y quimiosensibles, el empleo de quimioinmunoterapia tipo ESHAP-R seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos constituye una alternativa razonable. No se dispone de estudios comparativos entre ambas opciones terapéuticas.

### **Tratamiento de tercera línea o posteriores**

La oferta terapéutica en esta situación clínica consiste fundamentalmente en la administración de anticuerpos biespecíficos, terapia con antiCD9 CAR-T Cells y procedimientos de trasplante autólogo o alogénico.

El anticuerpo biespecífico CD3/CD20 Mosunetuzumab fue aprobado recientemente para el tratamiento en tercera línea del LF. En un estudio multicéntrico que incluyó 90 pacientes se observó la respuesta completa en el 60% de los enfermos. Los efectos secundarios más notables fueron el síndrome de liberación de citoquinas, la neutropenia, la hipofosfatemia, la hiperglucemia, y la anemia. La mediana de la supervivencia libre de progresión a los 3 años ha sido algo superior al 40%. Las perspectivas terapéuticas del Mosunetuzumab mejoran claramente las obtenidas con otros fármacos (33,34,35,36). Actualmente, este anticuerpo biespecífico está siendo estudiado en combinación con Lenalidomida, Polatuzumab y otros fármacos.

Así mismo, otros biespecíficos como Odronextamab y Epcoritamab están siendo investigados en la actualidad (37,38). Ambos son biespecíficos CD3/CD20. El primero de ellos ha sido recientemente aprobado por la EMA para el tratamiento del LF resistente o recidivante y también en las mismas condiciones para el linfoma B difuso de célula grande. En el momento presente el Epcoritamab se encuentra también aprobado por la EMA y FDA para el linfoma B difuso de célula grande refractario o recidivante, tras dos líneas de tratamiento.

La terapia CAR-T Cells anti-CD19 desde hace años desempeña un papel terapéutico importante en el tratamiento del linfoma B difuso de célula grande recidivante. Los estudios en el linfoma folicular son más recientes, pero han conducido a su aprobación como terapia tras dos o más líneas de tratamiento en el LF, con la excepción de Yescarta (Axicell) por la EMA tras 3 líneas de tratamiento. El ensayo ZUMA 5 (39,40), con Axicabtagene, Ciloleucel (Axicel), incluyó una mayoría de pacientes con LF y también enfermos con linfoma de zona marginal. El 94% de los pacientes con LF obtuvieron una respuesta, que fue completa en un 79% y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 40,2 meses. La mediana de supervivencia no se había alcanzado. La toxicidad fue relevante básicamente por el síndrome de liberación de citoquinas, neurotoxicidad, citopenias e infecciones. El ensayo ELARA (41) con Tisagenlecleucel (Tisacel) ofreció resultados similares. Este estudio incluyó pacientes de mayor riesgo y ofreció un 86,2% de respuestas globales incluyendo 69,1% de respuestas completas. El perfil de toxicidad fue algo más favorable que en el ZUMA 5. A falta de una comparación directa, quizá las diferencias estriben en la población de enfermos que participaron en ambos estudios.

En síntesis, puede haber cierto grado de competencia entre los anticuerpos biespecíficos empleados en tratamiento monovalente o quizá en combinación con la terapia CAR-T Cells anti-CD19. No existe una comparación directa entre biespecíficos y CAR-T Cells en pacientes con LF. Por ello, aun no es clara la secuencia de ambos tratamientos, aunque a mi parecer los datos actuales apoyan la “pole position” de la terapia con CAR-T Cells. Se ha mostrado la respuesta a biespecíficos tras la recidiva a tratamiento con CAR-T Cells anti-CD19. No existen datos en el sentido opuesto. En ambos casos, existe abundante información que demuestra su eficacia en el LF en pacientes que han recibido inmunoterapia, quimioinmunoterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En la Tabla 6 se expone una secuencia de posibles terapias una vez finalizada la inducción.

Tabla 6. Linfoma folicular (LF)

<b>Tratamientos sucesivos</b>	
Mantenimiento	Rituximab estándar 1 dosis bimensual durante 2 años Rituximab corto 1 dosis bimensual , 4 en total
Segunda línea	Lenalidomida/ Rituximab Lenalidomida/Obinutuzumab ESHAP-R y trasplante autólogo
Tercera línea	Ac. biespecíficos Mosunetuzumab, Odronextamab Anti-CD19 CAR-T Cells: Axicel. Tisacel



No existen datos comparativos de la inmunoterapia T frente a los procedimientos de trasplante tanto autólogo como alogénico. El papel del autólogo parece claro en el tratamiento de segunda línea del LF (42). Es posible el carácter curativo del trasplante alogénico en una población de pacientes con LF. La edad y las complicaciones clínicas del alotrasplante han frenado su uso que en la actualidad es minoritario (43). El papel definitivo tanto de los anticuerpos biespecíficos como de la terapia con anti-CD19 CAR-T Cells requiere del conocimiento de muchos de los estudios hoy en desarrollo. El concepto de “curación funcional” hoy en día puede aplicarse a cierta proporción de enfermos con LF. Quizá la “curación real” sea un objetivo próximo con los tratamientos innovativos.

#### 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. Kurtz KS, Kalmbach S, Ott M, et al. Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-classification of Haematolymphoid Neoplasms. Updated classification and New Biological Data. *Cancers*. 2023; 15:785-804.
2. Henopp T, Quintanilla-Martínez L, Fend F, et al. Prevalence of follicular lymphoma in situ in consecutively analysed reactive lymph nodes. *Histopathology*. 2011; 59:139-142.
3. Louissaint A, Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood*. 2012; 120:2395-2404.
4. Takata K, Okada H, Ohmiya N, et al. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci*. 2011; 102:1532-1536.
5. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24:1376-1382.
6. Horming SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Eng J Med*. 1984; 311:1471-1475.
7. Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011; 96:1327-1334.
8. Rowley JD. Chromosome studies in the non-Hodgkin's lymphomas: the role of the 14;18 translocation. *J Clin Oncol*. 1988; 6:919-925.
9. Rutherford SC, Herold M, Hiddemann W, et al. Impact of bone marrow biopsy on response assessment in immunochemotherapy-treated lymphoma patients in GALLIUM and GOYA. *Blood Adv*. 2020; 4:1589-1593.
10. Rutherford SC, Li V, Ghione P, et al. Bone marrow biopsies do not impact response assessment for follicular lymphoma patients treated on clinical trials. *Br J Haematol*. 2017; 179:242-245.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3059-3068.
12. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3048-3058.
13. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004; 104:1258-1265.
14. Kimby E, Lockmer S, Holte H, et al. The simplified follicular lymphoma PRIMA Prognostic index is useful in patients with first-line chemo-free Rituximab-based therapy. *Br J Haematol*. 2020; 191:738-747.
15. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3368-3375.
16. Cartron G, Bachy E, Tilly H, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study. *J Clin Oncol*. 2023; 41:3523-3533.
17. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, et al. Obinutuzumab versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study. *Hemisphere*. 2023; 30;7(7):e919.doi.
18. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018; 36:2395-2404.
19. Strati P, Jain P, Johnson RJ, et al. Long-term follow-up of lenalidomide and rituximab as initial treatment of follicular lymphoma. *Blood*. 2021; 137:1124-1129.
20. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood*. 2022; 139:2338-2346.
21. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, et al. Six-Year Results From RELEVANCE Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40:3239-3245.

22. Arranz R, García-Alfonso P, Sobrino P, et al. Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16:1538-1546.
23. Luminari S, Manni M, Galimberti S, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J Clin Oncol*. 2022; 40:729-739.
24. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:42-51.
25. Leonard JP, Trnety M, Offner F, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37:1188-1199.
26. Fowler NH, Nastoupil LJ, Chin C, et al. A Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Obinutuzumab in Relapsed Indolent Lymphoma. *Blood* 2019; 134 (Supplement\_1): 348.
27. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: An open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21:1433-1442.
28. Zinzani PL, Flinn LW, Yuen SLS, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2020; 136:2628-2637.
29. Barlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: A phase 2 consortium trial. *Blood*. 2018; 131:182-190.
30. Fowler NH, Nastoupil L, De Vos S, et al. The combination of ibrutinib and rituximab demonstrates activity in first-line follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2020; 189:650-660.
31. Otham T, Rosenberg AS, Timmerman J, et al. A Phase II Trial of the Combination of Obinutuzumab, Venetoclax, and Ibrutinib in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 11954-11955.
32. Richardson NC, Kasamon Y, Pazdur R, et al. The saga of PI3K inhibitors in haematological malignancies: survival is the ultimate safety endpoint. *Lancet Oncol*. 2022; 23:563-566.
33. Lopedote P, Shadman M. Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. *Cancer Manag Res*. 2023; 15:257-264.
34. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022; 23:1055-1065.
35. Barlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1467-1470.
36. Bosch F, Kuruvilla J, Vassilakopoulos TP, et al. Indirect Treatment Comparisons of Mosunetuzumab With Third-and Later-Line Treatments for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24:105-121.
37. Kim TM, Taszner M, Cho SG, et al. Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) Grade 1-3a: Results from a Prespecified Analysis of the Pivotal Phase II Study ELM-2. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2280-2282.
38. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet*. 2021; 398:1157-1169.
39. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23:91-103.
40. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*. 2024; 143:496-506.
41. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022; 28:325-332.
42. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23:1631-1640.
43. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018; 124:1733-1742.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Fernández-Rañada de la Gándara JM. Linfoma no hodgkin folicular (LF) heterogeneidad, manejo y perspectivas. An RANM. 2025;142(01): 41-50. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev04**

---

## REVISIÓN

# LA HISTORIA DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: UN CAMINO TORTUOSO MARCADO POR LOS FRACASOS

## THE HISTORY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS: A WINDING ROAD MARKED BY MULTIPLE FAILURES

Juan Tamargo Menéndez<sup>1</sup><sup>1.</sup> Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.**Palabras clave:**Arritmias;  
Fibrilación Auricular;  
Fármacos  
Antiarrítmicos;  
Proarritmia.**Keywords:**Arrhythmias;  
Atrial fibrillation;  
Antiarrhythmic drugs;  
Proarrhythmia.**Resumen**

Las arritmias son un grupo heterogéneo de alteraciones del ritmo cardiaco debidas a cambios en el lugar donde se generan los impulsos y/o en la secuencia de su propagación a través del corazón. Sin tratamiento, las arritmias deterioran la calidad de vida y producen cardiomiopatías, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, hospitalizaciones y la muerte del paciente. En España se calcula que un millón de personas presentan fibrilación auricular (FA) y las taquiarritmias ventriculares son responsables de más del 80% de las 30.000 muertes súbitas cardiacas anuales. Los fármacos antiarrítmicos (FAAs) se utilizan para aliviar los síntomas, reducir las complicaciones (accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, hospitalizaciones, mortalidad) y mejorar la calidad de vida del paciente, tanto por suprimir o reducir la frecuencia de la arritmia, como por prevenir su recurrencia. Sin embargo, los FAAs son moderadamente efectivos para controlar las arritmias cardiacas y, paradójicamente, pueden inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente, lo que dificulta su manejo en la clínica diaria. Este artículo resume brevemente las razones por las que sólo se han desarrollado 3 FAAs en los últimos 35 años para el tratamiento de la FA y ninguno para el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares, las causas de su pobre efectividad para suprimir las recidivas de la FA, los nuevos FAAs en desarrollo y las lagunas de conocimiento que impiden un desarrollo racional de FAAs más seguros y eficaces que los actualmente disponibles.

**Abstract**

Arrhythmias are a heterogeneous group of heart rhythm disorders caused by changes in the site where impulses are generated and/or in the sequence of their propagation through the heart. Without treatment, they impair the quality of life and can cause cardiomyopathy stroke, heart failure, hospitalizations and death. In Spain, it is estimated that one million people have atrial fibrillation (AF), and ventricular tachyarrhythmias are responsible for more than 80% of the 30,000 annual sudden cardiac deaths. Antiarrhythmic drugs (AADs) are used to alleviate symptoms, reduce complications and improve the patient's quality of life by suppressing or reducing the frequency of the arrhythmia and/or preventing its recurrence. However, AADs are moderately effective in controlling cardiac rhythm and, paradoxically, they may induce and/or perpetuate the patient's arrhythmias, so that their use represents a challenge in daily clinical practice. This article briefly summarizes the reasons why only 3 AADs have been developed in the last 35 years for the treatment of AF and none for the treatment of ventricular tachyarrhythmias, the causes of their poor effectiveness in suppressing AF recurrences, the new AADs in development, and the knowledge gaps that prevent the rational development of safer and more effective AADs than those currently available.

**Autor para la correspondencia**

Juan Tamargo Menéndez

Dpto. de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. U. Complutense

IiSGM · 28040 Madrid

Tlf.: +34 913 941 472 | E-Mail: jtamargo@med.ucm.es

## INTRODUCCIÓN

La capacidad del corazón para actuar como una bomba que envía sangre a los distintos tejidos del organismo depende de su capacidad para generar de forma rítmica impulsos eléctricos a nivel del nódulo seno-auricular que se propagan de forma secuencial y coordinada a ambas aurículas, atraviesan el nódulo aurículo-ventricular y, finalmente, excitan los ventrículos. Las arritmias cardíacas son un grupo heterogéneo de alteraciones del ritmo cardíaco asociadas a cambios en el lugar donde se generan los impulsos y/o en la secuencia de su propagación a través de los tejidos cardíacos. Pueden producir síntomas o ser asintomáticas [hasta el 30% de los episodios de fibrilación auricular lo son] y en ocasiones son paroxísticas, lo que dificulta su diagnóstico y conocer su prevalencia, y con frecuencia aparecen asociadas a alteraciones estructurales cardíacas. Sin tratamiento, las arritmias deterioran la calidad de vida y pueden producir cardiomiopatías, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo, hospitalizaciones y muerte (1,2). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente. En España su prevalencia es del 4.4% en la población de más de 40 años, pero aumenta hasta el 17.7% en los mayores de 80 años, por lo que se estima que hay un millón de personas con FA (3). Las taquiarritmias ventriculares son responsables de más del 80% de las

30.000 muertes súbitas cardíacas que ocurren anualmente en España (4). En total, **1 de cada 3 personas** podría desarrollar una arritmia en algún momento de su vida, razón por la que el 1 de marzo (01/03) se celebra en todo el mundo “el día del pulso” (*Pulse Day*), una iniciativa cuyo objetivo es **concienciar sobre las arritmias cardíacas** y la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz.

En este artículo centraré mi atención en la FA, por ser la arritmia a la que he dedicado más atención, su alta prevalencia y el aumento de morbimortalidad y el elevado coste económico que conlleva (0,9-2,6 % del gasto sanitario) (5).

### La gran paradoja: los fármacos antiarrítmicos pueden producir arritmias cardíacas

Los fármacos antiarrítmicos (FAAs) se utilizan para aliviar los síntomas, reducir las complicaciones (accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones, mortalidad) y mejorar la calidad de vida del paciente, tanto por suprimir o reducir la frecuencia de la arritmia, como por prevenir su recurrencia (6). Sin embargo, los FAAs son poco efectivos para controlar las arritmias cardíacas y, paradójicamente, pueden inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente (6-17) (**Tabla 1**) lo que dificulta su manejo en la clínica diaria (6).

Tabla 1. Evolución histórica de los fármacos antiarrítmicos

Década	Fármacos comercializados
1910-1950	Quinidina (1914), digitálicos (1948), lidocaína (1949)
1951-1960	Difenilhidantoína y procainamida (1951), ajmalina (1956)
1961-1970	Verapamil (1962), disopiramida (1962), propranolol (1964), antazolina (1964), bretilio (1965), amiodarona (1970)
1971-1980	Mexiletina* (1972), aprindina* (1973), tocainida* (1973), diltiazem (1974), sotalol (1974), atenolol (1975), disopiramida (1977), encainida* (1977), lorcainida* (1977), propafenona (1977), bretilio* (1978), metoprolol (1978)
1981-1990	Bepriidil (1987), bisoprolol (1982), carvedilol (1984), diltiazem (1982), cibenzolina (1984), flecainide (1984), esmolol (1987), adenosina (1989), moricizina (1990)
10 de agosto de 1989 se publican los resultados del estudio CAST	
1991-2000	Pilsicainda (1991, Japón), ibutilida* (1997 en US), dofetilida* (1999 en US)
2001-2010	Nifekalant (2002, en Japón), dronedarona (2009, US/EU), vernakalant (2010 en EU)

\* No aprobado en Europa o ya no comercializado. EU: Unión europea. US: Estados Unidos.

El primer FAA, la quinidina, se introdujo en por Walter Frey en 1918, quien la combinó con digital para el tratamiento de la FA. Sin embargo, ya en 1922 Robert Levy describió que en pacientes con FA la quinidina podría inducir episodios de taquicardia ventricular (7) y en 1931 Paul Dudley White afirmó que “*aunque la quinidina podía prevenir la fibrilación ventricular, a dosis altas podía inducir esta arritmia*” (8). La gran decepción vino con la publicación en 1991 del estudio CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), diseñado para probar la teoría eléctrica que proponía que en supervivientes de un infarto de miocardio (IM) con extrasístoles y disfunción ventricular, la supresión de los extrasístoles ventriculares que desencadenan la aparición de taquicardia/fibrilación ventricular reduciría la incidencia de muerte súbita cardiaca (MSC) (9). Sin embargo, flecainida y encainida, a pesar de que suprimían los extrasístoles ventriculares en un 83%, no reducían, sino que aumentaban 3.6 (1.7-8.5) veces la mortalidad arritmogénica frente al placebo.

Posteriormente se demostró que los FAA que prolongan el intervalo QTc del ECG (>470 msec) facilitan la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares denominadas *torsades de pointes* que pueden producir episodios de síncope o la MSC si la taquicardia degenera en fibrilación ventricular (10).

Los resultados del estudio CAST fueron devastadores para el desarrollo de nuevos FAAs ya que: a) estos resultados se extrapolaron a todos los FAAs, incluidos la amiodarona y los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (que reducen la MSC) y a cualquier arritmia, incluida la FA. 2) Se restringió el uso de FAAs en pacientes con cardiopatía estructural, prevención que aún persiste en la actualidad. 3) Las Agencias reguladoras (Food and Drug Administration, European Medicines Agency) exigieron que antes de su comercialización los FAAs deberían demostrar que no aumentaban la mortalidad, los accidentes cerebrovasculares o las hospitalizaciones y no deterioraban la calidad de vida, algo que no exigen a los dispositivos de ablación. 4) El estudio CAST coincidió en el tiempo con el desarrollo del desfibrilador automático implantable (1980) y de la ablación con catéter (1982) para el tratamiento de las arritmias cardíacas, lo que desplazó el interés de los electrofisiólogos clínicos hacia los tratamientos no-farmacológicos. El resultado final fue el estancamiento de la investigación básica/clínica en FAAs que aún persiste. Basta con comprobar que desde la publicación del estudio CAST se han comercializado tres FAAs en los Estados Unidos (dofetilida, dronedarona, ibutilida) y dos en Europa (dronedarona, vernakalant) para el tratamiento de la FA, pero ninguno para el tratamiento de las arritmias ventriculares (**Tabla 2**).

Sin embargo, los resultados del estudio CAST difícilmente pueden extrapolarse al momento

actual y no deberían seguir determinando el futuro de los FAAs. Basta con recordar que en este estudio los pacientes con un IM previo estaban “maltratados” de acuerdo a los criterios actuales pues sólo el 26% recibía  $\beta$ -bloqueantes (que reducen la MSC), el 64-70% aspirina, el 95% no había recibido revascularización coronaria y ninguno recibía tratamiento con los hipolipemiantes (estatinas, inhibidores de PCSK9) y anticoagulantes recomendados actualmente (9).

Prueba de ello son los hallazgos de los últimos 5 años. El estudio EAST AFNET-4 (*Early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial*) comparó en pacientes con FA paroxística/persistente de diagnóstico reciente (<1 año) y eventos cardiovasculares previos una estrategia de control temprano del **ritmo cardíaco** con FAAs y ablación (25% de los pacientes) frente al tratamiento estándar (control de frecuencia). El estudio fue suspendido prematuramente al comprobarse que el control del ritmo reducía el objetivo primario compuesto de mortalidad cardiovascular, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) o síndrome coronario agudo (HR 0.79; P=0.005), así como la mortalidad cardiovascular (28%) y el ictus (35%) (18). Esta reducción persistía en 689 pacientes tratados con flecainida o propafenona durante 1.153 días (177 con IC, 57% con ICfep; 41 con IM previo y revascularización coronaria; 26 con hipertrofia ventricular izquierda >15 mm) (19). Otros dos estudios confirmaron que en pacientes con FA el control temprano del ritmo (<1 año) reducía (15-19%) la mortalidad cardiovascular, ictus isquémico u hospitalización por isquemia o IC, respectivamente (20,21). Otro estudio que comparaba la seguridad de flecainida, amiodarona y sotalol en pacientes con FA y enfermedad coronaria crónica sin IC demostró que tras 3 años de tratamiento el grupo tratado con flecainida reducía significativamente la mortalidad, los eventos cardiovasculares mayores, hospitalizaciones por IC y la incidencia de taquicardia ventricular (22). Otros dos estudios han confirmado que flecainida o propafenona no aumentan la mortalidad o el riesgo de proarritmia ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica crónica no obstructiva (23) y que amiodarona y dl-sotalol no aumentaban la mortalidad en pacientes con FA y enfermedad coronaria (24).

Todos estos resultados confirman que, en pacientes seleccionados, el control del ritmo no sólo mejora los síntomas y la calidad de vida, sino que puede reducir los accidentes cerebrovasculares y la mortalidad cardiovascular. Es pues necesario realizar estudios prospectivos con FAAs en pacientes con FA y cardiopatía leve-moderada para conocer su eficacia y seguridad en el momento actual. El problema es quien va a financiar estos estudios teniendo presente que todos los FAAs son genéricos muy baratos (el precio mensual del tratamiento con flecainida, propafenona y amiodarona en España es de 7.98, 4.0 y 5.8€).

Tabla 2. Efectos proarrítmicos de los fármacos antiarrítmicos	
Robert Levy, 1922 (7)	La administración de quinidina en pacientes con FA podría inducir episodios de taquicardia ventricular
Selzer and Wray, 1964 (10)	Quinidina produce cuadros de síncope asociados a episodios de FV paroxística
Coplen et al., 1990 (11)	Meta-análisis de 6 estudios: quinidina aumentaba la mortalidad (OR 2.98; P<0.05)
FAAs del grupo IC (6,9)	Flecainida, encainida y moricizina suprimían los EVs, pero aumentaban la mortalidad en pacientes con IM previo
	TV monomórfica sostenida
	Aumentan el umbral de defibrilación
Teo et al., 1993 (12)	Meta-análisis de 138 estudios: los FAAs del grupo I (quinidina, procainamida) aumentan la mortalidad en pacientes con un IM previo
Waldo et al., 1996 (13)	D-sotalol aumenta la mortalidad en pacientes con IM y disfunción ventricular (SWORD trial)
Southworth et al., 1999 (14)	Sotalol y quinidina aumentan la mortalidad vs. placebo en pacientes con FA
Yap et al., 2009 (15)	Pueden inducir en el ECG un patrón tipo 1 del síndrome de Brugada
Cochrane database (16)	Meta-análisis de 59 estudios: los FAAs del grupo IA aumentan el riesgo de proarritmia y la mortalidad (OR 2.39; P=0.04)
FAAs de los grupos IA y IC (6)	Pueden convertir la fibrilación auricular en flúter con conducción 1:1 y frecuencia ventricular rápida
FAAs de los grupos IA, IC y III (6)	Prolongan el intervalo QTc >470 msec y pueden producir taquicardias polimórficas ventriculares (torsades de pointes), FV y MSC
$\beta$ -bloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamil (6)	Aceleran la conducción a través una vía accesoria AV
Todos los FAAs (6)	Pueden producir disfunción sinusal, bradicardia y bloqueo AV
Digoxina (17)	Puede producir cualquier tipo de arritmia cardiaca

Grupo IA: ajmalina, disopiramida, quinidina, procainamida. Grupo IC: flecainida, propafenona. Grupo II:  $\beta$ -bloqueantes (atenolol, carvedilol, esmolol, landiolol, metoprolol, propranolol). Grupo III: amiodarona, dronedarona, sotalol. Grupo IV: diltiazem, verapamil. Otros: digoxina, ivabradina, ranolazina, vernakalant.  
Abreviaturas. AV aurículo-ventricular. FA: fibrilación auricular. FAAs: fármacos antiarrítmicos. FV: fibrilación ventricular. IM: infarto de miocardio. MSC: muerte súbita cardiaca. TV: taquicardia ventricular.

## Los fármacos antiarrítmicos presentan una modesta eficacia

Los FAAs presentan una eficacia limitada en pacientes con FA y la arritmia reaparece en el 42%, 45% y 48% de los pacientes tratados con amiodarona, flecainida o propanolol, respectivamente, y hasta en un 65% de los tratados con dronedarona o sotalol (16). Estos pobres resultados tienen una explicación lógica, si pensamos que la estimulación rápida y repetitiva modifica las propiedades eléctricas, estructurales, neurohormonales y contráctiles del corazón (1,5,6,25-28). Estos cambios, denominados «miocardiopatía o remodelado auricular», siguen un curso temporal progresivo. A corto plazo (horas/días), se alteran la expresión y actividad de los canales iónicos y receptores en la membrana de los cardiomiocitos y las proteínas que regulan la cinética celular del  $Ca^{2+}$ . Ello se traduce en: a) un acortamiento no-uniforme la duración del potencial de acción y los periodos refractarios auriculares y el desarrollo de áreas de bajo voltaje en la aurícula, que facilitan que la FA evolucione de episodios autolimitados (FA paroxística) a otros persistentes; y b) una contracción asincrónica e irregular que aumenta el tamaño y deteriora las funciones de conducto y reservorio de las aurículas, lo que facilita la formación de trombos intra-auriculares responsables de futuras complicaciones tromboembólicas. La estimulación simpática y/o vagal y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, solos o en combinación también contribuyen a este remodelado electrofisiológico. A largo plazo (semanas/meses) se producen cambios estructurales (dilatación, hipertrofia, fibrosis, infiltración grasa, inflamación), que pueden exacerbar los producidos por las comorbilidades del paciente (hipertensión, obesidad, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, valvulopatías, etc.). Estos cambios representan el sustrato arritmogénico que inicia y facilita la progresión y recurrencia de la arritmia. Se supone que las etapas tempranas de esta miocardiopatía auricular pueden ser en gran medida reversibles, pero si ésta progresa los episodios de FA se volverán más permanentes y no reversibles.

Por otro lado, los FAAs fueron desarrollados de forma empírica, no científica, antes de conocer los mecanismos implicados en la génesis y/o mantenimiento de la FA y su mecanismo de acción implicaba el bloqueo de uno o más canales iónicos cardiacos (controlar el remodelado eléctrico) pero, en general, no son efectivos (con la excepción de amiodarona y dronedarona) para modificar el remodelado estructural que genera y mantiene la arritmia. Esto explica por qué la efectividad de los FAAs para revertir la FA a ritmo sinusal es máxima cuando se administran en las primeras 48 de la aparición del episodio de FA, pero su eficacia disminuye marcadamente cuando la FA persiste más de 7 días y no serán efectivos si remodelado estructural ha evolucionado hasta el punto que ya es irreversible. Por otro lado, con frecuencia, las

comorbilidades asociadas a la FA disminuyen la expresión/actividad de los canales iónicos que los FAAs bloquean o las corrientes que el FAA bloquea no determinan el acortamiento del periodo refractario auricular, por lo que serán ineficaces. Finalmente, aunque la FA puede ser primaria (ligada factores genéticos, sexo, edad), la mayoría de las veces aparece en pacientes con múltiples factores desencadenantes, factores de riesgo cardiovascular y/o comorbilidades, cardiovasculares o no (**Figura 1**) (1).

Todo ello se traduce en una gran heterogeneidad de los pacientes existiendo marcadas diferencias en los mecanismos fisiopatológicos que determinan el sustrato arritmogénico que promueve la progresión de la FA. Por tanto, no debería sorprendernos la pobre efectividad de los FAAs para prevenir las recurrencias de la FA en pacientes con cardiopatías asociadas y lógicamente, la estrategia de “un fármaco para todos” está condenada al fracaso”. Un reciente estudio demostró que los pacientes con FA o flúter auricular (FLA) tratados con dronedarona, con respecto a los tratados con placebo, presentaban una significativamente menor incidencia acumulada de FA/FLA, un mayor tiempo en ritmo sinusal y una menor carga de FA/FLA durante 21 meses de seguimiento, sugiriendo que podría retrasar la progresión hacia una FA/FLA permanente (29).

Mención aparte merece que, en ocasiones, los objetivos de los ensayos clínicos eran irreales (p.ej., reducir la MSC) o ponían en peligro el desarrollo del propio FAA. Este fue el caso de muchos estudios en los que el objetivo primario era el tiempo hasta el primer episodio de FA tras iniciar el tratamiento. Diversos fármacos fueron abandonados al observar que no modificaban el tiempo hasta el primer evento arritmogénico, aunque con alguno de ellos se pudo demostrar, utilizando dispositivos implantables, que sí eran superiores al placebo para reducir “la carga de la FA” (tiempo que el paciente permanece en FA).

Sin embargo, en pacientes sintomáticos las recidivas de FA no deben considerarse un fracaso del FAA, sino que podrían representar un éxito si las recidivas son más breves, menos frecuentes y mejor toleradas. Por último debemos recordar que ni los FAAs ni la ablación con catéter suprimen las recurrencias de la FA, por lo que ambas estrategias deben ser combinadas (*terapia híbrida*) en muchos para conseguir vencer al enemigo común, que no es otro que la FA.

### “Terapéutica aguas arriba (*Upstream therapy*)”

Las recientes guías terapéuticas hacen especial énfasis en que el control de los factores de riesgo y de las comorbilidades representan un primer paso en el manejo de la FA, pues tienen la capacidad de detener o retrasar el desarrollo del sustrato arritmogénico que desencadena/

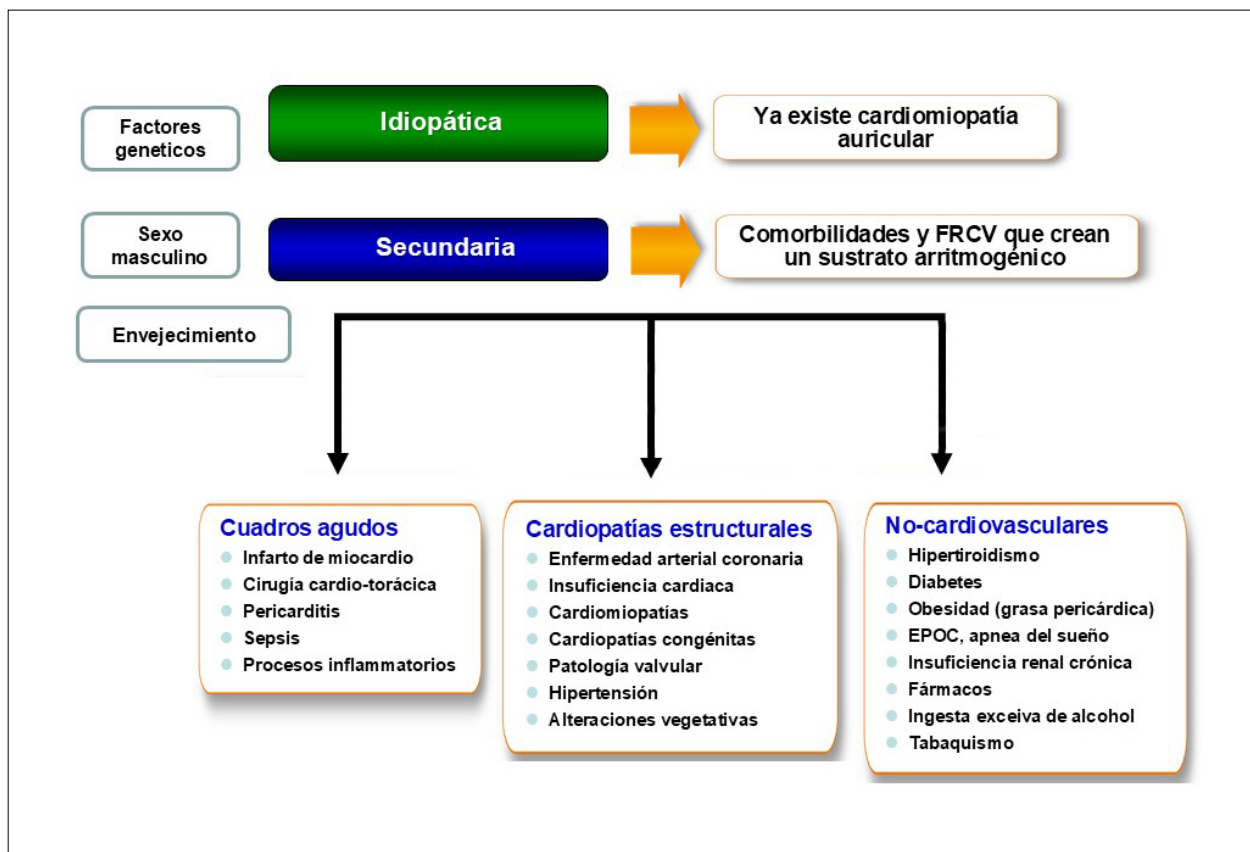


Figura 1. La fibrilación auricular es un fenotipo común a múltiples comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular que crean una cardiomiopatía (remodelado) auricular muy distintos, por que la estrategia de administrar un mismo fármaco antiarrítmico a todos los pacientes está condenada al fracaso.

mantiene la FA (1). Este enfoque terapéutico es lo que se denomina “terapéutica aguas arriba”. Desde esta perspectiva, se recomienda la administración de inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) y/o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII) en pacientes con hipertensión, hipertrofia cardíaca y/o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER); antagonistas del receptor de mineralocorticoides en pacientes con ICFER; metformina e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en diabéticos e SGLT2 en pacientes con IC independientemente de la fracción de eyección (1,6). No obstante, son necesarios ensayos clínicos prospectivos que identifiquen los subgrupos de pacientes que más podrían beneficiarse de esta estrategia.

### Nuevos fármacos antiarrítmicos

En un intento de desarrollar FFAs más eficaces y seguros en el tratamiento de la FA se han diseñado diversas estrategias (6,30-32): 1) Fármacos con selectividad por canales iónicos cuya expresión/función es auricular, no ventricular, lo que a priori reduciría el riesgo de proarritmia ventricular. El interés se centró en los canales que generan componente ultrarrápido de la corriente

rectificadora tardía ( $I_{Kur}$ ) y los activados por acetilcolina (que generan la corriente  $I_{KACh}$ ). Sin embargo, los resultados de esta estrategia dejan mucho que desear, ya que la  $I_{Kur}$  disminuye en pacientes con FA crónica (33,34) y el bloqueo de la  $I_{KACh}$  produce importantes reacciones adversas, particularmente en ancianos, que es la población con mayor incidencia de FA (6). 2) El concepto de “la pastilla en el bolsillo” permite que los pacientes con FA y mínima cardiopatía estructural se autoadministren un FAA (flecainida, propafenona, ranolazina) tan pronto como experimenten un episodio de FA para conseguir su rápida cardioversión a ritmo sinusal; ello evitaría los riesgos del uso continuo de FAAs y reduciría las cardioversiones intrahospitalarias (35). 3) Modificar la vía de administración. La flecainida inhalada permite revertir la FA a ritmo sinusal en el 46% de los pacientes (tiempo medio de conversión 14,6 minutos) (36) y la administración en aerosol nasal de etripamil, un bloqueante de los canales del calcio tipo-L de acción rápida, revierte el 69,9% de los episodios de taquicardia supraventricular paroxística al cabo de 60 minutos, (tiempo medio de conversión 17 minutos) (37). 4) El reposicionamiento de fármacos ya existentes con propiedades antimuscarínicas, antiinflamatorias e inmunosupresoras. Otras alternativas se resumen en la **Tabla 3**.



Tabla 3. Nuevos fármacos antiarrítmicos en desarrollo	
Mecanismo de acción	Fármacos
<b>Bloqueantes de canales iónicos</b>	
De canales hKv1.5	F373280, BMS-919373
De canales de K <sup>+</sup> activados por acetilcolina (Kir3.1/Kir3.4)	AZD2927 and AZD7071, NTC-801/BMS91439
De canales de K <sup>+</sup> activados por Ca <sup>2+</sup> de baja conductancia (SK1-3, KCNN1-3)	AP14145, AP30663, AP31969, NS8593, UCL1684
De canales TASK 1 (K2P3.1)	A293, Doxapram
De canales TRP (Receptores de Potencial Transitorio)	TRPM4: meclofenamato TRPM7: LBQ657
De múltiples canales	Sulcardina: inhibe canales de Na <sup>+</sup> , de Ca <sup>2+</sup> tipo-L y Kv11.1 (hERG) OPC-108459: inhibe canales Kv1.5 y GIRK1/4
<b>Otros mecanismos</b>	
Análogos del ácido 17,18-epoxieicosatetraenoico	OMT-28 (FA)
Derivados del ácido docosahexaenoico	F373280
Fármacos anti-bradicardia	CARDIX-101
Inhibidores de la Sgk1	LQT-1213 (Islasertib)
Modulación del Ca <sup>2+</sup> intracelular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibición de canales RyR2: ARM120/S48168, carvedilol, ent-verticilina, flecainida, propafenona, ranolazina, S107</li> <li>Inhibición de CaMKII: KN-93, hesperadina, péptido inhibitorio relacionado con autocamtida-2, M201, CRD-4730 (CPVT), RA608, Rimacalib/SMP-353 114, Ruxolitinib</li> </ul>
Productos naturales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wenxin keli, DH001, Tongmai Yangxin</li> </ul>
<b>Fármacos biológicos, edición génica</b>	
Fármacos biológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos anti-KCNQ1 (gen que codifica el canal Kv7.1): LQTS2 y LQTS3, CMD</li> <li>siRNA-anti-TASK-1 (FA)</li> <li>OAS contra el exón 8A de CACNA1C (gen que codifica la subunidad del canal de Ca<sup>2+</sup> Ca<sub>v</sub>1.2): síndrome de Timothy</li> <li>siRyR2-U10: CPVT</li> </ul>
Terapia génica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adenovirus (AVV9) que codifican junctofilina-2, proteína sBIN1 (<i>Bridging integrator 1</i>) o SERCA2a</li> </ul>
Edición génica (CRISPR/Cas9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>RyR2 (gen que codifica el canal de rianodina): CPVT</li> <li>PLN (gen que codifica fosfolamban) miocardiopatía arritmogénica asociada a mutaciones en fosfolamban</li> <li>SCN5A (gen que codifica el canal de Na<sup>+</sup>): LQTS3</li> <li>DMD (gen que codifica la distrofina): FA en pacientes con cardiomiopatía asociada a la distrofia muscular de Duchenne</li> </ul>
<b>Reformulaciones y reposicionamiento de “viejos fármacos”</b>	
Reformulaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amiodarona: parches aplicados al epicardio durante la cirugía cardíaca</li> <li>Bisoprolol por vía transdérmica</li> <li>Etripamil (bloqueante de canales de Ca<sup>2+</sup> tipo-L) por vía intranasal</li> <li>Flecainida por vía inhalatoria</li> </ul>
Reposicionamientos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bucindolol (β-bloqueante): pacientes con ICFer con el genotipo ADRB1 Arg389Arg</li> <li>Canakinumab (inmunomodulador): anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta del isotipo IgG1/κ</li> <li>Metformina: activador de la AMPK</li> <li>Ranolazina (antianginoso)</li> <li>Inhibidores de SGLT2I: antidiabéticos</li> <li>Ribósido de nicotinamida: mejora el metabolismo cardíaco</li> <li>Sacubitril/valsartan, vericiguat: pacientes con ICFer</li> <li>Toxina botulínica A (AGN-151607): inyección en la grasa epicárdica durante la cirugía cardíaca</li> </ul>

Abreviaturas. ADRB1: gen que codifica el receptor β1-adrenérgico. AMPK: Proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMP). CaMKII: proteína quinasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>/calmodulina II. CPVT: taquicardia ventricular (TV) polimórfica catecolaminérgica. FA: fibrilación auricular. ICFer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. LQTS: síndrome de QT largo. OAS: oligonucleótido antisentido. SgK1: serina/treonina-proteína quinasa 1. SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. PRKAG2: gen que codifica la subunidad gamma-2 de la proteína quinasa activada por 5'-AMP. RyR2: canal de rianodina. SERCA2a: ATPasa de Ca<sup>2+</sup> del retículo sarco/endoplásmico. siRNA: ARN pequeño de interferencia o de silenciamiento.

### Lagunas de conocimiento que debemos rellenar

1. Es necesario conocer en profundidad los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis/progresión y definir, identificar y cuantificar con mayor precisión la miocardiopatía auricular. Las nuevas tecnologías de imagen (resonancia magnética con realce tardío de gadolinio que permite cuantificar la fibrosis auricular, mapeo 3-D, tomografía computarizada), los biomarcadores (péptidos natriuréticos para cuantificar la dilatación auricular; factor de crecimiento de fibroblastos: fibrosis; proteína morfogénica ósea 10: remodelado auricular; proteína transportadora de ácidos grasos 3: cambios del metabolismo auricular; proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucina 6: inflamación; factor VIII, factor de von Willebrand, fibrinopéptido A: estado pretrombótico, hipercoagulabilidad), la biopsia y parámetros electrofisiológicos específicos del paciente son de gran ayuda para definir el sustrato arritmogénico (1,38).
2. La investigación y desarrollo (I+D) de nuevos FAAs revela un panorama desolador y con muy pocos fármacos se realiza un ensayo de fase 2 y ninguno llega a fase 3.
3. El desarrollo de nuevos FAAs debe ir dirigido no sólo al bloqueo de canales iónicos, sino a modificar la miocardiopatía auricular que induce y mantiene la arritmia. Los avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en dicha cardiomiopatía y su variabilidad en función de las comorbilidades asociadas son la base para identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan controlar la FA (5,6,30,31).
4. Necesitamos conocer cuales son las combinaciones de FAAs más idóneas en pacientes que no responden a la monoterapia y los posibles beneficios de la asociación de los FAAs fármacos que modifican los factores de riesgo y el sustrato arritmogénico.
5. Las Agencias Reguladoras deben revisar y actualizar los objetivos a analizar en los ensayos clínicos para la aprobación de nuevos FAAs. Descartado un aumento de la mortalidad, es evidente que, desde el punto de vista clínico, el que un FAA consiga que las recurrencias de la arritmia sean más breves, mejor toleradas y menos frecuentes, representa un éxito terapéutico. La disponibilidad de nuevas tecnologías (dispositivos portátiles o implantables, parches) de registro del ECG a largo plazo nos permite evaluar el efecto de un FAA sobre la carga de FA, sean los episodios sintomáticos o asintomáticos. La aceptación por parte de las Administraciones de la reducción de la carga de FA, unida a una mejoría de la calidad de vida, en ausencia de reacciones adversas graves, como criterios aceptables para la aprobación de nuevos FAAs representaría un importante estímulo

para el desarrollo de nuevos FAAs. También se debe definir cómo evaluar la miocardiopatía auricular en los ensayos clínicos. Además, dado que la efectividad de un FAA puede depender del sustrato arritmogénico, los futuros ensayos clínicos podrían reclutar pacientes estratificados según el mecanismo electrofisiopatológico/sustrato arritmogénico dominante de la FA y el mecanismo de acción del FAA. Ello permitiría reducir el número de pacientes del estudio y aumentar el porcentaje de éxitos; esta alternativa merece ser discutida con los reguladores.

6. Muchos episodios de FA son asintomáticos durante largos periodos de tiempo y cuando se hacen sintomáticas el sustrato arritmogénico suele estar ya muy desarrollado. Los avances en técnicas de imagen, genética, biomarcadores y dispositivos portátiles deben permitir diagnosticar y tratar la FA en una fase temprana del desarrollo de la cardiomiopatía auricular lo que podría redundar en una mejor respuesta a los FAAs.
7. La inteligencia artificial tiene la capacidad de desentrañar la compleja fisiopatología de la miocardiopatía auricular, realizar un diagnóstico precoz de FA y predecir las recurrencias basándose en señales de ECG y pletismografía de pulso (1). Sin embargo, es necesario validar la precisión de las tecnologías disponibles para la detección de la FA.
8. A pesar del creciente uso de la ablación con catéter, los FAAs siguen utilizándose en la mayoría de los pacientes con FA (39). Si pensamos que en 2023 se realizaron en España 9.942 ablaciones de FA (40) y que existe casi un millón de pacientes con FA, es evidente que el 99% de los pacientes son candidatos al tratamiento con FAAs.
9. Es necesario disponer de más datos sobre la terapia híbrida (FAAs + ablación) y el manejo de los pacientes en los que la ablación ha fracasado.
10. Los prescriptores (incluidos cardiólogos) no siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo de los FAAs en los pacientes con FA (41), por lo que necesario realizar programas de formación para corregir este problema.

En resumen, la FA es una arritmia compleja que aparece en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades que conducen a una miocardiopatía que facilita la persistencia de la arritmia. Por tanto, el tratamiento de la FA requiere un enfoque holístico más orientado al paciente que integre la prevención de los factores de riesgo, el tratamiento de las comorbilidades y el riesgo de eventos tromboembólicos (este importante tema se ha excluido en este manuscrito) y, por supuesto, el control de la arritmia seleccionando el FAA más seguro y eficaz (1).

## 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. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-3414.
2. Cheng S, He J, Han Y, Han S, Li P, Liao H, Guo J. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *Europace* 2024;26:euae195.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al.; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:259-269.
4. Instituto Nacional de Estadística. [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=resultado&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultado&idp=1254735573175)
5. Schuijt E, Scherr D, Plank G, Schotten U, Heijman J. Evolution in electrophysiology 100 years after Einthoven: translational and computational innovations in rhythm control of atrial fibrillation. *Europace* 2025;27:euae304.
6. Martínez-Rubio A, Tamargo J, Dan G-A. Antiarrhythmic drugs. 2nd Edition. Springer, 2024:1-530.
7. Levy R. Clinical studies of quinidin. II. Alterations in the cardiac mechanism after administration of quinidin to patients with auricular fibrillation with consideration of certain toxic effects of the drug. *Arch Intern Med* 1922;30:451-477.
8. White PD. Heart Disease. The Macmillan Company; New York, New York: 1931.
9. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
10. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
11. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
12. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-1595.
13. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
14. Southworth MR, Zarembski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:1629-1632.
15. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 2009;11:989-994.
16. Lafuente-Lafuente C, Valembos L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005049.
17. Tamargo J, Delpón E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:453-467.
18. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
19. Rillig A, Eckardt L, Borof K, et al. Safety and efficacy of long-term sodium channel blocker therapy for early rhythm control: the EAST-AFNET 4 trial. *Europace* 2024;26:euae121.
20. Dickow J, Kirchhof P, Van Houten HK, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 Trial: assessing outcomes of early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11: e024214.
21. Kim D, Yang PS, Joung B. Optimal Rhythm Control Strategy in Patients With Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2022;52(7):496-512.
22. Burnham TS, May HT, Bair TL, et al. Long-term outcomes in patients treated with flecainide for atrial fibrillation with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2022;243:127-139.
23. Kiani S, Sayegh MN, Ibrahim R, et al. The feasibility and safety of flecainide use among patients with varying degrees of coronary disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9:1172-1180.
24. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
25. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230-246.
26. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
27. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res* 2016;109:467-479.

28. Goette A, Corradi D, Dobrev D, et al. Atrial cardiomyopathy revisited-evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2024;26:euae204.
29. Blomström-Lundqvist C, Naccarelli GV, McKindley DS, Bigot G, Wieloch M, Hohnloser SH. Effect of dronedarone vs. placebo on atrial fibrillation progression: a post hoc analysis from ATHENA trial. *Europace* 2023;25:845-854.
30. Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *Europace* 2021;23(Suppl 2):ii14-ii22.
31. Saljic A, Heijman J, Dobrev D. Recent Advances in Antiarrhythmic Drug Therapy. *Drugs* 2023;83(13):1147-1160.
32. Mondéjar-Parreño G, Sánchez-Pérez P, Cruz FM, Jalife J. Promising tools for future drug discovery and development in antiarrhythmic therapy. *Pharmacol Rev* 2025;77:10001.
33. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Delpón E. IKur/Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:399-416.
34. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2346-2354.
35. Reiffel JA, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, et al. Real-world utilization of the pill-in-the-pocket method for terminating episodes of atrial fibrillation: data from the multinational Antiarrhythmic Interventions for Managing Atrial Fibrillation (AIM-AF) survey. *Europace* 2023;25:euad162.
36. Ruskin JN, Camm AJ, Dufton C, et al. Orally inhaled flecainide for conversion of atrial fibrillation to Sinus rhythm: INSTANT phase 2 trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;10:1021-1033.
37. Ip JE, Coutu B, Noseworthy PA, et al. Etipamil Nasal Spray for Recurrent Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Conversion. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2032-2034.
38. Roy A, Varela M, Chubb H, et al. Identifying locations of re-entrant drivers from patient-specific distribution of fibrosis in the left atrium. *PLoS Comput Biol* 2020;16:e1008086.
39. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in antiarrhythmic drug use among patients in the United States between 2004 and 2016. *Circulation* 2020;141:937-939.
40. Bazan V, Arana E, Rubio-Campal JM, et al. Spanish catheter ablation registry. 23rd official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2023). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2024;77:1026-1036.
41. Camm AJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, et al. AIM-AF: A Physician Survey in the United States and Europe. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023838.

---

Si desea citar nuestro artículo:

Tamargo Menéndez J. La historia de los fármacos antiarrítmicos: un camino tortuoso marcado por los fracasos. *An RANM*. 2025;142(01): 51-60. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev05

---

## REVISIÓN

# ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LOS ABSCESOS HEPÁTICOS PIÓGENOS EN LA POBLACIÓN GENERAL Y EN TRASPLANTE HEPÁTICO

## ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT OF PYOGENIC LIVER ABSCESSSES IN THE GENERAL POPULATION AND IN LIVER TRANSPLANTATION

Carlos Jiménez Romero<sup>1,2</sup>, Enrique Moreno González<sup>2,3</sup>, Isabel Lechuga Alonso<sup>4</sup>, Iago Justo Alonso<sup>5</sup>

1. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

2. Catedrático Emérito de Cirugía.

3. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Cirugía General.

4. Adjunto de Cirugía del Hospital Quirón de Madrid.

5. Adjunto de Cirugía y Profesor Asociado de Cirugía de la UCM.

**Palabras clave:**

Absceso hepático piógeno (AHP);  
Trasplante hepático (TH);  
Drenaje percutáneo (DP);  
Infecciones abdominales;  
Tratamiento quirúrgico;  
Antibióterapia.

**Keywords:**

Pyogenic liver abscess (PLA);  
Liver transplantation (LT);  
Percutaneous drainage (PD);  
Abdominal infections;  
Surgical treatment;  
Antibiotherapy.

**Abreviaturas:**

Absceso hepático piógeno (AHP);  
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE);  
Diabetes mellitus (DM);  
Drenaje percutáneo (DP);  
Proteína C reactiva (PCR);  
Quimioembolización transarterial (QETA);  
Trombosis de la arteria hepática (TAH);  
Trasplante hepático (TH).

**Resumen**

El absceso hepático piógeno (AHP) es una infección grave, asociada a una alta morbimortalidad tanto en la población general como en la trasplantada de hígado. La incidencia en Europa entre la población general se halla entre 1,1-2,3 casos/100.000 habitantes llegando hasta 15,4-17,6 casos/100.000 habitantes en Taiwan. La incidencia en el trasplante hepático es entre 0,9-2,9%. Las principales causas de AHP en la población general son: obstrucción biliar por patología benigna y tumoral hepato-bilio-pancreática que genera colangitis, tumores colorrectales (infección a través de la porta), radiofrecuencia, traumatismos hepáticos e infecciones a distancia (endocarditis, oftalmítis, urinarias, etc.) que llegan hasta la arteria hepática. En TH, las causas más frecuentes son: trombosis de la arteria hepática, estenosis u obstrucción de anastomosis biliar, isquemia del injerto hepático, utilización de injertos parciales, inmunosupresión y diabetes. Los AHP se localizan preferentemente en lóbulo hepático derecho, siendo las bacterias más frecuentes la *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Después del diagnóstico por pruebas de imagen y cultivos punción del absceso se administra antibióterapia específica. La primera opción terapéutica en AHP uniloculados <3 cm es la punción-aspiración con aguja fina. Si el AHP es >3 cm, la indicación es el DP mantenido durante unos 12 días hasta que el débito es <10 ml/d. La cirugía se indica en pacientes con fracaso del DP (AHP multiloculados o múltiples) con patología biliar o tumoral subyacente y sintomatología aguda (periodo <10 días). No se observaron diferencias significativas entre TH y no-TH respecto a mortalidad hospitalaria, recurrencia del AHP y supervivencia a 1 año. En pacientes con TH, el retrasplante se indica por trombosis de la arteria hepática, recurrencia del AHP o sepsis. La supervivencia a 5-años es similar en pacientes con TH (50,4%) y en la población general (51%), siendo las complicaciones cardiovasculares, sepsis y tumores subyacentes las causas de mortalidad.

**Abstract**

Pyogenic liver abscess (PLA) is a serious infection associated with a high morbimortality in both the general population and liver transplant recipients. The incidence of PLA in Europe among the general population is between 1.1-2.3 cases per 100,000 population per year reaching up to 15.4-17.6% cases per 100,000 population in Taiwan. The incidence in liver transplantation (LT) is between 0.9-2.9%. The commonest causes of PLA in general population are biliary obstruction due to benign and hepato-bilio-pancreatic tumors that generate cholangitis, colorectal tumors (transmission of infection through portal veins), radiofrequency, liver trauma and distant infections (endocarditis, ophthalmitis, urinary, etc.) that reach the hepatic artery. In LT, the most common causes of PLA are hepatic artery thrombosis, biliary anastomosis stenosis or obstruction, liver graft ischemia, use of partial grafts, immunosuppression and diabetes. PLA are preferentially located in right hepatic lobe, the most frequent bacteria being *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. After diagnosis by imaging tests and abscess puncture cultures, specific antibiotherapy is administered.

**Autor para la correspondencia**

Carlos Jiménez Romero

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

The first therapeutic option in uniloculated PLA <3 cm is fine needle puncture-aspiration. If the PLA is >3 cm, the indication is percutaneous drainage (PD) maintained for about 12 days until the debit is <10 ml/day. Surgery is indicated in patients with PD failure (multiloculated or multiple PLA) with underlying biliary or tumor pathology and acute symptomatology (period <10 days). No significant differences were observed between LT and non-LT population with respect to in-hospital mortality, PLA recurrence and 1-year survival. In LT patients, retransplantation is indicated due to hepatic artery thrombosis, recurrence of PLA or septic complications. In our experience, survival at 5-years is similar in LT (50.4%) and general population patients (51%), with cardiovascular complications, sepsis and underlying tumors being the causes of mortality.

## INTRODUCCIÓN

Hipócrates, en el año 400 a.c., hace referencia, por primera vez, a los abscesos hepáticos piógenos (AHP) (1). A finales del siglo XIX, la apendicitis se consideraba como la causa más frecuente, y Ochsner et al, en 1938, describen la etiología, el tratamiento y la mortalidad del AHP, reseñando que el 45% de los AHP se debían a infecciones intraabdominales con pyleflebitis, predominantemente en varones jóvenes y con una alta tasa de morbimortalidad (77%) (2).

Con la llegada de los antibióticos, el envejecimiento poblacional y los avances de la radiología, se evidenció un cambio en la etiología de los AHP, de manera que las enfermedades biliares se describieron como la causa de los AHP en el 50-60% de los casos (3), seguidas de los procedimientos quirúrgicos tumorales colorrectales (4) y hepato-bilio-pancreáticos (5), hepaticoyeyunostomía y trasplante hepático (TH) (6-8), ablación por radiofrecuencia o quimioembolización transarterial (QETA) del hepatocarcinoma (9,10) y traumatismo hepático (11).

En EE.UU. la etiología biliar (33% de los casos) se confirma como la causa más frecuente, seguida de la vascular (29%), portal (24%), criptogénica (16%) y yatrogénica (12,5%) (12,13).

Hasta hace 30 años, la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) era el agente causal predominante en los AHP, siendo en la actualidad la *Klebsiella pneumoniae* la más frecuente.

Actualmente, la antibioterapia y el drenaje percutáneo (DP) del AHP es el tratamiento de elección, reservando la cirugía (abierto o laparoscópica) para los casos en los que fracasa el DP (9,14,15,16) o en pacientes con patología concomitante (9,14,17,18).

En el presente trabajo revisaremos la etiopatogenia y los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos del AHP en la población con TH y no trasplantada. Asimismo, analizaremos los factores de riesgo que indican la necesidad de realizar un tratamiento quirúrgico.

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los AHP se definen como infecciones potencialmente mortales, consistentes en colecciones intrahepáticas, solitarias o múltiples, debidas a invasión de microorganismos e infecciones adyacentes, con diseminación hematogena a través de la oclusión de la arteria hepática o infección portal (Fig. 1).

Los AHP pueden ser uniloculados, cuando las lesiones no presentan realce de los tabiques internos en el TAC con contraste y multiloculados cuando existe realce de los tabiques internos.

En los países desarrollados, más del 90% de los abscesos son piógenos (85% bacterianos y 10% fúngicos). El resto son amebianos que no se consideran piógenos. La incidencia de los AHP ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas, oscilando desde 3,6 hasta 3,9 casos por 100.000 habitantes y año en EE.UU. (19) y desde 15,4 hasta 17,6 por 100.000 habitantes y año en Taiwan, donde los AHP son endémicos (20).

Desde hace 6 años, el aumento en China ha sido cuatro veces más (21). En Europa la incidencia está entre 1,1-2,3 por 100.000 habitantes. La edad media de los pacientes se sitúa entre 52-62 años (20,21,22,23), correspondiendo a 68 años nuestra mediana de edad (24). El AHP se presenta principalmente en hombres (3,3 frente a 1,3 en mujeres) de mediana edad (61±15 años) con predominio de abscesos únicos y en el lóbulo hepático derecho (25,26). La tasa de mortalidad en países asiáticos se sitúa entre el 2-31% (23).

El aumento de los AHP en países asiáticos y en EE.UU. se atribuye al envejecimiento de la población, aumento de la prevalencia de las enfermedades hepatobiliares, la instrumentación en la vía biliar como colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE), radiofrecuencia, QETA y prótesis biliares, diabetes mellitus (DM), mejor calidad de las pruebas de imagen y el TH.

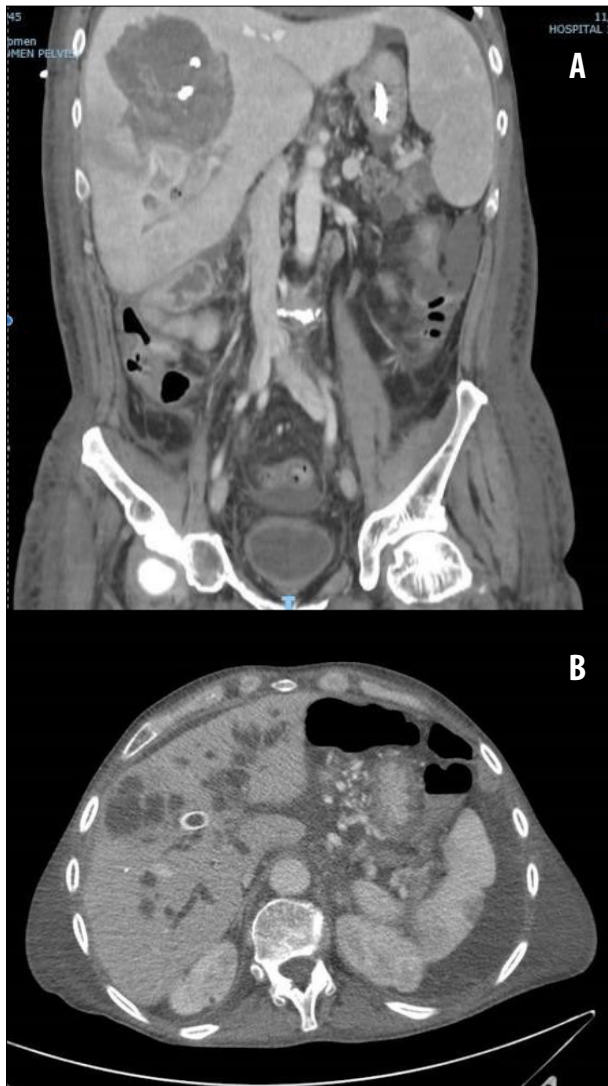


Figura 1. Absceso único (A). Absceso múltiple (B).

#### FACTORES DE RIESGO EN LA POBLACIÓN GENERAL Y POBLACIÓN TRASPLANTADA DE HÍGADO

##### Población general

Dentro de la población general se han descrito una serie de factores de riesgo frecuentemente relacionados con el desarrollo de los AHP como patología subyacente biliar (colecistitis, estenosis u obstrucción de la vía biliar principal por coledocolitiasis o tumores de vesícula o vía biliar principal), tumores de cabeza de páncreas o de colon-recto, enfermedad inflamatoria intestinal, radiofrecuencia o QETA de tumores hepáticos, traumatismo hepático, DM, cirrosis, hepatopatías virales, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, inmunosupresión, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), malignidad sistémica o enfermedad renal en fase terminal (12,18,23)

(Tabla 1). El AHP es una rara complicación relacionada con la colecistitis o la colangitis de origen litiasico. Sin embargo, por su alta incidencia, las enfermedades biliares representan el 26-55% de los AHP sobre todo cuando se produce la obstrucción del tracto biliar. Los factores de riesgo independientes asociados con una estancia hospitalaria prolongada en los pacientes con AHP son la DM, hipoalbuminemia, niveles basales elevados de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y un diámetro del AHP >5 cm. Asimismo, el mayor tamaño del AHP se asocia a una mayor incidencia de complicaciones (rotura del absceso, derrame pleural, ascitis y sepsis) y manifestaciones extrahepáticas (27).

Los factores de riesgo de mortalidad no inmediata en pacientes con AHP son la edad >60 años, retraso diagnóstico, múltiples abscesos, absceso con gas o rotura, sepsis, desnutrición, albúmina <2,5 g/dl, creatinina >1,3 mg/dl, presencia de enfermedad biliar, malignidad sistémica (tumores metastásicos de páncreas o colorrectales, leucemia/linfoma, etc.), inmunosupresión y antecedentes de enfermedad cardiovascular, de manera que los pacientes que presentan >3 de estos factores de riesgo tienen una alta tasa de mortalidad a los 6 meses (12,13,19,28). La sobreinfección de neoplasias hepáticas primarias o metastásicas (sarcoma, cáncer mama, vesícula biliar o colorrectales) pueden dar lugar a AHP. El origen de estos AHP es principalmente debido a la obstrucción biliar tumoral y a la necrosis espontánea o iatrogénica de neoplasias hepáticas primarias sobreinfectadas. El pronóstico de estos AHP es peor, debido a la mayor frecuencia de complicaciones sépticas y al debilitamiento del paciente por la enfermedad subyacente (29). El tratamiento óptimo del AHP y el cáncer hepatobiliar sincrónico consiste en resolver la infección de la forma menos invasiva posible.

El origen de un AHP post-duodenopancreatectomía cefálica es raro y se atribuye a la estenosis de la arteria hepática, fístula biliar o hepaticoyunostomía estenosada y consiguiente colangitis aguda.

Los tumores colorrectales que originan los AHP se suelen diseminar por la circulación portal mediante la ruptura de la barrera mucosa del colon por el tumor. El tratamiento de los AHP de este origen consiste en DP y antibioterapia, aunque la colectomía asociada es crucial por la alta tasa de recurrencia solo con el DP (4).

La DM se ha identificado en numerosos estudios como factor de riesgo de AHP tanto en hombres como en mujeres (30,31), alcanzando una prevalencia del 35,3% en los pacientes con AHP (20). El estado hiperglucémico del diabético ocasiona una disfunción inmunológica que afecta a la adherencia, quimiotaxis y fagocitosis de los leucocitos. Asimismo, la DM tipo 2 también se ha correlacionado con una mayor tasa de cálculos biliares y colecistitis, lo cual aumenta más el riesgo de AHP. Los AHP en diabéticos suelen ser

Factores de riesgo
Obstrucción vía biliar principal por litiasis (en 26-55% de AHP)
Obstrucción vía biliar por tumores HBP (necrosis tumoral)
Estenosis/obstrucción de hepaticoyeyunostomía (colangitis)
Prótesis biliares
QETA de hepatocarcinoma (producción de necrosis tumoral)
Radiofrecuencia de hepatocarcinoma (producción de necrosis tumoral)
Traumatismo hepático (necrosis parenquimatosa y sobreinfección)
Tumores de colon recto, apendicitis, diverticulitis
Tumores metastásicos (necrosis u obstrucción biliar)
Foco infeccioso distal (pulmonar, endocarditis, dental, etc.)
Diabetes mellitus (prevalencia del 30-35%)
Alcoholismo, enfermedad cardiovascular
Inmunosupresión
Enfermedad renal, desnutrición, sepsis

AHP: absceso hepático piógeno; QETA: quimioembolización transarterial; HBP: hepato-bilio-pancreático.

de mayor tamaño, múltiples y bilobares que en no diabéticos. La *Klebsiella pneumoniae* es significativamente más frecuente en diabéticos con AHP, siendo la mayoría de las cepas multirresistentes a betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (30). La diabetes es el principal factor de riesgo de infecciones metastásicas, siendo las localizaciones primitivas los ojos (endoftalmitis), pulmones (abscesos) y sistema nervioso central (meningitis) (21,32).

Los pacientes con AHP y DM tienen una tasa de mortalidad mayor que los pacientes sin DM (33). Los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades sistémicas, presentan mayor riesgo de infecciones oportunistas y de desarrollar AHP.

### **Población con trasplante hepático**

La incidencia de AHP después del TH oscila entre el 0,9-2,9% (8,34,35,36). Entre los factores especí-

ficos de riesgo de AHP, en pacientes con TH, el más grave es la estenosis o trombosis de la arteria hepática (TAH), que se presenta con una incidencia entre 3-25%, siendo más frecuente en TH pediátrico y cuando se utilizan injertos parciales de *split-liver* y donante vivo o de donantes con muerte circulatoria (36). La TAH es la causa del AHP entre el 13,3-71,4% de los casos del TH hasta ahora publicados (8,34,35,36,37). La subsiguiente isquemia del injerto y de la vía biliar y eventual necrosis hepática y biloma van a desencadenar una colangitis y/o formación del AHP (7,36). En nuestra experiencia, la TAH fue la causa del AHP en el 57% de los pacientes con TH (36). Otros factores de riesgo propios del TH son: la isquemia fría del injerto >12 horas, trombosis portal, creatinina >1,5 mg/dl, diabetes, realización de biopsias hepáticas, fistula biliar, estenosis biliar que produce episodios repetidos de colangitis aguda, utilización de endoprótesis o drenajes biliares e inmunosupresión crónica (6,7,8,36) (Tabla 2). La clínica de los AHP es similar en pacientes trasplantados o no TH.



Tabla 2. Factores de riesgo de AHP en trasplante hepático

Factores de riesgo
Trombosis/estenosis de la arteria hepática (3-25%)
Trombosis portal
TH parcial: donante vivo, split, infantil (más isquemia y trombosis)
TH con injerto de muerte circulatoria (isquemia más larga)
TH con injerto de muerte cerebral e isquemia >12 horas
Vía biliar de pequeño tamaño o uso de tubo de Kehr
Vía biliar mal perfundida y/o devascularizada
Técnica de anastomosis biliar defectuosa
Estenosis biliar anastomótica, fístula biliar o colangitis (6-34%)
Endoprótesis o drenaje biliar (colangitis por estasis biliar)
Biopsia hepática (26%)
Diabetes mellitus
Desnutrición
Inmunosupresión crónica
Enfermedad renal (creatinina >1,5 mg/dl)

## ETIOPATOGENIA

### Origen Biliar

Los patógenos pueden invadir el parénquima hepático por la vía hematógena, a través de los conductos biliares (patología biliar) y por contigüidad (lecho biliar). En nuestra experiencia el origen biliar (53,4%) y el criptogénico (20,3%) de los AHP han sido los más frecuentes (24). La patología biliar es la causa más frecuente de AHP (entre 11-37%) en el sudeste asiático (38). Como se ha comentado, el mecanismo patogénico es la obstrucción benigna o maligna del tracto biliar o por colocación de endoprótesis biliares. La estasis de la bilis ocasiona sobrecrecimiento bacteriano que produce la diseminación de las bacterias *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, etc. Asimismo, la colocación de prótesis biliares puede conducir a una mayor frecuencia de colonización de bacterias multirresistentes (38). Las tasas de recurrencia en pacientes con AHP de origen

biliar (23-37%) son significativamente más altas que las de AHP de origen no biliar (2-4%), así como la mortalidad (39). El tratamiento de estos AHP se debe iniciar precozmente con antibióticos carbapenémicos, dada la alta frecuencia de bacterias BLEE.

### Origen vascular

El origen vascular de los AHP se inicia con una invasión preferentemente venosa por parte de los patógenos. Posteriormente, pasan a la circulación arterial llegando a la arteria hepática a partir de un foco distante, generalmente procedente de la boca, dientes, vías respiratorias superiores o inferiores, infección pulmonar, tracto urinario, endocarditis infecciosa, tromboflebitis periférica, etc. (3).

### Origen portal

El origen portal representa entre 10-20% de los AHP bacterianos (3). Suelen ser infecciones polimi-

crobianas. Los AHP secundarios a bacteriemia portal (pileflebitis) pueden tener su origen en infecciones intraabdominales como diverticulitis (30%), apendicitis (19%), tumores gastrointestinales (estómago, intestino delgado, colon, etc.) o enfermedad inflamatoria intestinal (6%), donde los microorganismos virulentos se transportan al hígado a través de la vena porta. Hasta el 37% de los casos de pileflebitis se complican con AHP (40). En los últimos años, se ha producido un aumento de la tasa de pileflebitis secundaria a diverticulitis como causa de AHP.

### Infecciones por contigüidad

Puede ser por perforación de la vesícula debida a colecistitis aguda, carcinoma de vesícula, diverticulitis derecha perforada, o por cualquier infección adyacente al hígado.

### Origen traumático

La formación de AHP se debe a la extensión de la necrosis hepática producida por la lesión penetrante que, además, transporta microorganismos al hígado. Estos AHP suelen ser únicos y bien delimitados, aislándose bacterias anaerobias (11). La gravedad del trauma y la embolización arterial son factores de riesgo del AHP.

### Origen postoperatorio

La incidencia de AHP por QETA es entre 0,1-4,5% (41), mientras que por radiofrecuencia es <1%. Se trata de una complicación grave con una tasa de mortalidad del 15% según las series (42). La formación de estos abscesos se ha relacionado con la necrosis licuefactiva de los tumores después de utilizar técnicas intervencionistas (10).

Los pacientes tratados con endoprótesis biliares mediante CPRE son más propensos a tener bacteriemia e infecciones polimicrobianas, con incidencia del 65% de AHP en pacientes con neoplasias hepatobilio-pancreáticas (38).

### Criptogénicos

Se especula que la causa real de estos AHP son focos distantes infecciosos leves y autolimitados que pasan desapercibidos por tratamiento previo con antibióticos (25). Los AHP criptogénicos se asocian con una mejor respuesta clínica al tratamiento, menor tiempo de hospitalización y menor mortalidad que los AHP de etiología biliar. Se trata de la etiología predominante en la mayoría de los estudios realizados sobre AHP en los países asiáticos, con una incidencia entre 50-70% (25,30,38). (Figura 2).

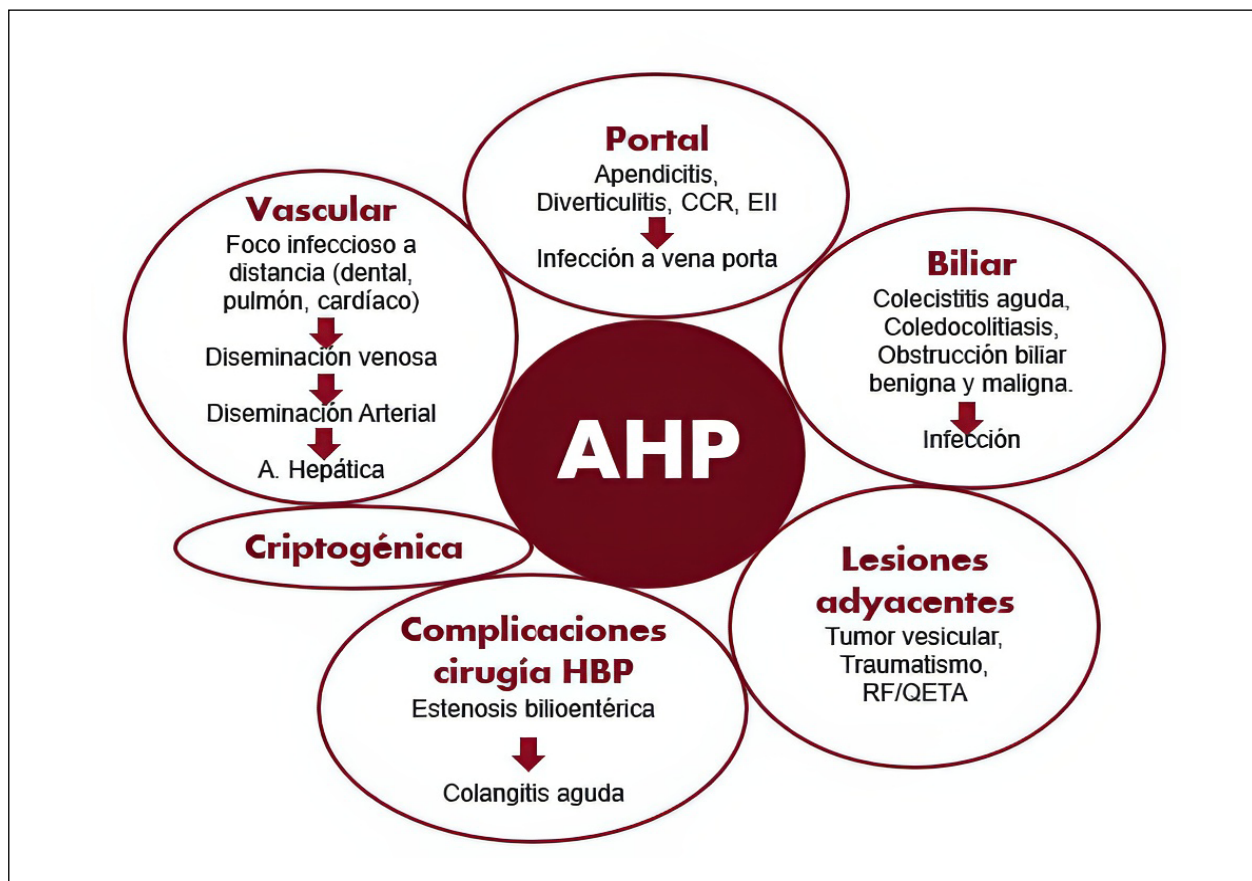


Figura 2. Etiopatogenia de los abscesos hepáticos piógenos (AHP).

**DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico clínico se basa en la presencia de fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, derrame pleural o neumonía, adelgazamiento, ictericia, náuseas y anorexia. La ictericia se presenta aproximadamente en el 10% de los pacientes y generalmente suele estar asociada a la presencia de fistula vasculo-biliar, sepsis, compresión mecánica de los conductos biliares y/o hepatitis alcohólica coexistente (43). En el 60% de los casos los síntomas duran <10 días, lo cual es un dato que indica la necesidad de un tratamiento quirúrgico en vez del DP y antibioterapia (24). El AHP también puede debutar con hipotensión y/o sepsis. Las enfermedades cardiovasculares, el derrame pleural y la infección pulmonar son factores de riesgo de fallo multiorgánico (21). La analítica suele aportar leucocitosis con neutrofilia, anemia y PCR y transaminasas elevadas. Los niveles altos de PCR plasmática se han relacionado con complicaciones como bacteriemia, coagulación intravascular diseminada, shock séptico, síndrome coronario agudo y mortalidad (44). Se ha correlacionado la normalización de la PCR como predictor independiente de efectividad y duración del tratamiento antibiótico después del DP completo. Como pruebas de imagen, la más utilizada en nuestra serie ha sido la ecografía abdominal (79,7%) con la cual se detecta el tamaño, grosor, septos, niveles y detritus del AHP. Con similar frecuencia (85,8%) se ha utilizado la TAC y, menos frecuentemente, la resonancia magnética (38,2%). Estas pruebas nos permiten delimitar el tamaño, localización y número de AHP y el diagnóstico de eventuales trombosis de la vena porta o de la arteria hepática. No se debe realizar el diagnóstico de AHP solo por pruebas de imagen, sino que debe completarse mediante una punción diagnóstica percutánea guiada por ecografía seguida de cultivo que es más sensible que el hemocultivo que también debe realizarse.

La positividad de los hemocultivos se halla alrededor del 50% y del cultivo del líquido del absceso, en el caso de anaerobios, entre el 35 y el 40% (43,45).

**MICROORGANISMOS CAUSANTES DE LOS ABSCESOS**

La *Klebsiella pneumoniae* y el *E. coli* son las bacterias más frecuentemente cultivadas en el pus de los AHP (21,22,46). En los EE.UU. y Europa, el *E. coli* sigue siendo la bacteria más común causante de los AHP por patología biliar subyacente (45). En la mayoría de los estudios realizados se han objetivado cepas *E. coli* resistentes a los antibióticos más habituales. Así, el *E. coli* se ha asociado a alta positividad para BLEE (betalactamasas que se encuentran comúnmente en la familia de las *Enterobacteriaceae*), lo que limita las opciones de tratamiento y afecta al pronóstico de las infecciones causadas por este patógeno

(46). No obstante, en los últimos 30 años, el *E. coli* ha sido reemplazado por *K. pneumoniae* como el microorganismo más comúnmente aislado en los AHP (26,46). Este patógeno puede colonizar el intestino delgado y penetrar la barrera mucosa intestinal en estados patológicos para acceder al hígado a través del sistema portal y posteriormente causar AHP. En China, más del 80% de los AHP son causados por *K. pneumoniae*. La mayoría de los AHP producidos por *K. pneumoniae* son sensibles a casi todos los antibióticos, excepto a la ampicilina (46) pero en los últimos años se está registrando una incidencia creciente de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en los hemocultivos. La infección por *K. pneumoniae* en los AHP se ha asociado con una mortalidad más baja (2,4%), tendente a ser monomicrobiana (4,5%) y con menor incidencia de malignidad subyacente.

El AHP por *Clostridium* tiene un tiempo de incubación corto (24-48 h), presenta un curso rápido y es potencialmente mortal. Los AHP postraumáticos se relacionan con la isquemia del parénquima hepático en asociación con lesión entérica que promueve un rápido desarrollo de la infección por anaerobios (47).

El *Streptococcus milleri* es uno de los microorganismos más frecuentes aislados en los AHP en EE.UU. y el segundo más frecuente junto con *E. coli* en los países occidentales (19,25).

La infección por *Candida spp* en los AHP es rara, pero está fuertemente relacionada con la mortalidad. Se asocia principalmente a pacientes con neoplasias hematológicas, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, soporte nutricional parenteral, catéteres biliares permanentes, pacientes con VIH y trasplante de órganos sólidos. Los AHP por *Candida* suelen ser lesiones múltiples, pequeñas y de baja atenuación que afectan al hígado y al bazo. En el 50% de los casos se detecta fungemia (Tabla 3).

**TRATAMIENTO**

Actualmente, uno de los tratamientos más aceptados de los AHP es el detallado en el algoritmo de la Figura 3 (48), donde se inicia con antibioterapia y drenaje aspiración con aguja fina o DP, mientras que la cirugía se reserva para cuando hay enfermedades subyacentes intraabdominales (patología biliar o tumoral desencadenante de los AHP) y/o cuando fracasa el DP y antibioterapia (24). Los primeros criterios de respuesta al tratamiento son la desaparición de la fiebre, del dolor y la normalización de la leucocitosis y la PCR. Los cambios favorables en las pruebas de imagen suelen ocurrir en torno al cuarto mes posterior al tratamiento. Los factores de mal pronóstico, descritos después del tratamiento, son la edad avanzada, fiebre, fallo multiorgánico y la duración prolongada de la estancia hospitalaria (21).

Tabla 3. Microorganismos causantes de los AHP

Género	Especie
Cocos Gram positivos	<i>Streptococcus spp.</i>
	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Enterococcus spp.</i>
Bacilos Gram negativos (40-60%)	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>
	<i>Citrobacteria spp.</i>
Bacilos anaerobios (35-45%)	<i>Clostridium spp.</i>
	<i>Bacteroides spp.</i>
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
	<i>Fusobacterias</i>
Hongos	<i>Candida spp.</i>
	<i>Cryptococcus spp.</i>

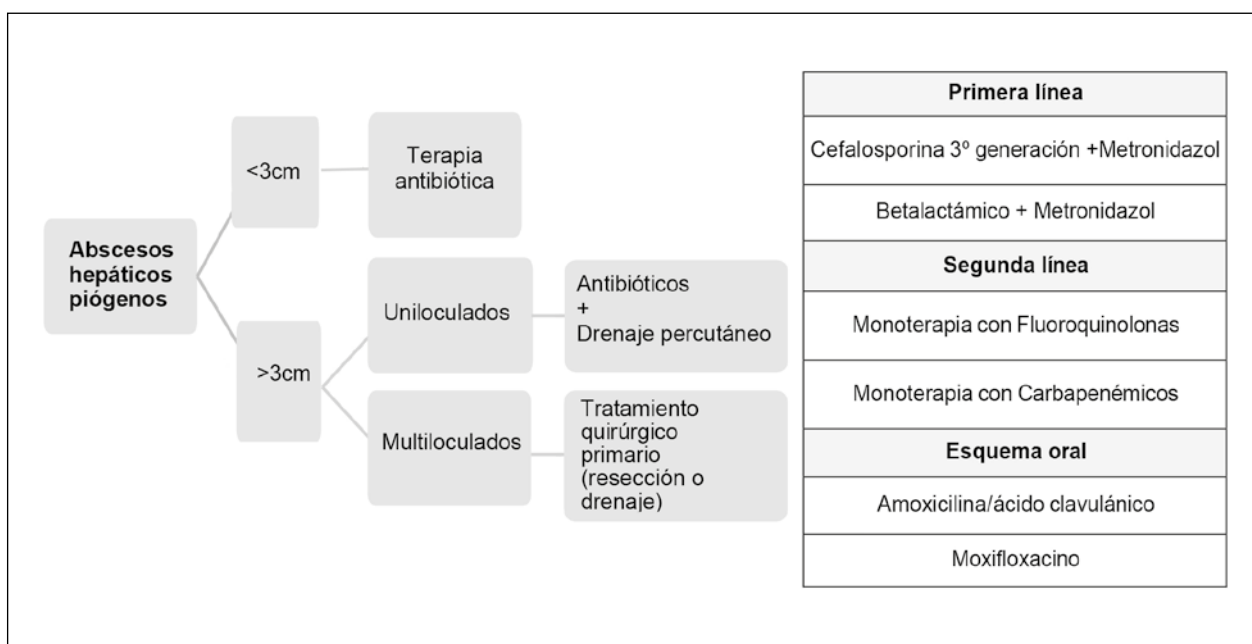


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de los AHP (Hope et al. Am Surg-2008). Pauta de antibioterapia.

## **Antibioterapia**

Los antibióticos deben iniciarse inmediatamente después del diagnóstico de los AHP, una vez extraídos los hemocultivos y antes del DP para evitar la septicemia. En EE.UU., entre 1980 a 2014, se observó un aumento de los organismos resistentes entre el 14-51% (13). La resistencia a los antimicrobianos es una preocupación para el tratamiento de las infecciones, incluyendo los AHP, debido a la prevalencia de los microorganismos productores de betalactamasas y su resistencia a carbapenémicos.

El uso de antibióticos de forma aislada se recomienda en aquellos casos donde la presentación clínica del AHP presenta escasos síntomas, tiene un tamaño pequeño (<3-5 cm) o el paciente mejora clínicamente con los antibióticos empíricos iniciales (16,48), habiéndose publicado una tasa de éxito del 100% en AHP <3 cm y uniloculares (48). El tratamiento de los AHP con antibióticos sin drenaje tiene una alta tasa de mortalidad, sobre todo en pacientes de edad avanzada, presencia de múltiples abscesos y patología tumoral subyacente.

La mayoría de los centros administran antibióticos por vía parenteral durante 2 semanas seguido de antibióticos orales durante otras 4-6 semanas. Inicialmente, se deben administrar antibióticos de amplio espectro contra aerobios y anaerobios.

## **Aspiración percutánea con aguja fina**

El aspirado intermitente con aguja es un método de drenaje que puede ser considerado de primera línea en el tratamiento de los AHP en combinación con antibióticos (49). La ventaja de la punción con aguja fina sobre el DP es su menor calibre y, por tanto, menos traumática para el hígado y más cómoda para los pacientes. Esta técnica es más fácil, simple y rápida y menos costosa que el DP, aunque requiere múltiples sesiones para resolver el AHP. Asimismo, se ha observado que el éxito de la punción aspiración es comparable con el DP en abscesos únicos < 3 cm (50).

## **Drenaje percutáneo (DP)**

El DP asociado a antibioterapia se considera actualmente el tratamiento estándar de primera línea para el manejo de los AHP (14,17,30). Las tasas de éxito publicadas con el DP de los AHP son entre 77-95% y entre 33-90% en los casos de AHP complicados (grandes, localizados, múltiples o asociados a malignidad) (9,26).

En otro estudio no se han encontrado diferencias significativas asociadas al fracaso del DP con respecto a la localización, tamaño máximo, número, ubicación, distancia desde la cápsula hepática y presencia de gas en el AHP (16). La tasa de fallo del DP oscila entre 9-34% (9,15,16,17,18) y la mortalidad global considerando todas las técnicas

se ha reportado entre 0-46% (19,20,23,27,28). En algunos trabajos se ha concluido que el DP y la cirugía son igualmente eficaces en términos de curación, pero la cirugía se asocia con una estancia hospitalaria, coste y una tasa de morbimortalidad mayores (14,16). También el mayor tamaño del AHP se ha asociado con la necesidad de DP múltiples y procedimientos quirúrgicos de rescate (26,46,48).

En comparación con la aspiración percutánea con aguja fina, el DP tiene una mayor tasa de éxito, especialmente en pacientes con AHP igual o mayor de 5 cm (46). Aunque no existe un consenso unánime sobre la indicación del DP, en general se considera la utilidad del DP cuando los AHP son mayores de 3 cm (26,46). Las principales complicaciones asociadas al DP son la obstrucción, ruptura o desplazamiento del catéter, rotura del absceso, sangrado y sobreinfección bacteriana secundaria. La retirada del DP se basa en la mejoría clínica y analítica del paciente junto con una disminución del débito total, generalmente con menos de 10 ml/día (18,43). La media de permanencia del catéter de drenaje es de unos 12 días (16).

## **Tratamiento quirúrgico**

Actualmente, el tratamiento quirúrgico de los AHP se aplica solo a los pacientes por fracaso del DP o por complicaciones del AHP (peritonitis, hemorragia, etc.) que son más frecuentes cuanto mayor es el AHP (17). La mayoría de los estudios defienden el drenaje quirúrgico de los AHP en pacientes con ascitis (aumenta el riesgo de infección peritoneal), adherencias al hígado, coagulopatía, necesidad de abordaje transpleural para el DP, absceso hepático roto o necesidad de tratamiento quirúrgico de la causa subyacente (14,17), así como en pacientes con AHP >5 cm o pacientes críticos con datos de sepsis y abscesos formadores de gas o multiloculados, donde se han obtenido mejores resultados con la cirugía en términos de estancia hospitalaria más corta, menor mortalidad y menor número de procedimientos secundarios de rescate (26,28). Las ventajas de la cirugía de los AHP se basan en una mayor facilidad del desbridamiento de las localizaciones y un drenaje más completo con la disponibilidad de la ecografía intraoperatoria que facilita la localización más precisa de los abscesos y evita la lesión de estructuras vasculobiliares, facilitando la colocación de drenajes y su retirada en aproximadamente 4 días. Una de las desventajas de la cirugía es que los pacientes con tumores suelen hallarse desnutridos, en tratamiento con quimioterapia y un estado funcional subóptimo, lo cual puede contraindicar dicha cirugía por el estado de gravedad (9).

La cirugía laparoscópica puede estar indicada en pacientes críticos con sepsis o por fracaso del DP, contraindicándose cuando se han intervenido previamente en cuadrante superior derecho.

Cuando hay comunicación entre el absceso y la vía biliar debe realizarse una descompresión de la obstrucción biliar mediante prótesis biliar endoscópica o drenaje biliar transparietohepático (9). En pacientes con patologías digestivas subyacentes (colecistitis aguda, apendicitis, diverticulitis, tumores de colon), estas deben tratarse a la vez que se aborda el AHP por cirugía.

La cirugía se realiza con mayor frecuencia en TH que en no trasplantados, siendo la colecistectomía y la hepatectomía parcial las técnicas más utilizadas en no trasplantados frente a hepaticoyunostomía o retraspante por AHP persistente o complicaciones sépticas en TH (36). El retraspante por TAH se ha realizado entre 14,3-41,6% de los casos de AHP en varias series (6,8,35,36).

La mortalidad hospitalaria por AHP pos-TH se refiere entre 14,3-40%, debida a sepsis, fallo hepático, insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico (6,34,35,36,37). La recurrencia de los AHP ha sido significativamente mayor entre nuestros pacientes con TH, siendo la incidencia publicada entre 20-42,9% en TH versus 5-24% en no trasplantados (6,8,36,37). La mortalidad durante el seguimiento está relacionada con los tumores, recurrencia del absceso o enfermedad cardiovascular (36,38).

En nuestra serie, la supervivencia a 5 años ha sido similar entre trasplantados y no trasplantados (36) frente a otra serie con mayor supervivencia en no trasplantados (6). En nuestra experiencia, solo el TH se demostró como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria (36).

## CONCLUSIONES

El DP y la antibioterapia es el tratamiento de elección de los AHP, reservando la cirugía para pacientes con fracaso del tratamiento conservador y/o con patología intraabdominal subyacente. La presencia de patología intraabdominal biliar o tumoral subyacente y la presentación del AHP en <10 días constituyen factores de riesgo que implican la necesidad de un tratamiento quirúrgico.

La supervivencia de los pacientes a 5 años es similar en TH y en población general, siendo los tumores, infecciones y complicaciones cardiovasculares las causas de fallecimiento por AHP.

## 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. Hippocrates eds. ABNYWW& C. Hippocrates. The genuine works of Hippocrates, Translation (from the Greek with a preliminary discourse and annotations). 1886.
2. Ochsner A, DeBakey M, Murray S. Pyogenic abscess of the liver. II. An analysis of forty-seven cases with review of the literature. *Am J Surg.* 1938;40(1):292-319.
3. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, et al. Pyogenic hepatic abscess: Changing trends over 42 years. *Ann Surg.* 1996;223:600-609.
4. Qu K, Liu C, Tian F, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2948-2955.
5. Njoku VC, Howard TJ, Sheu G, et al. Pyogenic liver abscess following pancreaticoduodenectomy: risk factors, treatment, and long-term outcome. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:922-928.
6. Czerwonko ME, Huespe P, Elizondo CM, et al. Risk factors and outcome of pyogenic liver abscess in adult liver recipients: a matched case-control study. *HPB.* 2018;20:583-590.
7. Justo I, Jiménez-Romero C, Manrique A, et al. Management and outcome of liver abscesses after liver transplantation. *World J Surg.* 2018;42:3341-3349.
8. Lafont E, Roux O, de Lastous V, et al. Pyogenic liver abscess in liver transplant recipients: a warning signal for the risk of recurrence and retransplantation. *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13360.
9. Mezhir JA, Fong Y, Jacks LM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now second-line treatment. *J Am Coll Surg.* 2010; 210:975-983.
10. Park JG, Park SY, Tak WY, et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: an analysis of 1,842 ablations in 1,211 patients in a single centre: experience over 10 years. *Clin Radiol.* 2017;72:692.e9-692e15.
11. Dabs DN, Stein DM, Scalea TM. Major hepatic necrosis: a common complication after angioembolization for treatment of high-grade liver injuries. *J Trauma.* 2009;66:621-629.
12. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, Wang JT. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1592-1600.
13. Sharma A, Mukewar S, Mara KC, Dierkhising RA, Kamath PS, Cummins N. Epidemiologic factors, clinical presentation, causes, and outcomes of liver abscess: a 35-year Olmsted County study. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out.* 2018;2:16-25.
14. Ferraioli G, Garlaschelli A, Zanaboni D, et al. Percutaneous and surgical treatment of pyogenic liver abscesses: observation over 21-year period in 148 patients. *Digest Liver Dis.* 2008;40:690-696.

15. Lai KC, Cheng KS, Jeng LB, et al. Factors associated with treatment failure of percutaneous catheter drainage for pyogenic liver abscess in patients with hepatobiliary-pancreatic cancer. *Am J Surg.* 2013;205:52-57.
16. Rismiller K, Haaga J, Siegel C, Ammori JB. Pyogenic liver abscesses: a contemporary analysis of management strategies at a tertiary institution. *HPB.* 2017;19:889-893.
17. Ng SSM, Lee JFY, Lai PBS. Role and outcome of conventional surgery in the treatment of pyogenic liver abscess in the modern era of minimally invasive therapy. *World J Gastroenterol.* 2008;14:747-751.
18. Mukthinuthalapati VVPK, Attar BM, Parra-Rodriguez L, Cabrera NL, Araujo T, Gandhi S. Risk factors, management, and outcomes of pyogenic liver abscess in a US safety net hospital. *Dig Dis Sci.* 2020;65:1529-1538.
19. Meddings L, Myers RP, Hubbard J, et al. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:117-124.
20. Chen YC, Lin CH, Chang SN, Shi ZY. Epidemiology and clinical outcome of pyogenic liver abscess: an analysis from the National Health Insurance Research Database of Taiwan, 2000-2011. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49:646-653.
21. Yin D, Ji C, Zhang S, et al. Clinical characteristics and management of 1572 patients with pyogenic liver abscess: a 12-year retrospective study. *Liver Int.* 2021;41:810-818.
22. Shi S, Xia W, Guo H, Kong H, Zheng S. Unique characteristics of pyogenic liver abscesses of biliary origin. *Surgery.* 2016;159:1316-1324.
23. Poovorawan K, Pan-ngum W, Soonthornworasiri N, et al. Burden of liver abscess and survival risk score in Thailand: a population-based score. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95:683-688.
24. Justo I, Vega V, Marcacuzco A, et al. Risk factors indicating the need for surgical therapy in patients with pyogenic liver abscesses. *Langenbeck's Arch Surg.* 2023;408:97.
25. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1032-1038.
26. Tan YM, Chung AYP, Chow PKH, et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg.* 2005;241:485-490.
27. Jepsen P, Vilstrup H, Schonheyder HC, Sorensen HT. A nationwide study of the incidence and 30-day mortality rate of pyogenic liver abscess in Denmark, 1977-2002. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1185-1188.
28. Alkofer B, Dufay C, Parienti JJ, Lepenne V, Dargere S, Chiche L. Are pyogenic abscesses still a surgical concern? A Western experience. *HPB Surg.* 2015;2012:316013.
29. Law ST, Li KK. Is hepatic neoplasm-related pyogenic liver abscess a distinct clinical entity? *World J Gastroenterol.* 2012;18:1110-1116.
30. Tian LT, Yao K, Zhang XY, et al. Liver abscesses in adult patients with and without diabetes mellitus: An analysis of the clinical characteristics, features of the causative pathogens, outcomes and predictors of fatality: A report based on a large population, retrospective study in China. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E314-30.
31. Wang TY, Lai HC, Chen HH, et al (2021) Pyogenic liver abscess risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a nationwide, population-based cohort study. *Front Med.* 2021;8:675345.
32. Lin YT, Wang FD, Wu PF, Fung CP. Klebsiella pneumoniae liver abscess in diabetic patients: association of glycemic control with the clinical characteristics. *BMC Infect Dis.* 2013;13:56.
33. Du Z, Zhou X, Zhao J, et al. Effect of diabetes mellitus on short-term prognosis of 227 pyogenic liver abscess patients after hospitalization. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:145.
34. Tachopoulou OA, Vogt DP, Henderson JM, Baker M, Keys TF. Hepatic abscess after liver transplantation: 1990-2000. *Transplantation.* 2003;75:79-83.
35. Nikeghbalian S, Salahi R, Salahi H, et al. Hepatic abscesses after liver transplant: 1997-2008. *Exp Clin Transplant.* 2009;7:256-260.
36. Jimenez-Romero C, Marcacuzco A, Caso O, et al. Pyogenic abscesses in liver transplantation recipients versus non-transplant population. Outcome and risk factors of patient survival. *Clin Transplant.* 2023;e14966.
37. Kornasiewicz O, Hotowko W, Grat M, et al. Hepatic abscess: a rare complication after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30:1230-1235.
38. Kornasiewicz O, Hotowko W, Grat M, et al. Hepatic abscess: a rare complication after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30:1230-1235.
39. Cheng H-C, Chang W-L, Chen W-Y, Kao A-W, Chuang C-H, Sheu B-S. Long-term Outcome of Pyogenic Liver Abscess. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1110-1115.
40. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Theodosiades G, Koskinas J, Archimandritis AJ. Pylephlebitis: An overview of non-cirrhotic cases and factors related to outcome. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(11-12):804-811.
41. Marcacuzco Quinto A, Nutu OA, San Román Manso R, et al. Complications of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of liver tumors. *Cir Esp.* 2018;96(9):560-567.
42. Shin JU, Kim KM, Shin SW, et al. A prediction model for liver abscess developing after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2014;46:813-817.
43. Jindal A, Pandey A, Sharma MK, et al. Management practices and predictors of outcome of liver abscess in adults: a series of 1630 patients from a liver unit. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11:312-320.

44. Law ST, Li KK. Role of C-reactive protein in response-guided therapy of pyogenic liver abscess. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:179-186.
45. Chen SC, Wu WY, Yeh CH, et al. Comparison of escherichia coli and klebsiella pneumoniae liver abscesses. *Am J Med Sci.* 2007;334:97-105.
46. Lee CH, Jo HG, Cho EY, et al. Maximal diameter of liver abscess independently predicts prolonged hospitalization and poor prognosis in patients with pyogenic liver abscess. *BMC Infect Dis.* 2021;21:171.
47. Hsieh CH, Chen RJ, Fang JF, et al. Liver abscess after non-operative management of blunt liver injury. *Langenbeck's Arch Surg.* 2003;387(9-10):343-347.
48. Hope WW, Vrochides D V., Newcomb WL, Mayo-Smith WW, Iannitti DA. Optimal treatment of hepatic abscess. *Am Surg.* 2008;74:178-182.
49. He S, Yu J, Wang H, Chen X, He Z, Chen Y. Percutaneous fine-needle aspiration for pyogenic liver abscess (3-6 cm): A two-center retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020;20:1-8.
50. Zerem E, Hadzic A. Sonographically guided percutaneous catheter drainage versus needle aspiration in the management of pyogenic liver abscess. *Am J Roentgenol.* 2007;189:138-142.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Jiménez Romero C, Moreno González E, Lechuga Alonso I, Justo Alonso I. Etiopatogenia y tratamiento de los abscesos hepáticos piógenos en la población general y en trasplante hepático. *An RANM.* 2025;142(01): 61-72. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev06

---



## REVISIÓN

# CITOQUINAS Y PARTICULAR VIRALES COMO INDUCTORAS DE DAÑO VASCULAR EN COVID-19

## CITOKINES AND VIRAL PARTICLES AS INDUCERS OF VASCULAR DAMAGE IN COVID-19

Carlos F. Sánchez Ferrer<sup>1</sup>; Alicia Villacampa Calvo<sup>1</sup>; Licia Shamoón<sup>1</sup>; Oscar Lorenzo González<sup>2</sup>; Concepción Peiró Vallejo<sup>1</sup>

1. Dpto. Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, y Grupo FARMAVASM, IdiPAZ, Madrid.

2. Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Laboratorio de Diabetes y Patología Vasculard, IIS-Fundación Jiménez Díaz y CIBERDEM, Madrid, Spain.

**Palabras clave:**

Proteína S del SARS-CoV-2;  
Células endoteliales;  
Monocitos;  
Inflamasoma NLRP3;  
Factores sanguíneos de coagulación;  
Senescencia celular.

**Keywords:**

SARS-CoV-2 S  
Protein;  
Endothelial cells;  
Monocytes;  
NLRP3  
inflammasome;  
blood coagulation  
Factors;  
Cell senescence.

**Resumen**

Hiper-inflamación, hiper-coagulación y daño endotelial son hallazgos principales en el Covid-19 agudo o persistente. La proteína S del SARS-COV-2 se ha aislado de pacientes y es el producto final de las vacunas mRNA de Covid-19. En esta revisión se analiza cómo esta proteína puede disparar respuestas pro-inflamatorias y pro-coagulantes en cultivos primarios de dos tipos celulares muy afectados por SARS-Cov-2, como son los monocitos y las células endoteliales. La proteína S viral activa NF- $\kappa$ B, libera citoquinas pro-inflamatorias y activa el sistema del inflamasoma NLRP3, lo que produce la formación de IL-1 $\beta$  madura. Esto se acompaña de aumento de factores de coagulación, como el factor von Willebrand (vWF), el factor VIII o el factor tisular. Sin embargo, no incrementa los niveles de ADAMTS-13 para frenar la actividad pro-coagulante del vWF. Nuestros datos también indican que dichos efectos de la proteína S están mediador por receptores del tipo "toll-like"-4 en monocitos, pero no en el endotelio. Por otra parte, es conocido el papel del envejecimiento vascular prematuro y de la senescencia endotelial como factores de riesgo para la patología cardiovascular y aterotrombótica, complicaciones muy relevantes de la Covid-19 aguda o crónica. La proteína S del SARS-CoV-2 aumenta la senescencia celular y los marcadores de daño del DNA ( $\beta$ -galactosidasa asociada a senescencia,  $\gamma$ H2AX), así como los efectores de parada celular (p53, p21, p16). También disminuye la disponibilidad de proteínas citoprotectoras, como la proteína anti-envejecimiento klotto, el factor Nrf2 y la hemoxigenasa-1. En conclusión, la proteína S actúa como estímulo pro-inflamatorio y pro-coagulantes en monocitos y endotelio humanos. Además, el tratamiento de las células con klotto recombinante o angiotensina-(1-7) protege de sus acciones pro-senescentes, pro-inflamatorias y pro-oxidantes. Globalmente, nuestros datos sugieren nuevos mecanismos patológicos para la Covid-19 y proponen dianas farmacológicas para prevenir sus complicaciones.

**Abstract**

Hyperinflammation, hypercoagulation, and endothelial injury are major findings in acute and post-Covid-19. The SARS-CoV-2 S protein has been detected as an isolated element in human tissues reservoirs and is the main product of mRNA Covid-19 vaccines. In this review, we analyzed whether the S protein alone triggers pro-inflammatory and pro-coagulant responses in primary cultures of two human cell types deeply affected by SARS-CoV-2, such are monocytes and endothelial cells. Indeed, viral S protein activated NF- $\kappa$ B, promoted pro-inflammatory cytokines release, and triggered the priming and activation of the NLRP3 inflammasome system resulting in mature IL-1 $\beta$  formation. This was paralleled by enhanced production of coagulation factors such as von Willebrand factor (vWF), factor VIII, or tissue factor. Additionally, S protein failed to enhance ADAMTS-13 levels to counteract the pro-coagulant activity of vWF multimers. Our data also indicate that these effects of the S protein are mediated by toll like-receptors-4 in monocytes, but not in endothelial cells. On the other hand, it is known that premature vascular aging and endothelial cell senescence are major risk factors for cardiovascular diseases and atherothrombotic disturbances, which are main complications of both

**Autor para la correspondencia**

Carlos F. Sánchez Ferrer

Universidad Autónoma de Madrid

C/ Arzobispo Morcillo 4 · 28029 Madrid

Tlf.: +34 636 348 399 | E-Mail: carlosf.sanchezferrer@uam.es

acute and long Covid-19. The S protein of SARS-CoV2 enhanced cell senescence and DNA damage response markers (senescence-associated- $\beta$  galactosidase,  $\gamma$ H2AX), as well as growth-arrest effectors (p53, p21, p16). In parallel, the S protein reduced the availability of cytoprotective proteins, such as the anti-aging protein klotho, Nrf2 or heme oxygenase-1. In conclusion, S protein behaves both as a pro-inflammatory and pro-coagulant stimulus in human monocytes and endothelial cells. Furthermore, treating the cells with recombinant klotho or angiotensin-(1-7) protected against the S protein induced pro-senescence, pro-inflammatory, and pro-oxidant actions. Globally, our data proposes novel mechanisms of disease for Covid-19 and its vascular sequelae and provides pharmacological clues to prevent such complications.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia por el coronavirus 2019 (Covid-19) ha causado, desde su aparición en Wuhan, China, por encima de 750 millones de contagios y alrededor de siete millones de muertes en todo el mundo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (1). El tremendo impacto de la pandemia y sus secuelas en la salud de la población y en las estructuras socioeconómicas mundiales, así como la necesidad de estar más preparados ante futuras pandemias, ha estimulado la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.

El agente causante (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, SARS-CoV-2) es un miembro de la familia de los coronavirus, recubierto por una "corona" de espículas (proteína S, del inglés "spike"), compuesta por dos dominios principales, S1 y S2 (Fig. 1) (2). La enzima conver-

tidora de angiotensina 2 (ECA2) se identificó inicialmente como un receptor principal de la proteína S del virus, que permitía su entrada en las células (3). Sin embargo, otras moléculas de la superficie celular han sido relacionadas con el reconocimiento de la proteína S por distintos tipos de células huésped, incluyendo los receptores "toll-like" 4 (TLR4), basigina (CD147), o la dipeptidilpeptidasa-4 (DPP4/CD26) (4).

## Trombosis y Covid-19

Desde el comienzo de la pandemia, la lesión del endotelio vascular en pacientes infectados por SARS-CoV-2 ha sido un hallazgo constante (5). Estudios histológicos postmortem han revelado inclusiones virales en células endoteliales apoptóticas, endotelitis linfocítica microvascular y la infiltración de células inmunes inflamatorias en la capa endotelial y

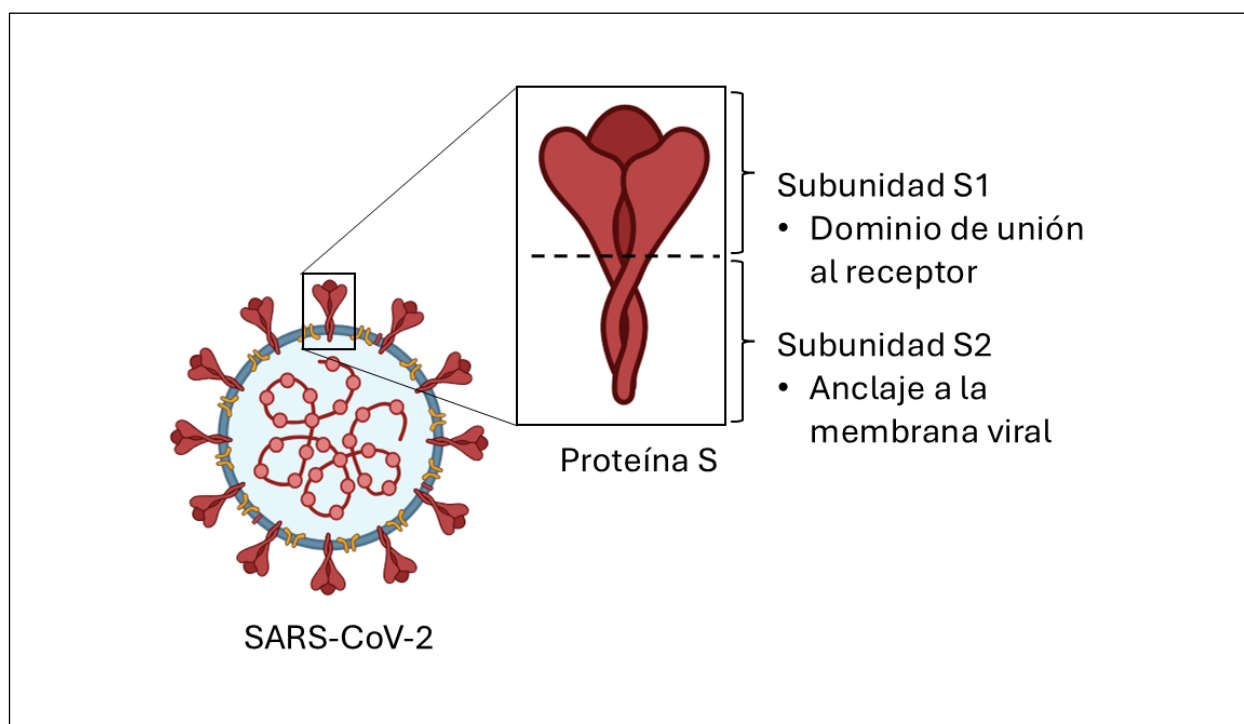


Figura 1.

en la zona perivascular, junto con la formación de microtrombos (6). Asimismo, una serie de observaciones clínicas ha identificado la pared vascular como uno de los principales tejidos afectados por el SARS-CoV-2 y responsable de las secuelas post Covid-19 (7).

Las respuestas inflamatorias en pacientes con Covid-19 severa se caracterizan por un reclutamiento intenso de células inmunes y elevados niveles de marcadores inflamatorios, incluyendo proteína C reactiva, ferritina y citoquinas, que se asocia a un estado de hiper-coagulación (8). En pacientes con Covid-19 se han encontrado niveles circulantes elevados de factores pro-coagulantes, como el factor von Willebrand (vWF) o el factor VIII (FVIII), producidos principalmente por las células endoteliales o el factor tisular (TF) secretado por células inmunes (9).

### Sistema del inflamasoma NLRP3

El sistema del inflamasoma NLRP3 (del inglés "nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing proteins") es un sensor de primera

línea en la respuesta inmune innata, considerado un factor clave en la inflamación vascular y la disfunción endotelial (10) con un papel relevante en múltiples patologías, como aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares (11), diabetes mellitus (12) e infecciones virales como la Covid-1 (13). Tras una primera fase de producción de los componentes del inflamasoma, como NLRP3 o el precursor inactivo de la interleuquina (IL)-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ), el inflamasoma requiere del ensamblaje de una estructura proteína multifuncional, que incluye NLRP3 y otras proteínas, como ASC (del inglés "adaptor molecule apoptosis-associated speck-like protein"). Posteriormente, este complejo activa la enzima caspasa-1, que escinde los precursores inactivos pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18 en sus formas maduras activas (14) y, en monocitos, dispara la activación de gasdermina D, lo que favorece la formación de poros en la membrana celular y permiten la liberación de las citoquinas inflamatorias IL1- $\beta$  e IL-18 (15) (Fig. 2). Un aspecto poco conocido en este sentido es el posible papel de la proteína S, detectada en suero y tejidos de pacientes tras la infección con SARS-CoV-2 (16) y que también es el producto final de las vacunas de mRNA frente al Covid-19.

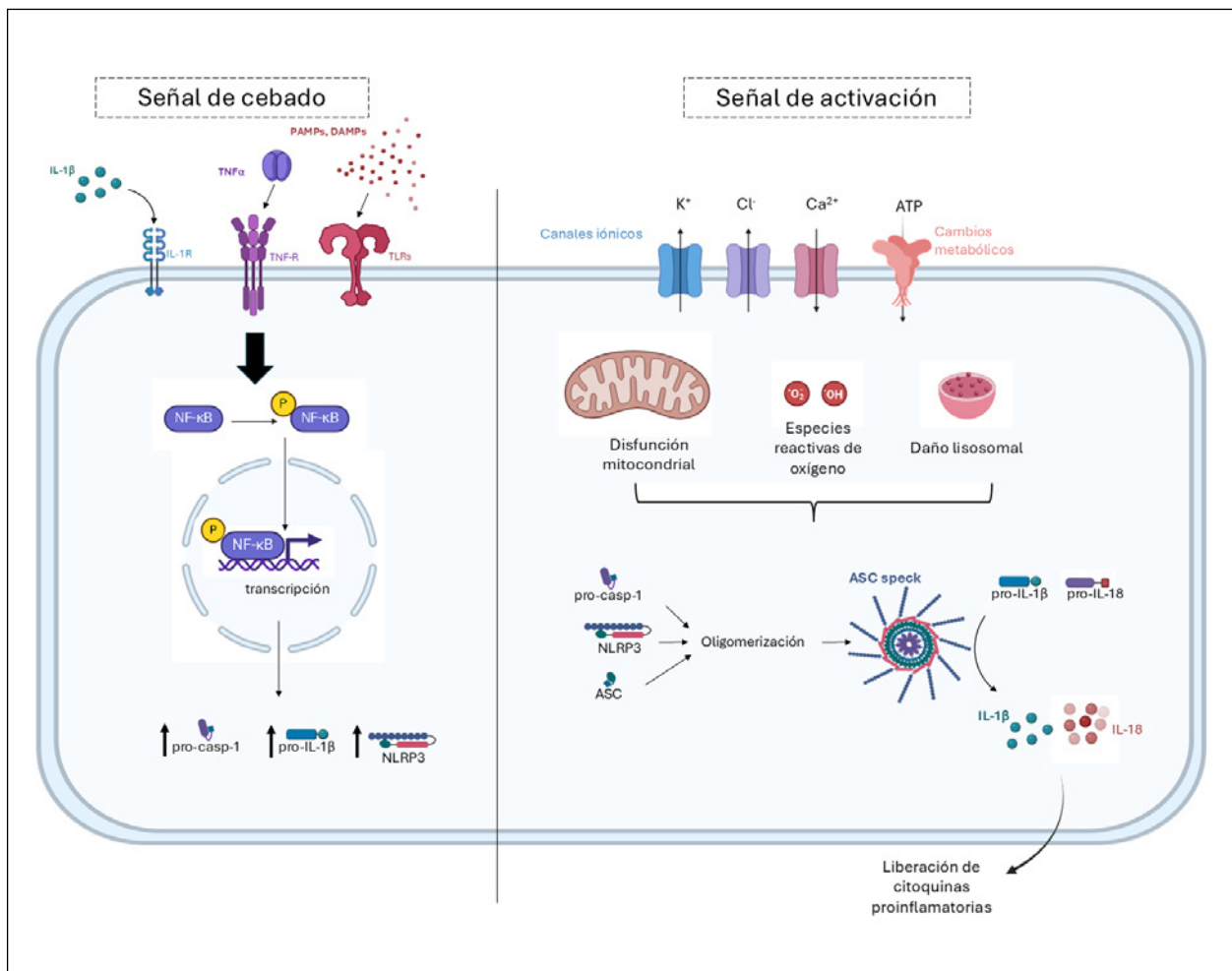


Figura 2.

## SÍNTESIS

### Efectos pro-inflamatorios de la proteína S del SARS-Cov-2 en cultivos de monocitos y endotelio humanos

Un primer hallazgo realizado por nuestro laboratorio ha sido demostrar la capacidad de la proteína S del SARS-CoV-2 para estimular por sí misma vías pro-inflamatorias en cultivos primarios de monocitos y endotelio humanos. En estos dos tipos celulares, la proteína viral activa NF- $\kappa$ B, un regulador principal de la respuesta inflamatoria, y desencadena la señalización del inflamasoma NLRP3, además de inducir la síntesis de citoquinas soluble pro-inflamatorias y alterar el balance de reguladores de la coagulación (17).

La hiper-inflamación es una característica del Covid-19, y en sus complicaciones cardiovasculares, en la que los monocitos juegan un papel crucial, liberando citoquinas como IL-6, aumentada en pacientes con Covid-19, lo que se asocia a depleción de linfocitos T (18). En monocitos humanos, la proteína S también estimula, a través de la activación de NF- $\kappa$ B, la expresión de componentes del inflamasoma NLRP3 (19), facilitando el ensamblaje del complejo activo y la generación y liberación de IL-1 $\beta$  activa.

En monocitos y células endoteliales humanas, la IL-1 $\beta$  liberada es capaz de inducir una activación adicional del inflamasoma NLRP3 (17), de modo que al promover la síntesis y liberación de IL-1 $\beta$ , la proteína S inicia un bucle auto-inflamatorio que amplifica la producción local de esta citoquina en distintos tipos celulares.

Fisiopatológicamente, la sobre-activación del inflamasoma NLRP3 en las células vasculares se ha relacionado con enfermedades vasculares, como aterosclerosis, ictus o hipertensión y, más recientemente, con la vasculopatía e hiper-inflamación asociadas a la Covid-19 (20). Es decir, la proteína S del SARS-CoV-2 puede ser detectada por el sistema innato de defensa celular y producir IL-1 $\beta$ , una citoquina inflamatoria que se ha revelado como un eje crucial en la enfermedad vascular y la aterosclerosis. En este sentido, el estudio CANTOS demuestra que el bloqueo de la IL-1 $\beta$  con el anticuerpo monoclonal canakinumab reduce la inflamación crónica de bajo grado y la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes, independientemente de otros factores como la hiperlipidemia (21).

Por tanto, la producción local de IL-1 $\beta$  en células vasculares y monocitos humanos estimulados por la proteína S puede contribuir a la disfunción vascular en la Covid-19, favoreciendo la inflamación vascular y posiblemente amplificando y agravando lesiones vasculares previas.

### Mecanismos pro-trombóticos de la proteína S del SARS-Cov-2 en cultivos de monocitos y endotelio humanos

Estrechamente relacionados con la hiper-inflamación y la hipercoagulación, los eventos trombóticos son complicaciones importantes en pacientes con Covid-19 y sintomatología post-Covid-19 (22) y quizá también en los raros efectos adversos de las vacunas basadas en mRNA para la proteína S (23). De hecho, estas complicaciones post-vacuna se han relacionado con niveles circulantes elevados de proteína S (24). En este contexto, el factor de coagulación vWF, formado en células endoteliales y megacariocitos, está elevado en pacientes con Covid-19 (25), en los que constituye un marcador de endotelio patología que predice un peor pronóstico (26). Tras su liberación, vWF se ensambla en multímeros filamentosos con alta actividad pro-coagulante y promueve la adhesión plaquetaria y la agregación (27). Para evitar la excesiva actividad trombogénica, la proteasa ADAMST-13, un regulador fisiológico de la hemostasia, recorta los multímeros de vWF en moléculas más pequeñas y menos activas (27). Nuestro laboratorio ha demostrado que, aunque tanto la proteína S como la IL-1 $\beta$  aumentan en contenido endotelial de vWF y su liberación al espacio extracelular, sólo la citoquina es capaz de inducir paralelamente la producción de ADAMST-13 que contrarresta la capacidad pro-coagulante de vWF (17). Es decir, en las células endoteliales humanas, la proteína viral S origina un desbalance en el ratio vWF:ADAMST-13 que favorece la formación de trombos, de modo similar a lo que se observa en algunas situaciones pro-coagulantes y pro-trombóticas, como la púrpura trombótica trombocitopénica o el ictus (27). En este sentido, bajos niveles de ADAMST-13 se han descrito en pacientes con Covid-19, en los que un ratio vWF:ADAMST-13 elevado se correlaciona fuertemente con la severidad de la enfermedad, mientras que se asocia con endotelio patología y disfunción inmune en pacientes con síndrome de Covid-19 persistente (28).

En paralelo, la proteína S incrementa también el contenido endotelial de otros factores implicados en las respuestas coagulantes, como FVIII y TF, igualmente asociados con la hiper-coagulabilidad en pacientes con Covid-19 (29). Estos factores se sobre-expresan asimismo en monocitos, donde la proteína S se comporta como las diferentes citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ ) liberadas en forma masiva en sujetos con Covid-19, lo que induce la expresión de TF en leucocitos y células no inmunológicas, favoreciendo un estado de hipercoagulación y la formación de trombos (29). La inhibición farmacológica del inflamasoma NLRP3 o el bloqueo de los IL-1R tienden a atenuar la sobre-expresión endotelial de factores de coagulación inducidos por la proteína S (27). Por su parte, en monocitos, el inflamasoma NLRP3 media la liberación de TF, que es un iniciador primario de la cascada de coagulación (30). Así pues, parece existir una íntima relación entre las actividades pro-inflamatorias y

pro-coagulantes de la proteína S del SARS-Cov-2, lo que permite proponer diferentes intervenciones farmacológicas para interferir con los efectos deletéreos de esta partícula viral en células inmunes y vasculares humanas (Fig. 1). Apoyando esta idea, se ha descrito en monocitos de pacientes con Covid-19 severa una sobre-activación espontánea del inflammasoma NLRP3, con secreción de IL-1 $\beta$  que puede ser revertida mediante el tratamiento de los pacientes con el bloqueante de los receptores para IL-1 anakinra (31).

### **Posibles receptores implicados en los efectos de la proteína S del SARS-CoV-2**

Aunque la ECA2 se ha identificado como un receptor relevante para la espícula del SARS-Cov-2 en muchos tipos celulares (3), no se ha detectado en cultivos primarios de monocitos humanos, ni en nuestro laboratorio (17), ni en otros estudios publicados (32). Tampoco hemos observado este receptor en células endoteliales humanas (27), al igual que otros investigadores (33). Otros receptores que pueden favorecer el reconocimiento y la interacción de la proteína S con las células huésped incluyen los receptores “toll-like” tipo 4 (TLR4), basigina (CD147) y dipeptidilpeptidasa-4 (DDP4/CD26) (4, 32). Los monocitos expresan constitutivamente receptores TLR4 de superficie, que es el receptor canónico implicado en el reconocimiento de lipopolisacáridos bacterianos y ha sido asociado con diversas patologías (34). La unión del ligando al receptor TLR4 lleva a su oligomerización que activa el factor 88 de diferenciación mieloide (MYD88) y conlleva la subsecuente activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (35). Por eso, el bloqueo de TLR4 ha sido propuesto como un posible tratamiento para pacientes de Covid-19 (36), lo que puede ser una opción interesante para atenuar las acciones directas de la proteína S como elemento viral aislado.

Además de los episodios agudos de Covid-19, la proteína S puede tener un papel en las secuelas crónicas del SARS-CoV-2, que se han relacionado con la persistencia de niveles circulantes elevados de la misma (37). Nuestra hipótesis es que una inflamación sostenida del sistema inmune y del endotelio, junto a la hipercoagulación y la trombosis mediadas por la proteína S contribuye a las secuelas crónicas de la enfermedad. Dado que los vasos sanguíneos llegan a todos los órganos y las células inmunes están presentes en todos los tejidos, ambos tipos celulares pueden ser el mecanismo común de la amplia variedad de síntomas del Covid-19 persistente. Asimismo, en su conjunto, nuestros datos apoyan el papel etiopatogénico de la proteína S en las manifestaciones clínicas del Covid-19, tanto agudas como crónicas, y sugieren que las intervenciones farmacológicas basadas en el bloqueo de esta proteína, en la inhibición del inflammasoma NLRP3, en los anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión frente a IL-1 $\beta$  o IL-1R, así como los antagonistas de TLR4, pueden ser alternativas terapéuticas válidas, junto a los tratamientos anticoagulantes.

### **Efecto pro-senescente de la proteína S del SARS-Cov-2 en endotelio humano**

Otro hallazgo importante realizado en nuestro laboratorio es la observación de que la proteína S es capaz de inducir marcadas respuestas pro-senescentes en cultivos de células endoteliales humanas (38). Conviene recordar que el envejecimiento vascular prematuro es un aspecto muy ligado al desarrollo de patología cardiovascular y suele ser un buen marcador de fragilidad individual (39). La senescencia celular es uno de los aspectos implicados en el envejecimiento vascular y que favorecen el daño tisular. Las células endoteliales senescentes sufren una parada irreversible del ciclo celular y adquieren un fenotipo senescente, secretor, pro-oxidante y pro-inflamatorio (SASP), que comparte características con el endotelio disfuncional (40). Las células endoteliales con este fenotipo SASP liberan citoquinas, como IL-6 o IL-1 $\beta$ , y otros factores oxidantes, inflamatorios y trombóticos que modifican el estado redox celular y propagan la senescencia a las células vecinas, favoreciendo la progresión de la enfermedad vascular (41). Además, las células endoteliales senescentes sobre-expresan el factor vWF y favorecen un ambiente trombogénico (42), análogo al observado en Covid-19 aguda y persistente (43).

El envejecimiento, uno de los factores de riesgo más importantes en los pacientes de Covid-19, se asocia en general a un declive de las respuestas de defensa intracelular, mientras la senescencia endotelial se caracteriza por una reducción en la capacidad antioxidante y en la homeostasis redox (44). Entre los principales factores que confieren protección a las células, el factor eritroide 2 (Nrf2) es un sistema citoprotector conservado evolutivamente que se considera un potente modulador de la longevidad en distintas especies y un mecanismo molecular que relaciona el estrés oxidativo con el envejecimiento (45). Nrf2 protege frente a estímulos oxidantes promoviendo la expresión de genes que codifican proteínas anti-oxidantes y anti-inflamatorias, como la hemoxigenasa-1 (HO-1). Esta molécula proporciona protección celular degradando grupos hemo pro-oxidantes para formar bilirrubina y monóxido de carbono como señalizador (45).

En nuestro laboratorio, hemos descrito recientemente la capacidad que tiene la proteína S del SARS-Cov-2 para debilitar este sistema protector en células endoteliales humanas (38). Una posible explicación para este efecto deletéreo puede ser la disminución de los niveles celulares de la proteína kloto producida por la presencia de la proteína S viral (38). En células endoteliales, kloto induce la expresión de Nrf2, protegiéndolas de agresiones derivadas de estrés oxidativo, mientras que tiene efectos anti-apoptóticos y anti-senescentes (46). Secundando esta hipótesis, la administración de kloto recombinante (r-kloto) en cultivos de endotelio humano revierte las acciones pro-senescentes de la proteína S (38). Asimismo, el tratamiento con angiotensina-(Ang)-(1-7) produce efectos similares, lo que

se explica porque este péptido, componente del brazo protector de sistema renina-angiotensina, aumenta los niveles intracelulares de kloto y, consecuentemente, de Nrf2 y HO-1 en células endoteliales (38, 46). Además, tanto kloto como Ang-(1-7) favorecen la secreción de óxido nítrico endotelial (47, 48) y corrigen las alteraciones de las repuestas vasodilatadoras dependientes de endotelio producidas por la proteína S (38). La capacidad de estos compuestos para prevenir la senescencia endotelial originada por diferentes estímulos ya había sido previamente demostrada por nuestro grupo (46), lo que sugiere un posible papel como agentes senoterapéuticos. En este sentido, más que eliminar las células senescentes, estos fármacos se comportan como senostáticos, capaces de prevenir el desarrollo de senescencia endotelial y la consecuente secreción de componentes pro-inflamatorios asociados al SASP, incluyendo los originados por la proteína S del SARS-Cov-2.

## CONCLUSIONES

De los resultados expuestos, podemos concluir que la proteína S del SARS-CoV-2 estimula directamente células endoteliales e inmunes de origen humano, a través de receptores no claramente determinados, promoviendo la activación de

mecanismos pro-inflamatorios, pro-coagulantes y pro-senescentes. Ello nos permite emitir la hipótesis de que la interferencia de la proteína S con su receptor eventual o con sus respectivos mecanismos de señalización puede tener implicaciones terapéuticas en las complicaciones agudas o crónicas del Covid-19, así como en los efectos adversos derivados de vacunas mRNA que expresan esta proteína.

Además, hemos demostrado la capacidad de la proteína S para activar el inflammasoma NLRP3, lo que está relacionado con la sobre-expresión de factores pro-coagulantes, así como con el agotamiento de los sistemas de defensa citoprotectora frente a la senescencia endotelial prematura inducida. Globalmente considerada, la activación del inflammasoma NLRP3 emerge como un mecanismo central en el efecto deletéreo de la proteína S del SARS-CoV-2 sobre el endotelio. La citoquina recombinante IL-1 $\beta$  mimetiza las acciones de la proteína S, lo que tiene relevancia fisiopatológica y terapéutica, ya que esta citoquina, producto principal del inflammasoma NLRP3, se ha relacionado con la patología vascular humana en el estudio CANTOS. De hecho, el SARS-CoV-2 activa la vía IL-1/IL-6 en mayor medida que otros coronavirus (49). Además, productos derivados del inflammasoma NLRP3, como IL-1 $\beta$  e IL-18 están incrementados en pacientes con Covid-19 aguda severa y correlacionan positivamente con consecuencias clínicas adversas (50).

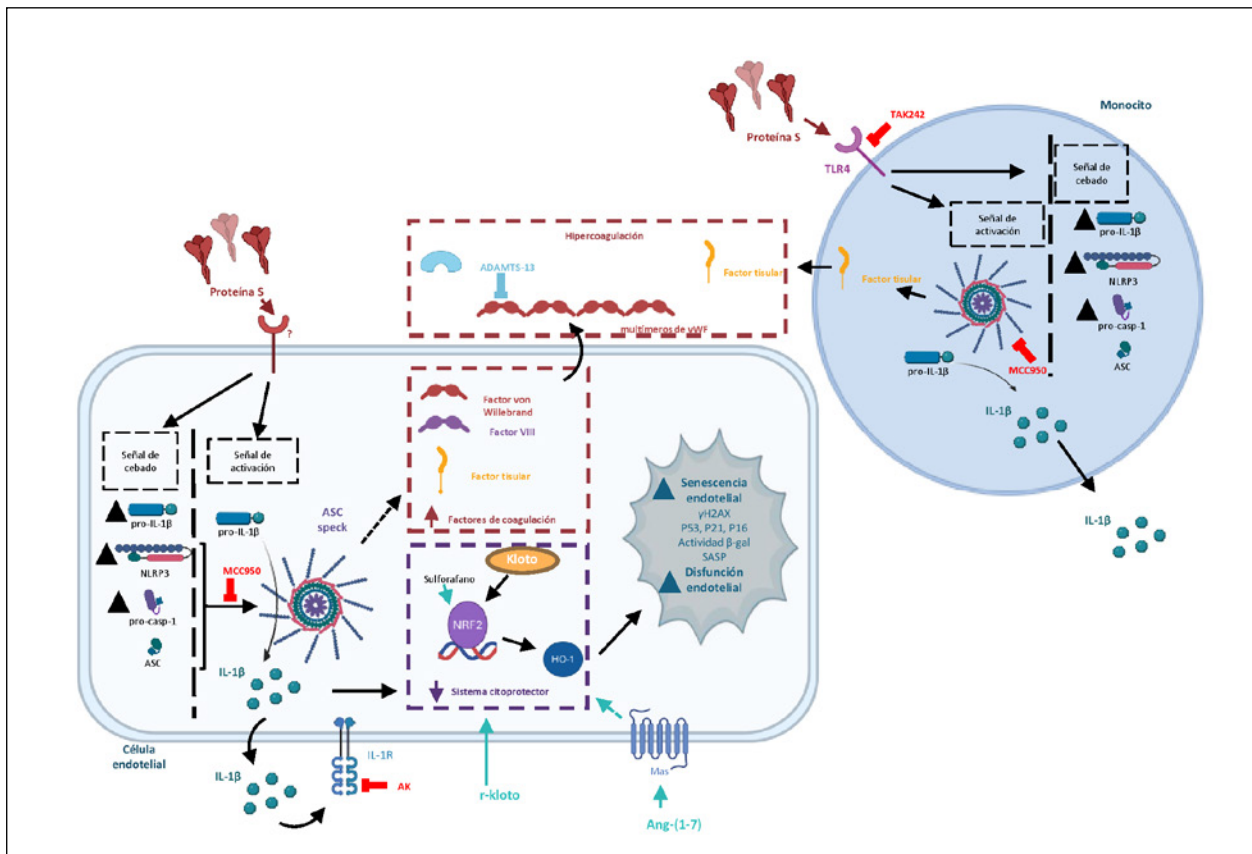


Figura 3.

Finalmente, nuestros resultados indican que ciertos elementos aislados persistentes del SARS-CoV-2, como la proteína S de la corona viral, produce daños pró-inflamatorios y pro-oxidantes en los vasos y promueve senescencia prematura y disfunción vascular (Fig. 3). Como aspectos terapéuticos a tener en consideración, cabe destacar el bloqueo de la sobre-activación del inflammasoma NLRP3 y la excesiva generación de sus productos finales, así como el empleo de fármacos como kloto y Ang-(1-7), que pueden restaurar la capacidad citoprotectora vascular, y pueden constituir alternativas farmacológicas valiosas para el tratamiento de las secuelas derivadas del Covid-19.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por la Unión Europea (REACT-EU-Comunidad de Madrid y European Regional Development Fund; SPACE2-CV-COVID-CM), el Plan Nacional de I+D (PID2020-115590RB-I00/AEI/https://doi.org/10.13039/501100011033; PID2021-126274OB-I00; PID2022-137373OB-I00-MICIU/AEI/10.13039/501100011033/FEDER, UE y PID2023-147378OB-I00-MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER, UE), y el Fondo de Investigación Sanitaria-FIS Carlos III (PI20/00923). L.S. tiene un contrato FPI Universidad Autónoma de Madrid (SFPI / 2020-00053). IV tiene un contrato Sara Borrell postdoctoral (CD22/00101). AV tiene un contrato Sara Borrell postdoctoral (CD24/00217)

#### 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

- World Health Organization. COVID-19 epidemiological update (Edition 160). 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---27-october-2023>.
- Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, et al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*. 2020;369:330–333. doi: 10.1126/science.abb9983
- Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581:215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
- Valencia I, Peiro C, Lorenzo O, et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front Pharmacol*. 2020;11:1161. doi: 10.3389/fphar.2020.01161
- Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:194–209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Martinez-Salazar B, Holwerda M, Studle C, et al. COVID-19 and the vasculature: current aspects and long-term consequences. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:824851. doi: 10.3389/fcell.2022.824851
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368:473–474. doi: 10.1126/science.abb8925
- Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
- Bai B, Yang Y, Wang Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis*. 2020;11:776. doi: 10.1038/s41419-020-02985-x
- Toldo S, Mezzaroma E, Buckley LF, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2022;236:108053. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108053
- Ding S, Xu S, Ma Y, et al. Modulatory mechanisms of the NLRP3 Inflammasomes in diabetes. *Biomolecules*. 2019;9:850. doi: 10.3390/biom9120850
- Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome—a key player in antiviral responses. *Front Immunol*. 2020;11:211. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211
- He Y, Hara H, Nuñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 Inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*. 2016;41: 1012–1021. doi: 10.1016/j.tibs.2016.09.002
- Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157:1013–1022. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.007
- Perico L, Morigi M, Galbusera M, et al. SARS-CoV-2 spike protein 1 activates microvascular endothelial cells and complement system leading to platelet aggregation. *Front Immunol*. 2022;13: 827146. doi: 10.3389/fimmu.2022.827146
- Villacampa A, Alfaro E, Morales C, et al. SARS-CoV-2 S protein activates NLRP3 inflammasome and deregulates coagulation factors in endothelial and immune cells. *Cell Commun Signal*. 2024 Jan 15;22(1):38. doi: 10.1186/s12964-023-01397-6.
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20:355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
- Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern

- recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol.* 2009;183: 787–791. doi: 10.4049/jimmunol.0901363
20. van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome dysregulated. *Front Immunol.* 2020; 11:1580. doi: 10.3389/fimmu.2020.01580
  21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377:1119–1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
  22. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020; 8:e46–7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27.
  23. Yasmin F, Najeeb H, Naeem U, et al. Adverse events following COVID-19 mRNA vaccines: a systematic review of cardiovascular complication, thrombosis, and thrombocytopenia. *Immun Inflamm Dis.* 2023; 11:e807. doi: 10.1002/iid3.807
  24. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, et al. Circulating spike protein detected in post-COVID-19 mRNA vaccine myocarditis. *Circulation.* 2023; 147:867–876. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025
  25. Ward SE, Curley GF, Lavin M, et al. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br J Haematol.* 2021; 192:714–719. doi: 10.1111/bjh.17273
  26. Wibowo A, Pranata R, Lim MA, et al. Endotheliopathy marked by high von Willebrand factor (vWF) antigen in COVID-19 is associated with poor outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022; 117:267–273. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.051
  27. Santamaria S, de Groot R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease. *Open Biol.* 2020; 10:200333. doi: 10.1098/rsob.200333
  28. Marco A, Marco P. Von Willebrand factor and ADAMTS13 activity as clinical severity markers in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombol.* 2021; 52:497–503. doi: 10.1007/s11239-021-02457-9
  29. Sachetto TAA, Mackman N. Tissue factor and COVID-19: an update. *Curr Drug Targets.* 2022; 23:1573–1577. doi: 10.2174/1389450123666220926144432
  30. Zelaya H, Rothmeier AS, Ruf W. Tissue factor at the crossroad of coagulation and cell signaling. *J Thromb Haemost.* 2018; 16:1941–1952. doi: 10.1111/jth.14246
  31. Bertoni A, Penco F, Mollica H, et al. Spontaneous NLRP3 inflammasome-driven IL-1 $\beta$  secretion is induced in severe COVID-19 patients and responds to anakinra treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150:796–805. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.029
  32. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020; 75:2829–2845. doi: 10.1111/all.14429
  33. McCracken IR, Saginc G, He L, et al. Lack of evidence of angiotensin-converting enzyme 2 expression and replicative infection by SARS-CoV-2 in human endothelial cells. *Circulation.* 2021; 143:865–868. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052824
  34. den Dekker WK, Cheng C, et al. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization. *Atherosclerosis.* 2010; 209: 314–320. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.075
  35. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42:145–151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006
  36. Kaushik D, Bhandari R, Kuhad A. TLR4 as a therapeutic target for respiratory and neurological complications of SARS-CoV-2. *Expert Opin Ther Targets.* 2021; 25:491–508. doi: 10.1080/14728222.2021.1918103
  37. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023; 76: e487–90. doi: 10.1093/cid/ciac722
  38. Villacampa A, Shamoan L, Valencia I, et al. SARS-CoV-2 S protein reduces cytoprotective defenses and promotes human endothelial cell senescence. *Aging Dis.* 2024 Jul 5. doi: 10.14336/AD.2024.0405.
  39. Saz-Lara A, Cavero-Redondo I, Pascual-Morena C, et al. Early vascular aging as an index of cardiovascular risk in healthy adults: confirmatory factor analysis from the EVAs-Cu study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Aug 17; 22(1):209. doi: 10.1186/s12933-023-01947-9.
  40. Khavinson V, Linkova N, Dyatlova A, et al. Senescence-associated secretory phenotype of cardiovascular system cells and inflammation: perspectives of peptide regulation. *Cells.* 2022 Dec 27;12(1):106. doi: 10.3390/cells12010106.
  41. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: Many therapeutic avenues. *Genes Dev.* 2020 Dec 1; 34(23-24):1565-1576. doi: 10.1101/gad.343129.120
  42. Bochenek ML, Schütz E, Schäfer K. Endothelial cell senescence and thrombosis: Ageing clots. *Thromb Res.* 2016; 147:36-45. doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.019.
  43. Valencia I, Lumpuy-Castillo J, Magalhaes G, et al. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23(1):75. doi: 10.1186/s12933-023-02097-8.
  44. Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. *Exp Mol Med.* 2023;55(1): 1-12. doi: 10.1038/s12276-022-00906-w.



45. Yu C, Xiao JH. The Keap1-Nrf2 System: A mediator between oxidative stress and aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021: 6635460. doi: 10.1155/2021/6635460.
46. Romero A, San Hipólito-Luengo Á, Villalobos LA, et al. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis protects from endothelial cell senescence via klotho and Nrf2 activation. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12913. doi: 10.1111/acel.12913.
47. Peiró C, Vallejo S, Gemhardt F, et al. Complete blockade of the vasorelaxant effects of angiotensin-(1-7) and bradykinin in murine microvessels by antagonists of the receptor Mas. *J Physiol*. 2013;591(9): 2275-85. doi: 10.1113/jphysiol.2013.251413.
48. Richter B, Haller J, Haffner D, et al. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Pflugers Arch*. 2016;468(9): 1621-35. doi: 10.1007/s00424-016-1858-x.
49. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
50. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY, et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-cov-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20201707. doi: 10.1084/jem.20201707.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Sánchez Ferrer CF, Villacampa Calvo A, Shamoón L, Lorenzo González O, Peiró Vallejo C. Citoquinas y particular virales como inductoras de daño vascular en COVID-19. *An RANM*. 2025;142(01): 73–81. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev07**

---

# MUERTE EN EL HOSPITAL: EVALUACIÓN ECONÓMICA Y CALIDAD PERCIBIDA CUANDO INTERVIENE UN EQUIPO DE CUIDADOS PALIATIVOS

## DEATH IN THE HOSPITAL: ECONOMIC EVALUATION AND PERCEIVED QUALITY WHEN A PALLIATIVE CARE TEAM IS INVOLVED

María Herrera Abián<sup>1,2</sup>; Cristóbal Suárez Rueda<sup>3</sup>; Leopoldo Bárcena Goitiandia<sup>1</sup>; Cristina Antón Rodríguez<sup>2</sup>; Ángel Jiménez Rodríguez<sup>1</sup>

1. Hospital Universitario Infanta Elena de Valdemoro (Madrid).

2. Universidad Francisco de Vitoria (Madrid).

3. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla CSVE.

### Palabras clave:

Cuidados Paliativos;  
Costes;  
Cuidadores;  
Muerte.

### Keywords:

Palliative Care;  
Cost;  
Caregives;  
Death.

### Resumen

**Introducción:** El proceso de morir ha cambiado a lo largo de la historia según la cultura y las circunstancias sociales. Hoy, la mayoría de los fallecimientos ocurren en hospitales, lo que incrementa el gasto sanitario sin necesariamente mejorar la calidad de vida de pacientes y familiares. Los equipos de cuidados paliativos reducen costes al facilitar el final de vida en domicilios o centros de apoyo, aunque el entorno hospitalario ha sido menos estudiado.

**Objetivos:** Evaluar la influencia de una Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) en el último ingreso hospitalario, analizando tanto los costes de recursos utilizados como la satisfacción con la atención recibida.

**Método:** Se realizó una investigación mixta con diseño explicativo secuencial. Primero, un estudio cuantitativo comparativo observó la adecuación terapéutica y el ahorro de costes en pacientes atendidos por UCP frente a otros servicios (NO-UCP) durante su último ingreso (2016-2018). Se analizaron datos sobre pruebas diagnósticas, intervenciones y fármacos, comparando grupos mediante la prueba de Fisher. Luego, un estudio cualitativo descriptivo analizó entrevistas a cuidadores de pacientes fallecidos para valorar la práctica médica de la UCP.

**Resultados:** El análisis bivariante mostró que ambos grupos de pacientes eran comparables. Los pacientes UCP consumieron significativamente menos recursos: pruebas, intervenciones y fármacos. El gasto total por paciente se redujo en un 50%, pasando de 525 a 262 euros, con ahorros estadísticamente significativos en todos los aspectos. Además, el análisis temático mostró una clara satisfacción en los familiares de pacientes UCP, quienes valoraron el control de síntomas, la información recibida y el apoyo emocional. En contraste, el grupo NO-UCP mostró menor satisfacción.

**Conclusiones:** La UCP es más eficiente en la atención de pacientes en el final de vida, con costes significativamente menores y mayores niveles de satisfacción familiar, especialmente en el control de síntomas y el apoyo durante el proceso de despedida.

### Abstract

**Introduction:** The process of dying has evolved over time due cultural factors, including changes in the place of death and the role of physicians. Although hospitals may not be the ideal setting for end-of-life care, they are now the most frequent location, leading to increased healthcare costs without necessarily improving quality of life for patients and their loved ones. Palliative care teams help reduce healthcare costs by facilitating end-of-life care in non-hospital environments. However, few studies have examined inpatient palliative care costs.

**Objectives:** This study aims to analyze the impact of a palliative care unit (PCU) on inpatient care, focusing on cost reduction and care satisfaction. The hypotheses are:

- PCUs reduce interventions, lowering care costs.
- PCUs improve care by enhancing communication, providing emotional support, and facilitating farewells.

**Methods:** A mixed-methods study was conducted in a tertiary hospital, comparing PCU and non-PCU care for dying patients.

### Autor para la correspondencia

María Herrera Abián

Hospital Universitario Infanta Elena de Valdemoro (Madrid)

Avda. Reyes Católicos ,21 · 28342 Valdemoro, Madrid

Tlf.: +34 655 104 947 | E-Mail: maría.herrera@quironosalud.es

1. A quantitative retrospective case-control study (2016-2018) evaluated therapeutic appropriateness and cost-efficiency for patients with advanced disease and high mortality risk. Data included medication, diagnostic tests, analyzed using Fisher's exact test.
2. A qualitative descriptive case series followed, analyzing interviews with carers of deceased patients. Thematic analysis assessed good practices in PCU care.

**Results:** The bivariate analysis showed that both patient groups were comparable. PCU patients consumed significantly fewer resources, including tests, interventions, and medications. The total cost per patient was reduced by 50%, from 525 to 262 euros, with statistically significant savings in all aspects. Additionally, the thematic analysis revealed clear satisfaction among the relatives of PCU patients, who appreciated symptom control, the information received, and emotional support. In contrast, the non-PCU group reported lower satisfaction.

**Conclusions:** PCUs provide more efficient care for advanced disease patients at the end of life, with significantly lower costs and greater family satisfaction, particularly in communication and support.

## INTRODUCCIÓN

En las sociedades occidentales, el mayor porcentaje del gasto en salud corresponde a la etapa terminal de la vida (1,2,3); esta situación, sumada al envejecimiento de la población en esta parte del mundo, ha generado un rápido crecimiento del gasto sanitario en los últimos años (1, 4).

Hay estudios que demuestran que la atención de pacientes con enfermedad avanzada equipos de cuidados paliativos (CP) disminuye el coste de la atención, sin disminuir la calidad en su atención lo que hace que sean coste eficiente en comparación con otros servicios (5,6).

A pesar de que la atención por parte de los equipos de CP haya mostrado esta eficiencia, todavía existe un desarrollo deficiente de los CP (7): anualmente, entre 27 y 40 millones de personas no acceden a CP, ocurriendo de forma desigual según los países (8, 9, 10) y aunque es evidente el crecimiento sostenido de los CP, en muchos lugares se ha ralentizado en la última década (9, 11, 12).

El sistema sanitario público español ha experimentado un incremento sostenido en su presupuesto con el aumento de atenciones en urgencias y el mayor número de ingresos no planificados en las últimas semanas de vida (13), aunque en nuestro país solo existe cobertura paliativa para el 50% de la población (14).

En la mayor parte de los estudios sobre análisis de coste eficiencia de CP, su objetivo se ha centrado en medir su impacto sobre el número de hospitalizaciones, el tiempo de estancia hospitalaria, estancia en UCI, visitas a las urgencias, y el número de reingresos a los 30 días del alta (15); no en la actividad dentro del hospital.

Por todo esto y dado que el 75 % de las muertes actualmente ocurre en los hospitales (16)

queríamos comprobar qué ocurre cuando en un hospital terciario interviene un equipo de cuidados paliativos en pacientes en final vida, comparando con lo que ocurre con pacientes en la misma situación de terminalidad pero sin acceso a un paliativista. No evitando el ingreso como en otros estudios, sino interviniendo en el mismo ingreso del fallecimiento en pacientes con mismo riesgo de mortalidad al ingreso.

La especial aportación de esta investigación radica es comparar grupos de pacientes con el mismo grado de severidad y riesgo de mortalidad atendidos durante su último ingreso hospitalario: demostrar ahorro de costes por los paliativistas en mismo medio hospitalario y mostrar que el ahorro de gasto no implica menor calidad si no todo lo contrario.

Como objetivo proponemos un análisis coste eficiencia de la atención al final de la vida durante su último ingreso, comparando el coste de las pruebas, intervenciones y tratamientos administrados, con relación a si los pacientes son atendidos por la UCP o por otra unidad. Además, valoramos si esta asistencia es mejor percibida por las familias cuidadoras.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Investigación mixta secuencial.

### Estudio cuantitativo:

Estudio observacional retrospectivo comparativo entre los pacientes fallecidos por enfermedad avanzada y son atendidos por CP en el periodo de tres años (enero 2016 - diciembre 2018) en el Hospital Universitario Infanta de Valdemoro, Madrid.

Para asegurar que los atendidos por la UCP y otros servicios eran homogéneos, se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión:

1. Necesidades paliativas: criterios NECPAL de inclusión en programa de CP (17). Consistente en respuesta negativa a la pregunta: “¿Le sorprendería que su paciente falleciera en los próximos 12 meses?”
2. Mismo Severity of Illness Index (SOI) como criterio de gravedad, y el Risk of Mortality (MOR) como criterio de mortalidad. Según estos índices se entiende por riesgo de mortalidad la probabilidad de morir por el diagnóstico que ha motivado el ingreso, valorado en una escala del 1 al 4 donde 1 es menor riesgo, 2 moderado, 3 mayor y 4 extremo (18,19,20). Se incluyeron los pacientes con riesgo de gravedad y mortalidad (MOR & SOI) superior a 2.

Gracias a estos indicadores se consigue hacer grupos totalmente homogéneos en cuanto a gravedad independientemente del motivo de ingreso y del servicio al que perteneces. Por esto los grupos son comparables en todos los ámbitos.

Criterios de exclusión: <18 años, fallecidos en accidentes, o ingresos en situación de pre-éxito.

Finalmente se segmentó la base de datos por agrupaciones según fallecimiento siguiendo el Grupo Relacionado Diagnóstico (GRD) (21).

Los costes unitarios por prueba diagnóstica y transfusión utilizados son los referidos en la Orden 727/2017, de 7 de agosto, del consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid, actualizados al 2020. Los costes de fármacos son extraídos de la farmacia hospitalaria.

### **Estudio Cualitativo:**

Realizamos un estudio de casos cualitativo comparando cómo era la percepción cuando intervenía CP. Los métodos cualitativos son útiles para investigar las creencias, valores y motivaciones detrás de las opciones de salud individuales (22).

Se realizó un muestreo intencional buscando los cuidadores principales de los pacientes fallecidos, siendo el criterio de inclusión haber acompañado durante más de 50 horas semanales al paciente durante su último ingreso. Para determinar el número de participantes se utilizó el criterio de redundancia o saturación de la información (23) en el que la inclusión de más participantes o las fases de recopilación de datos no proporcionarían más información pertinente al estudio. En la presente tesis este criterio se alcanzó en el participante número diez de cada grupo. Por consenso entre investigadores, se siguió recogiendo datos y se completó hasta doce en cada grupo de participantes, para confirmar la información obtenida.

Los tres investigadores expertos en estadística cualitativa realizaron una codificación y análisis de códigos y categorías.

Para la recogida se utilizaron entrevistas semiestructuradas con una guía de preguntas abiertas sobre medicación, control de síntomas, manejo de la información, oportunidad de despedirse y apoyo emocional. Se construyó basándose en estudios previos realizados por Fernández Isla et al (24), Hernández Bello et al. y Molina Linde et al (25).

Las entrevistas fueron por teléfono por la situación de pandemia COVID-19. Tras previo consentimiento todas las entrevistas fueron grabadas (en audio) y posteriormente transcritas a texto sin inteligencia artificial.

Se hizo primero un análisis temático inductivo de los datos, donde se identificó el contenido más descriptivo para obtener códigos (unidades de significado) y elaborar así la codificación. Posteriormente, las unidades de significado se agruparon en grupos de significado comunes para definir los temas principales. El resultado final fue la identificación de temas emergentes de los datos.

### **Consideraciones éticas:**

Se solicitó y se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Los participantes reclutados en la presente tesis dieron su consentimiento a través del Portal del Paciente para su participación voluntaria.

La información difundida y obtenida se trató en todo momento de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Este trabajo es fruto de mi tesis doctoral titulada: Morir en el hospital. Estudio comparativo cuando interviene un equipo de Cuidados Paliativos.

Leída en la Universidad Francisco de Vitoria el 18 de marzo de 2024.

## **RESULTADOS**

### **Estudio Cuantitativo:**

De los 1833 fallecidos en Hospital Universitario Infanta Elena entre enero de 2016 y diciembre de 2018, 1591 cumplían criterios de inclusión.

El análisis bivariante para determinar la homogeneidad de los grupos no mostró diferencias por índice de gravedad ni por riesgo de mortalidad entre los grupos MOR y SOI, esto se objetiva en tabla 1 junto con las características demográficas.

Tabla 1. Características de la población de estudio y distribución de esta en función de si fueron o no atendidos o en UCP

	TOTAL	UCP	NO-UCP	SIGNIFICACIÓN
N	1370	442 (32,3%)	928 (67,7%)	
EDAD	85 (3)	83 (16)	86 (11)	p<0,001
SEXO:				
Hombre	666 (48,6%)	230 (52,0%)	436 (47,0%)	p= 0,080
Mujer	705 (51,4%)	212 (48,0%)	593 (53,0%)	
AÑO DE FALLECIMIENTO				
2016	430 (31,4%)	145 (32,8%)	285 (30,7%)	p=0,086
2017	473 (34,5%)	164 (37,1%)	308 (33,2%)	
2018	468 (34,1%)	133 (30,1%)	335 (36,1%)	
ÍNDICE DE GRAVEDAD				
2	59 (4,3%)	14 (3,2%)	45 (4,8%)	p=0,307
3	684 (49,9%)	228 (51,6%)	456 (49,1%)	
4	628 (45,8%)	200 (45,2%)	427 (46,0%)	
RIESGO DE MORTALIDAD				
3	639 (46,6%)	212 (48,0%)	427 (46,0%)	p=0,499
4	731 (53,4%)	230 (52,0%)	501 (54,0%)	
DIAGNÓSTICO (GRD ÉXITUS)				
Oncológico	177 (12,9%)	130 (29,4%)	47 (5,1%)	P <0,001
Sepsis	470 (34,3%)	166 (37,6%)	304 (32,7%)	p=0,078
Respiratorio	357 (26,0%)	76 (17,2%)	281 (30,2%)	p=<0,001
Cardiovascular	153 (11,2%)	38 (8,6%)	115 (12,4%)	p=0,038
Otros cardiológicos	67 (4,9%)	14 (3,2%)	53 (5,7%)	p=0,042
Insuficiencia hepática o renal	47 (3,4%)	7 (1,6%)	40 (4,3%)	p=0,010
Digestivo no oncológico	48 (3,5%)	5 (1,1%)	42 (4,5%)	p=0,001
Otros	52 (3,8%)	6 (1,4%)	46 (5,0%)	p=0,001
ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	5 (7)	4 (5)	6 (7)	p<0,001

La tabla 2 muestra un menor consumo estadísticamente significativo en recursos empleados cuando fueron atendidos por la UCP. La proporción de pacientes en los que se realizan cirugías, pruebas diagnósticas, analíticas, así como fármacos, siempre es inferior y estadísticamente significativa cuando son atendidos por UCP. La disminución de consumo de fármacos se observa tanto en la última semana como el último día.

En la tabla 3 vemos el análisis de costes por intervenciones, consumo de fármacos, y coste ajustado por día, siendo menores pacientes atendidos por UCP. La diferencia de gasto por paciente durante el ingreso es considerable, de 265,89 a 532,19 € (un 50% menor). Hipotéticamente se podría inferir que si todos hubieran sido tratados por unidades con los mismos criterios que la UCP el ahorro total hubiera sido de 364.890,30 euros.

Tabla 2. Consumo de recursos en la última semana de vida en función de si fueron o no atendidos o en UCP.

	UCP	No-UCP	Significación
	Me (IQR)	Me (IQR)	
N	442 (32,3%)	928 (67,7%)	
Estancia hospitalaria (días)	4 (5)	6 (7)	p<0,001
Número Analíticas	2 (3)	4 (4)	p<0,001
Tomografía Freq (%)	63 (14,3%)	241 (26,0%)	p<0,001
Radiografía Freq (%)	305 (69,0%)	785 (82,9%)	p<0,001
Nutrición Freq (%)	69 (15,6%)	195 (21,0%)	p=0,018
Cirugías Freq (%)	4 (0,9%)	46 (5,0%)	p<0,001
Transfusiones Freq (%)	47 (5,0%)	14 (3,2%)	p=0,235
Fármacos última semana	18 (11)	20 (12)	P<0,001
Fármacos último día	14 (8)	17 (9)	P<0,001

Tabla 3. Evaluación del coste de morir en el hospital y comparación de estos entre pacientes UCP vs No-UCP.

	UCP		NO UCP		Diferencia	
	Mediana	Amplitud Intercuartil	Mediana	Amplitud Intercuartil		
Costes por paciente (€)						
Coste Otras Intervenciones	152,00 €	226,50 €	246,00 €	380,00 €	94,00 €	p<0,001
Coste Tratamiento Farmacológico	67,99 €	158,54 €	165,38 €	460,24 €	97,39 €	p<0,001
Coste Total	265,89 €	474,36 €	532,19 €	980,48 €	266,30 €	p<0,001
Coste Total por día	74,27 €	127,35	115,80 €	142,27 €	41,53 €	p<0,001
N	442		928			

En el desglose de análisis de costes por grupo diagnóstico, que de nuevo muestra ser más económico en todos los grupos cuando fueron atendidos en la UCP. Existiendo diferencia estadísticamente significativa por ingreso global y por día de ingreso.

En los fármacos analizados en final de vida observamos que no solo el gasto era inadecuado, también el tipo de fármaco. En el grupo UCP se administraban fármacos más coherentes con el control sintomático como levomepromazina, fentanilo y morfina.

En cuanto a pruebas, al 90% del grupo NO-UCP se le realizaron perfiles analíticos durante las 72 horas previas al deceso, frente al 34% en la cohorte paliativa ( $p < 0.001$ )."

### Estudio Cualitativo:

La entrevista semiestructurada la realizaron un total de 24 participantes. Todos ellos consintieron a través del Portal del paciente la Participación.

Participantes: 24 en total. UCP: 8 mujeres (5 hijas y 3 esposas) 1 marido y 3 hijos. NO-UCP: 8 mujeres (5 hijas y 3 esposas) y 4 hijos varones. Edad media UCP: 59.7 años, y en NO-UCP: 56.6 años

El primer tema incluyó dos categorías: pruebas diagnósticas y tratamiento, y control de síntomas.

El segundo tema versó sobre la excelencia de los profesionales e incluyó tres categorías: comunicación que incluía la información sobre el proceso y el pronóstico, el apoyo emocional tanto al paciente como a los cuidadores y facilitación del proceso de despedida.

Los resultados mostraron mayor satisfacción en el grupo UCP:

"Todas las pruebas fueron apropiadas, el médico vino y explicó todo" (UCP).

"Ordenaron muchos análisis de sangre y no nos dijeron los resultados, (nuestro familiar) tenía los brazos hinchados. Fue una carga obligarlo a tragar el medicamento" (No UCP).

"Nos dijeron que iba a estar tranquilo, pero no parecía tranquilo" (No- UCP).

"Se estaba asfixiando, pero nadie vino a ayudar" (No-UCP).

"Mucho mejor controlado que en casa y que en otros ingresos (los síntomas)" (UCP).

"Pero le sentaba bien, no tenía dolor...estuvo muy bien controlado" (UCP).

"Su atención fue excelente, hablamos con ellos como si fueran amigos. Podía hablar con ellos cuando quisiera ". (UCP).

"Era obvio que éramos un procedimiento puro". (No-UCP).

Toda familia se despidió incluso los niños". (UCP).

"Nunca nos dijeron que podría ser el último ingreso hospitalario, no pudimos despedirnos". (No-UCP).

### DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta investigación demuestran una reducción significativa en los costes asociados a la hospitalización en el último ingreso de los pacientes con mismo nivel de gravedad y riesgo de mortalidad si son atendidos por UCP. La diferencia es claramente significativa tanto en coste global como en coste por día.

Si bien estudios previos habían documentado la eficiencia económica de los cuidados paliativos mediante la reducción de reingresos y estancias hospitalarias, nuestro trabajo aporta evidencia novedosa sobre la optimización de recursos durante la hospitalización. Este estudio muestra que uno de los principales factores del ahorro se debe a un uso apropiado de los medios diagnósticos, intervenciones, y gasto farmacéutico dentro del hospital.

Identificamos gran nivel científico-técnico en las unidades convencionales que carecen de competencias paliativas, resultando en intervenciones desproporcionadas con escaso beneficio pero elevado impacto económico y sus especialistas con falta de formación en competencias paliativas (26), lo que puede llevar al uso de recursos que no aportan beneficios, y ocasionar un coste elevado. Nuestros resultados refuerzan el paradigma de Chochinov sobre dignidad terapéutica, donde el enfoque transita de la curación a la contención "priorizando el alivio del sufrimiento mediante acompañamiento profesionalizado y limitación de medidas fútiles." (27,28)

A diferencia de investigaciones previas focalizadas en oncología (29) (donde el ahorro deriva principalmente de evitar quimioterapias tardías), nuestro estudio incluye patologías no oncológicas y cuantifica el ahorro intrínseco al manejo intrahospitalario. De forma similar, existen estudios que muestran beneficio económico con mejor coste eficiencia en pacientes no oncológicos atendidos por equipos de CP, pero de nuevo se han centrado en la reducción global de costes generales y no en un análisis de coste según recursos empleados (30,31) como el nuestro.

Cabe destacar, por su originalidad, la homogeneidad del grupo estudiado: pacientes con alto riesgo de morbimortalidad en los que era previsible su fallecimiento. Esto permite comparar el empleo de recursos desde una óptica de proporcionalidad de tratamientos entre ambos grupos. El

haber realizado un análisis en función del GRD, nos muestra cómo se han utilizado los recursos según diagnóstico y especialidad y puede guiarnos en futuras investigaciones.

Es destacable en nuestra investigación que los fármacos que utiliza el grupo UCP son dirigidos al control sintomático desde las 72 horas previas al fallecimiento lo que indica mucho más acierto en el enfoque terapéutico y asegura un buen control sintomático. Esta medicación no la encontramos con tanta frecuencia en el grupo No-UCP donde el gasto farmacológico es mucho mayor y los fármacos no parecen los más adecuados en final de vida.

Se ha demostrado que los pacientes que reciben CP presentan mejor calidad de vida y menor riesgo de desarrollar síntomas depresivos (32); también utilizan menos recursos sanitarios (33).

Nuestro estudio cualitativo reveló experiencias diametralmente opuestas: los familiares de pacientes UCP destacaron control sintomático efectivo y comunicación clara, mientras el grupo NO-UCP reportó deficiencias en manejo del dolor y oportunidades perdidas para despedidas.

Nuestro estudio muestra que los familiares experimentaron la oportunidad de prepararse para la muerte de sus seres queridos como una ayuda para comprender y aceptar la situación, lo que facilitó el proceso de despedida. Experiencias similares encontramos en otros estudios de la literatura, donde las familias muestran que la mejora de la comunicación está claramente relacionada con una mayor satisfacción (34,35).

Por lo tanto, vemos que esta gestión adecuada de recursos de nuestro estudio no solo hace el sistema más sostenible, sino que evita molestos y dolorosos procedimientos a los pacientes en final y así nos lo narran las familias entrevistadas.

Teniendo en cuenta que la mayoría de la población fallece en hospitales, es fundamental buscar criterios de calidad para esta etapa. Gracias a este estudio mixto podemos analizar varios aspectos de la calidad asistencial y calidad de muerte en nuestro centro, e intentar definir unos modelos ideales.

Donabedian define la calidad de la asistencia sanitaria como “el nivel de utilización de los medios más adecuados para conseguir las mayores mejoras en la salud” (36,37). De todas las dimensiones de calidad asistencial definidas por él, vemos que en nuestro estudio destacan la eficiencia, la satisfacción y la adecuación.

Fruto de esta investigación, la bibliografía, y nuestra experiencia proponemos este decálogo de actuación que inspire a los profesionales a la hora de atender a sus pacientes en final de vida (Tabla 4).

Derivamos en tres imperativos asistenciales tras analizar este estudio: la integración precoz de paliativos en hospitales, el desarrollo de protocolos para limitación de tratamiento en pacientes con alto riesgo de mortalidad y la formación transversal en comunicación de malas noticias y control sintomático para todos los especialistas.

Esta formación es básica siendo los médicos testigos de excepción de la vida humana como dice Herrera (38), más aún en el periodo final.

Tabla 4. Decálogo de Calidad en Final de Vida

1	Acceso a Cuidados Paliativos o a un experto en pacientes complejos
2	Participación del paciente y su familia en la planificación de cuidados
3	Historia clínica completa: valores, social, espiritual y especificar el techo terapéutico
4	Dignidad del paciente. Implantación del Cuestionario TIME (This Is ME)
5	Información sincera, tolerable con tiempo y compasión
6	Facilitar la despedida, ayudar a afrontar la muerte y acompañar a la familia en el final
7	Favorecer acompañamiento espiritual. Habitación individual
8	Adecuado control de síntomas, comprobaciones y rescates
9	Minimizar uso de fármacos, profilácticos, suplementos... Planificar el horario de medicación
10	Evitar vías intravenosas (usar vía subcutánea), frenar pruebas innecesarias y ventilación mecánica invasiva. Minimizar intervenciones y traslados.



Aunque es complicado definir una buena muerte, la necesidad de sentir que uno importa es universal. Han pasado más de 50 años desde que Cicely Saunders (fundadora de los CP) compartió la sabiduría de este enfoque, y ahora, cuando el desarrollo de la inteligencia artificial dejará fuera de la ecuación a médicos técnicos, reivindicamos el papel fundamental de los CP.

Una limitación de esta investigación es que se realizó en un único centro hospitalario lo que se intenta compensar con esta amplia muestra. Otra peculiaridad es la distribución de ingresos por el jefe del área médica en sesión hospitalaria y la falta de camas de oncología por lo que la mayoría de los pacientes oncológicos ingresan en cuidados paliativos. Proponemos para esto completar este estudio en otros centros hospitalarios siguiendo este modelo.

## CONCLUSIONES

Pacientes con enfermedad avanzada y alto riesgo de fallecimiento a corto plazo, a mismo índice de gravedad y riesgo de mortalidad, es significativamente más coste eficiente fallecer atendido por una UCP. Este ahorro se mantuvo tras ajustar los costes por día de ingreso, y agrupando por GRD.

En el grupo UCP los fármacos administrados en final de vida son menos y acordes con el control sintomático. Así mismo en el grupo UCP se realizan menos analíticas en las últimas 72 y 24 horas de vida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Las familias atendidas en UCP refieren haber estado mejor informadas tanto sobre la finalidad de las pruebas como sobre la gravedad de la situación y el mal pronóstico a corto plazo de los pacientes atendidos. Perciben mejor control de los síntomas, y tuvieron oportunidad de despedirse.

Se refuerza así la importancia de promover un cambio cultural en el ámbito hospitalario en relación con el concepto de muerte digna. La inclusión de los CP en la planificación del tratamiento debe ser vista como una oportunidad para mejorar la calidad de vida y no como una renuncia a la atención médica. Para ello, es fundamental sensibilizar tanto a los profesionales de la salud como a los responsables de la toma de decisiones sanitarias sobre los beneficios de este enfoque, promoviendo su integración en las políticas hospitalarias y en los planes de atención de salud pública.

Por lo tanto los CP representan una herramienta fundamental para optimizar la atención en el final de la vida, garantizando que los pacientes reciban un tratamiento acorde con sus deseos y necesidades. Su implementación generalizada en los hospitales no solo contribuiría a una mejor calidad asistencial, sino que también permitiría una gestión más eficiente de los recursos sanitarios.

## AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Investigación Fundación Jiménez Díaz y a la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria.

## 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. Yabroff KR, Lamont EB, Mariotto A, et al. Cost of care for elderly cancer patients in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(9):630-641. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn103>
2. Chastek B, Harley C, Kallich J, Newcomer L, Paoli CJ, Teitelbaum AH. Health care costs for patients with cancer at the end of life. *J Oncol Pract.* 2012;8(6S):75s-80s. <http://dx.doi.org/10.1200/jop.2011.000469>
3. Lubitz JD, Riley GF. Trends in medicare payments in the last year of life. *N Engl J Med.* 1993;328(15):1092-1096 <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199304153281506>
4. May P, Garrido MM, Cassel JB, et al. Palliative care teams' cost-saving effect is larger for cancer patients with higher numbers of comorbidities. *Health Aff (Millwood).* 2016;35(1):44-53. <http://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2015.0752>
5. Wolff JL, Dy SM, Frick KD, Kasper JD. End-of-life care: findings from a national survey of informal caregivers: Findings from a national survey of informal caregivers. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):40-46. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.1.40>
6. Blecker S, Johnson NJ, Altekrose S, Horwitz LI. Association of occupation as a physician with likelihood of dying in a hospital. *JAMA.* 2016;315(3):301-303. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.16976>
7. Centeno C, Sitte T, de Lima L, et al. CCST. Documento de Posición Oficial sobre la Promoción Global de Cuidados Paliativos: Recomendaciones del Grupo Internacional Asesor PAL-LIFE de la Academia Pontificia de la Vida, Ciudad del Vaticano. *J Palliat Medicine.* 2018;21(10):1398-1407
8. World Health Assembly. Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course. 2014 [citado el 12 de agosto de 2023]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162863>
9. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report.

- Lancet. 2018;391(10128):1391-1454. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32513-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32513-8)
10. Connor SR. Global atlas of palliative care at the end of life. Sepulveda Bermedo MC, editor. London, England: Worldwide Hospice Palliative Care Alliance; 2014.
  11. The 2015 quality of death index. Economist.com. [citado el 12 de agosto de 2023]. <https://impact.economist.com/perspectives/sites/default/files/2015%20EIU%20Quality%20of%20Death%20Index%20Oct%2029%20FINAL.pdf>
  12. Centeno C, Lynch T, Donea O, Rocafort J, Clark D. EAPC atlas of palliative care in Europe 2013 full edition. Cuidarypaliar.es. [citado el 12 de agosto de 2023]. [http://www.cuidarypaliar.es/wpcontent/uploads/2017/01/EAPC\\_Atlas\\_Palliative\\_Care\\_Europe\\_2013\\_Full\\_Edition.pdf](http://www.cuidarypaliar.es/wpcontent/uploads/2017/01/EAPC_Atlas_Palliative_Care_Europe_2013_Full_Edition.pdf)
  13. Bardsley M, Georghiou T, Dixon J. Social care and hospital use at the end of life. Org. uk. [citado el 12 de agosto de 2023]. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/sites/default/files/2017-01/social-care-hospital-use-report-web-final.pdf>
  14. Doblado R, Herrera E, Librada S, Lucas MA, Muñoz I, Rodríguez Z. Directorio de recursos de cuidados paliativos en España: directorio SECPAL 2015. Madrid: Sociedad Española de Cuidados Paliativos SECPAL; 2016. [http://www.infocuidadospaliativos.com/ENLACES/monografia9\\_analisis\\_directorio.pdf](http://www.infocuidadospaliativos.com/ENLACES/monografia9_analisis_directorio.pdf)
  15. Yadav S, Heller IW, Schaefer N, et al. The health care cost of palliative care for cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2020;28(10):4561-4573. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05512>
  16. Vilà Santasuana A, Celorrio Jiménez N, Sanz Salvador X, Martínez Montauti J, Díez-Cascón Menéndez E, Puig Rossell C. Última semana de vida en un hospital de agudos: revisión de 401 pacientes consecutivos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008;43(5):284-290. [http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x\(08\)73570-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x(08)73570-4)
  17. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. BMJ Support Palliat Care. 2013;3(3):300-308. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2012-000211>
  18. Horn SD, Horn RA, Sharkey PD. The Severity of Illness Index as a severity adjustment to diagnosis-related groups. Health Care Financ Rev. 1984;Suppl:33-45
  19. Horn SD, Horn RA. Reliability and validity of the Severity of Illness Index. Med Care 1986;24(2):159-78. [dx.doi.org/10.1097/00005650-198602000-00007](http://dx.doi.org/10.1097/00005650-198602000-00007)
  20. McCormick PJ, Lin H-M, Deiner SG, Levin MA. Validation of the All Patient Refined Diagnosis Related Group (APR-DRG) Risk of mortality and severity of illness modifiers as a measure of perioperative Risk. J Med Syst. 2018;42(5):81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10916-018-0936-3>
  21. Ministerio de Sanidad Y Consumo. Análisis y desarrollo de los GDR en el Sistema Nacional de Salud [1999]. <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/analisis.pdf>
  22. Yin RK. Validity and generalization in future case study evaluations. Evaluation (Lond) 2013;19(3):321-332. <http://dx.doi.org/10.1177/1356389013497081>
  23. Moser A, Korstjens I. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 3: Sampling, data collection and analysis. Eur J Gen Pract 2018;24(1):9-18. <http://dx.doi.org/10.1080/13814788.2017.1375091>
  24. Fernández-Isla LE, Conde-Valvis-Fraga S, Fernández-Ruiz JS. Grado de satisfacción de los cuidadores principales de pacientes seguidos por los equipos de cuidados paliativos. Semergen 2016;42(7):476-481. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.02.011>
  25. Molina Linde JM, Romero Rodríguez Y, Rodríguez Sañudo RM, Gálvez Mateos R. Encuesta de satisfacción a cuidadores en una Unidad de Cuidados Paliativos. Medicina Paliativa. 2006;13(1):11-17.
  26. Boland JW, Barclay S, Gibbins J. Twelve tips for developing palliative care teaching in an undergraduate curriculum for medical students. Med Teach 2019;41(12):1359-1365. <http://dx.doi.org/10.1080/0142159X.2018.1533243>
  27. Chochinov HM. Dignity-conserving care--a new model for palliative care: helping the patient feel valued. JAMA. 2002;287(17):2253-2260. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.17.2253>
  28. Chochinov HM. Intensive caring: Reminding patients they matter. J Clin Oncol [2023;41(16):2884-2887. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.23.00042>
  29. Sheridan PE, LeBrett WG, Triplett DP, et al. Cost savings associated with palliative care among older adults with advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care .2021;38(10):1250-1257. <http://dx.doi.org/10.1177/1049909120986800>
  30. May P, Normand C, Del Fabbro E, et al. Economic analysis of hospital palliative care: Investigating heterogeneity by noncancer diagnoses. MDM Policy Pract.2019;4(2):2381468319866451. <http://dx.doi.org/10.1177/2381468319866451>
  31. Spilsbury K, Rosenwax L. Community-based specialist palliative care is associated with reduced hospital costs for people with non-cancer conditions during the last year of life. BMC Palliat Care.2017;16(1):68. <http://dx.doi.org/10.1186/s12904-017-0256-2>
  32. Veronese S, Gallo G, Valle A, et al. Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. BMJ Support Palliat Care. 2017;7(2):164-172. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000788>
  33. Smith TJ, Cassel JB. Cost and non-clinical outcomes of palliative care. J Pain SymptomManage.2009;38(1):32-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.05.001>

34. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol* .2011;9(3):87-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suponc.2011.03.003>
35. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*.2016;316(20):2104-2114. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16840>
36. Donabedian A. La calidad de la atención médica: definición y métodos de evaluación. México: La Prensa Medica Mexicana; 1984
37. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care: <I>evaluating the quality of medical care</i>. *Milbank Q* . 2005;83(4):691-729. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468>
38. Herrera A. El médico testigo de excepción. La suerte de ser médico. *Medicina militar*. 1993;45(5):569.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Herrera Abián M, Suárez Rueda C, Bárcena Goitiandia L, Antón Rodríguez C, Jiménez Rodríguez Á. Muerte en el hospital: evaluación económica y calidad percibida cuando interviene un equipo de Cuidados Paliativos. *An RANM*. 2025;142(01): 82-91. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.org01

---

# REGRESIÓN SIMULTÁNEA DE NEVUS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS EN UN PACIENTE TRATADO CON VEDOLIZUMAB

## SIMULTANEOUS REGRESSION OF ACQUIRED MELANOCYTIC NEVI IN A PATIENT TREATED WITH VEDOLIZUMAB

Bonete-Villaescusa P<sup>1</sup>; Buendía-Martínez C<sup>1</sup>; Miguélez-Hernández AP<sup>1</sup>

1. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa.

### Palabras clave:

Vedolizumab;  
Regresión;  
Nevus;  
Dermatoscopia.

### Keywords:

Vedolizumab;  
Regression;  
Nevus;  
Dermatoscopy.

### Resumen

La regresión simultánea de múltiples nevos melanocíticos adquiridos (NMA) es un fenómeno infrecuente, descrito principalmente en relación con trastornos autoinmunes y ciertos fármacos inmunomoduladores. Presentamos el caso de un hombre de 45 años con enfermedad de Crohn grave, que inicia tratamiento con vedolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Estando en seguimiento en consulta de dermatoscopia digital y tras el inicio de dicho tratamiento, se observó un aclaramiento generalizado de sus lesiones melanocíticas, la mayoría de forma homogénea, algunas con halo acrómico, sin signos de atipia ni inflamación. Este aclaramiento progresó durante el seguimiento, incluso con desaparición de algunas lesiones. Hasta la fecha, no existen reportes previos que asocien vedolizumab o la enfermedad de Crohn con este fenómeno. Este caso resalta una posible relación entre el tratamiento con vedolizumab y la regresión simultánea de NMA, proponiendo nuevas líneas de investigación sobre sus efectos cutáneos.

### Abstract

Simultaneous regression of multiple acquired melanocytic nevi (AMN) is an uncommon phenomenon, described mainly in association with autoimmune disorders and certain immunomodulatory drugs. We present the case of a 45-year-old man with severe Crohn's disease who started treatment with vedolizumab, an anti-integrin  $\alpha 4\beta 7$  monoclonal antibody. While under follow-up in digital dermoscopy department and after initiation of this treatment, a generalized clearing of his melanocytic lesions was observed, most of them homogeneous in shape, some with acromic halo, without signs of atypia or inflammation. This clearing progressed during follow-up, even with disappearance of some lesions. To date, there are no previous reports associating vedolizumab or Crohn's disease with this phenomenon. This case highlights a possible relationship between vedolizumab treatment and simultaneous regression of AMN, proposing new lines of research on its cutaneous effects.

## INTRODUCCIÓN

La regresión espontánea de uno o varios nevos melanocíticos adquiridos (NMA) en un mismo paciente es un fenómeno bien documentado. No obstante, la regresión simultánea de la mayoría de las lesiones névicas ha sido descrita en contadas ocasiones en la literatura, asociándose principalmente con trastornos autoinmunes y el uso de fármacos inmunomoduladores (1, 2).

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 45 años que inició seguimiento en nuestra consulta de dermatoscopia digital en 2020 debido a la presencia de más de 50 nevos melanocíticos adquiridos (NMA). Previamente, el paciente había sido controlado mediante dermatoscopia digital en otro centro durante cinco años. Presenta un fototipo II de Fitzpatrick, sin antecedentes personales o familiares de melanoma. A la inspec-

### Autor para la correspondencia

Pablo Bonete  
Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa  
C/ Diego de León, 62 · 28006, Madrid, España  
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

ción de sus nevos, se observó un patrón predominante mixto reticular/globular, sin asimetrías ni signos de regresión.

El paciente fue diagnosticado de enfermedad de Crohn a los 25 años, con una evolución grave que requirió proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal y dos rotaciones de terapia biológica por falta de respuesta. En octubre de 2021, se inició tratamiento con vedolizumab 300 mg por vía intravenosa cada ocho semanas para el control de su patología digestiva.

En julio de 2022, durante una revisión de dermatoscopia digital, se evidenció un aclaramiento progresivo de múltiples nevos melanocíticos, con una atenuación que se hizo más evidente en controles posteriores, hasta la desaparición completa de algunos de ellos (fig. 1).

Algunos de estos nevos regresaban de manera homogénea (fig. 2 y 3) y otros con un halo

acrómico alrededor, pero no se objetivó presencia de punteado en pimienta o regresión blanco cicatricial. Tampoco se evidenció asimetrías u otros datos de ganancia de atipia. Las lesiones se mostraron asintomáticas en todo momento, sin asociar prurito o eritema.

El paciente no presenta antecedentes personales ni familiares de melanoma, ni historial de vitiligo o de otras enfermedades autoinmunes. En cuanto a los antecedentes familiares, se destaca la presencia de tiroiditis de Hashimoto en su madre. Sin embargo, los estudios analíticos, incluyendo el perfil tiroideo realizado al paciente, no mostraron alteraciones significativas.

Actualmente, el paciente se encuentra en tratamiento con vedolizumab, y durante su seguimiento clínico no ha requerido la extirpación de ninguna lesión cutánea, ya que no se han identificado hallazgos sugestivos de malignidad en las mismas.

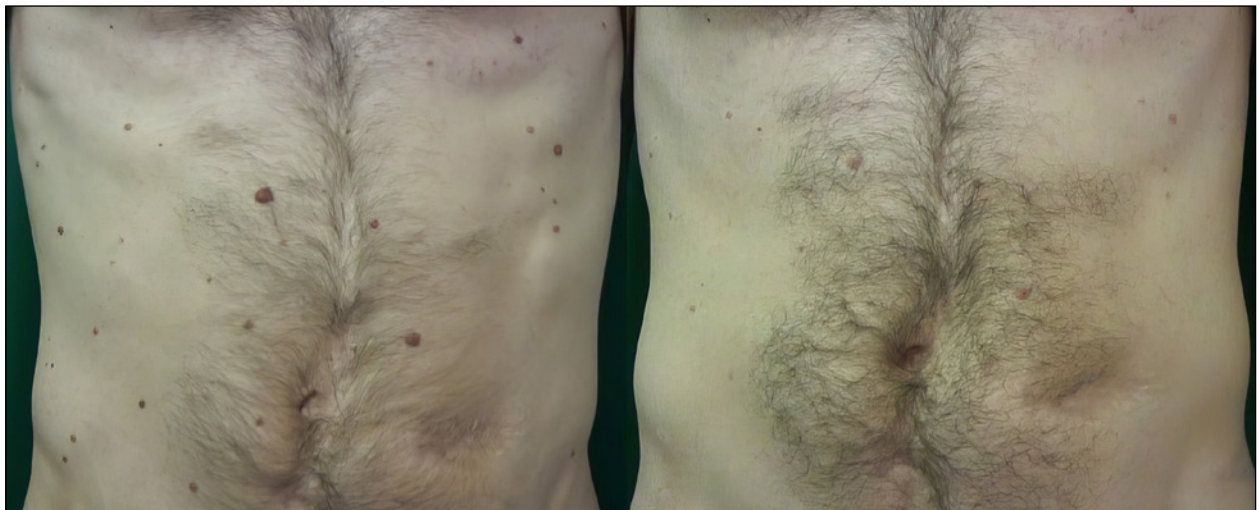


Figura 1. Vista panorámica de la región abdominal apreciando el aclaramiento en ocasiones completo de su NMA entre julio 2021 (izquierda) y noviembre 2023 (derecha).

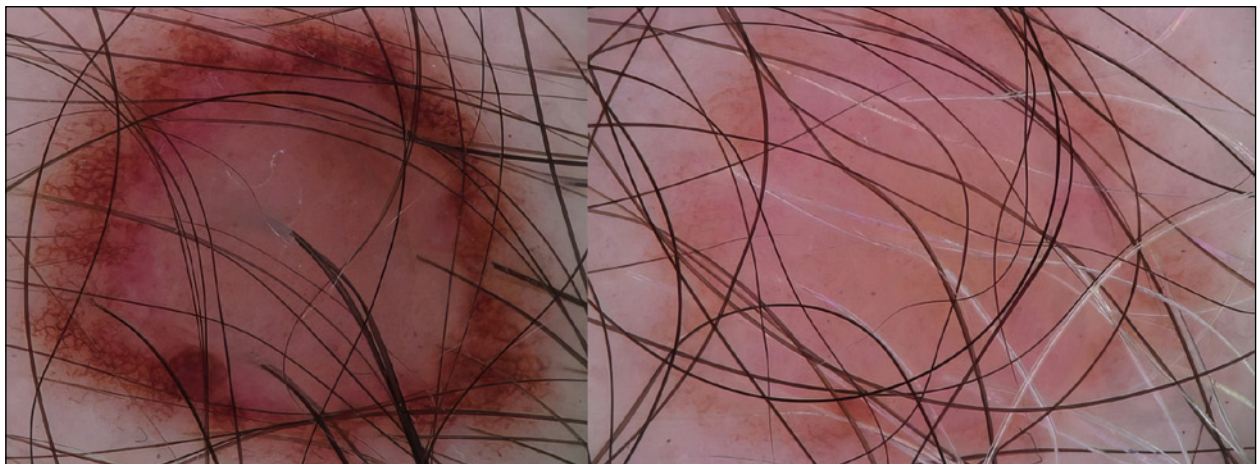


Figura 2. NMA en la región sacra en julio 2021 (izquierda) y noviembre 2023 (derecha), con una regresión homogénea y casi completa.

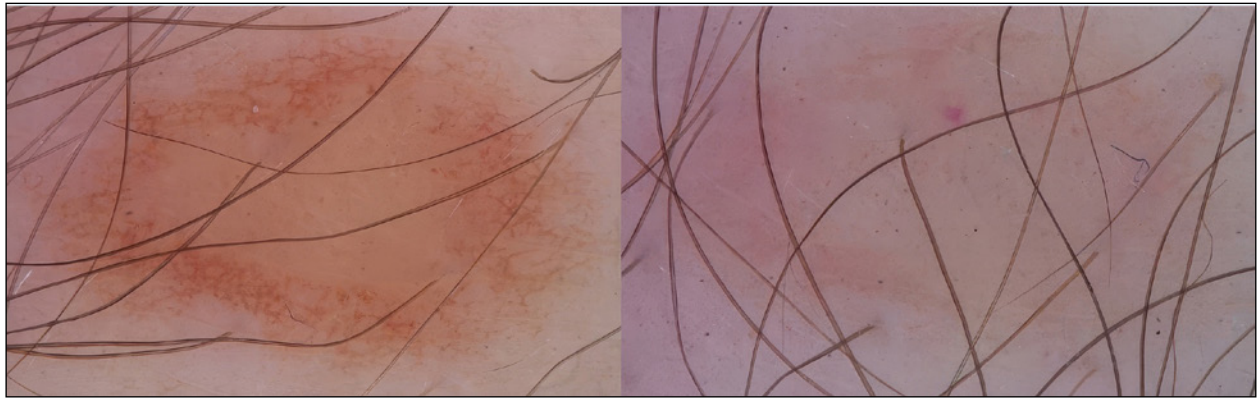


Figura 3. NMA en hipocondrio derecho en julio 2021 (izquierda) y noviembre 2023 (derecha), donde se observa la regresión de la lesión sin apreciarse el retículo periférico.

## DISCUSIÓN

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que actúa contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , presente en los linfocitos humanos y encargada del transporte de los mismos a través de la pared intestinal, su bloqueo impide la unión de los linfocitos a moléculas de adhesión endotelial y consecuentemente la migración de estos al tracto intestinal, pero también a otros tejidos. Está aprobado para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn moderada o grave (3). Si bien se conoce el papel de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  en el transporte de linfocitos a través de los vasos sanguíneos, su función en células de estirpe melanocítica no ha sido estudiada.

En cuanto a su seguridad, se trata de un fármaco con escasos efectos secundarios. A nivel cutáneo, puede producir prurito, eritema o eccemas, aunque también se ha asociado a reacciones psoriasiformes y lupus eritematoso cutáneo, siendo estos dos últimos efectos secundarios infrecuentes (4). No se han notificado ningún caso de regresión de NMA en pacientes tratados con vedolizumab. Tampoco se ha descrito este fenómeno en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

La regresión de los nevus melanocíticos es un fenómeno bien documentado en la literatura científica; sin embargo, la regresión simultánea de múltiples nevus melanocíticos en un periodo tan breve de tiempo ha sido reportada en contadas ocasiones (1). Se han descrito tres patrones que siguen estas estructuras en su proceso de regresión (5). El primero es el fenómeno del halo nevus, es el más estudiado y el patrón de involución más rápido con una media de unos 6 meses. El segundo muestra estructuras típicas de regresión como el *peppering* o las cicatrices blancas por fibrosis. Por último, encontramos lesiones que involucionan sin halo o sin estas estructuras de regresión (5), como es el caso de la mayor parte de los nevus de nuestro paciente, que sufren una decoloración homogénea y más progresiva, a lo largo de años.

En los dos primeros patrones, el mecanismo de involución más ampliamente aceptado se basa en una reacción mediada inmunológicamente, siendo el halo nevus un ejemplo en el cual los melanocitos TCD8+ juegan un papel clave (5). Por otro lado, en el caso de la decoloración, se han propuesto varias hipótesis, como la eliminación transepidérmica de las células névicas o la presencia de mutaciones en el gen BRAF de estas células (6).

Se ha documentado la regresión simultánea de múltiples nevus melanocíticos en pacientes tratados con fármacos como inhibidores de BRAF y MEK, así como con inmunoterapia (2, 7, 8). En relación con los inhibidores de BRAF, también se ha observado el fenómeno contrario, con la aparición de nuevas lesiones névicas en algunos casos (9). Asimismo, se han reportado casos de pacientes diagnosticados con melanoma en los que se ha observado la involución de lesiones névicas sin haber iniciado tratamiento dirigido, fenómeno que se explica por la similitud de los antígenos entre ambas estructuras y la respuesta inmunitaria inducida por el tumor (10). Además, existen asociaciones de este fenómeno en pacientes con un componente autoinmune subyacente significativo (1).

Dado que nuestro paciente no presenta antecedentes personales u otros tratamientos que puedan relacionarse con este fenómeno, proponemos el tratamiento con vedolizumab como posible causa de la regresión simultánea de los nevus melanocíticos en nuestro paciente.

## CONCLUSIONES

Presentamos un caso de regresión simultánea de NMA tras inicio de tratamiento con vedolizumab en un paciente con EC, relación no descrita hasta el momento actual.

## 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. Álvarez-Chinchilla PJ, Poveda Montoyo I, Encabo-Durán B, Bañuls Roca J. Desaparición simultánea de nevus en un paciente con procesos autoinmunes asociados. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(10):927–928.
2. Chen FW, Tseng D, Reddy S, Daud AI, Swetter SM. Involution of eruptive melanocytic nevi on combination BRAF and MEK inhibitor therapy. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1209–1212.
3. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2016;10(12):1437–1444.
4. Lambert JL, De Schepper S, Speeckaert R. Cutaneous manifestations in biological-treated inflammatory bowel disease patients: a narrative review. *J Clin Med.* 2021;10(5):1040.
5. Moreno S, Maiques O, Gatiús S, et al. Descriptive study of naevus involution in a series of 74 patients with atypical naevus syndrome under SIAscopy digital follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1210–1217.
6. Vyas R, Rademaker M, Oakley A. An observational case series on dermatoscopic patterns of fading melanocytic naevi. *Australas J Dermatol.* 2016;57(4):264–270.
7. Millán-Cayetano JF, Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, Fúnez-Liévana R, De Troya-Martín M. BRAF V600E mutation in involuting nevus in a patient treated with vemurafenib. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):605–607.
8. Libon F, Arrese JE, Rorive A, Nikkels AF. Ipi-imumab induces simultaneous regression of melanocytic naevi and melanoma metastases. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(3):276–279.
9. Meneguzzo A, Lazzarotto A, Alaibac M. Eruptive melanocytic nevi secondary to encorafenib for BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *In Vivo.* 2020;34(1):441–443.
10. Martin JM, Pinazo I, Monteagudo C, Markovic J, Allende A, Jordá E. Spontaneous regression of multiple melanocytic nevi after melanoma: report of 3 cases. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(11):183–188.

### Si desea citar nuestro artículo:

Bonete-Villaescusa P, Buendía-Martínez C, Miguélez-Hernández AP. Regresión Simultánea de Nevus Melanocíticos Adquiridos en un Paciente Tratado con Vedolizumab. *An RANM.* 2025;142(01):92–95. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.cc01

# HB LANSING: CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y REVISIÓN DE UN CASO CLÍNICO

## HB LANSING: MOLECULAR CHARACTERIZATION AND REVIEW OF A CLINICAL CASE REPORT

Javier Cucharero Martín<sup>1</sup>; Andrés Felipe Melo Arias<sup>1</sup>; Paloma Ropero Gradilla<sup>2</sup>; Fernando Ataulfo González Fernández<sup>1</sup>; Manuel Ricardo Hojas Bernal<sup>3</sup>; Celina María Benavente Cuesta<sup>1</sup>

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

2. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

3. Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Borja, Santiago de Chile, Chile.

### Palabras clave:

Hb Lansing;  
Hemoglobinopatía de cadena alfa;  
Pulsioximetría;  
Cianosis.

### Keywords:

Hb Lansing;  
Hemoglobinopathy of alpha globin;  
Pulse oximetry;  
Cyanosis.

### Resumen

La Hb Lansing es una hemoglobinopatía hereditaria causada por la mutación en la posición 87 de la cadena alfa de la hemoglobina (Hb), afectando la unión del átomo de hierro. Provoca niveles bajos de SatO<sub>2</sub> en pulsioximetría, con PaO<sub>2</sub> normal en gasometría arterial, y podría comprometer la estabilidad de la hemoglobina. Se presenta el caso de una mujer chilena de 25 años con cianosis desde la infancia y antecedentes familiares similares, cuya mutación fue confirmada en heterocigosis. Existen pocas publicaciones sobre esta variante, siendo la mayoría de los casos asintomáticos. Este estudio destaca la importancia de considerar la Hb Lansing y otras variantes de Hb con alteraciones de SatO<sub>2</sub>, no solo como interferencias en la medición con pulsioximetría, sino también como posibles causas de inestabilidad estructural de la hemoglobina y cianosis periférica.

### Abstract

Hb Lansing is a hereditary hemoglobinopathy caused by a mutation at position 87 of the alpha chain of hemoglobin (Hb), affecting the binding of the iron atom. It leads to low SatO<sub>2</sub> levels on pulse oximetry, with normal PaO<sub>2</sub> in arterial blood gas analysis, and may compromise hemoglobin stability. This study presents the case of a 25-year-old Chilean woman with childhood-onset cyanosis and a family history of similar symptoms, whose mutation was confirmed in heterozygosity. There are few publications on this variant, with most reported cases being asymptomatic. This study highlights the importance of considering Hb Lansing and other Hb variants with altered SatO<sub>2</sub>, not only as interferences in pulse oximetry measurements but also as potential causes of hemoglobin structural instability and peripheral cyanosis.

### INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías estructurales o variantes de hemoglobina (Hb) son un grupo de trastornos hereditarios autosómicos que se caracterizan por alteraciones cualitativas en las cadenas de alfa o beta globina.

En ellas, existe un cambio de aminoácido o aminoácidos que condicionan cambios en la solubilidad, estabilidad o afinidad por el oxígeno de la Hb, siendo los responsables de las manifestaciones clínicas de estas entidades. La Hb Lansing es una hemoglobinopatía estruc-

tural caracterizada por un cambio de histidina por glutamina en el codón 87 del 2º exón del gen HBA2 de globina [ $\alpha 87(F8) \text{ His} > \text{Gln}$ ; HBA2:c.264C>G], que condiciona niveles bajos de saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) venosa, medida mediante pulsioximetría, con niveles normales en gasometría arterial (PaO<sub>2</sub>). El primer caso fue descrito en 2009 por Sarikoda (1), donde demostró la presencia de dicha mutación en heterocigosis en un padre y su hija con niveles bajos de SatO<sub>2</sub> venosa con PaO<sub>2</sub> y P<sub>50</sub> normales. A continuación, presentamos un caso de Hb Lansing estudiado en nuestro centro y realizaremos una revisión bibliográfica de casos ya publicados.

### Autor para la correspondencia

Javier Cucharero Martín

Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos

C/Profesor Martín Lagos s/n · 28040 Madrid (Spain)

Tlf.: +34 607 294 227 | E-Mail: cucharero.j@gmail.com

HB LANSING: ESTUDIO MOLECULAR Y REVISIÓN DE UN CASO

Cucharero Martín J, et al.

An RANM. 2025;142(01): 96 - 99



**CASO CLÍNICO**

Se trata de una mujer chilena de 25 años en el momento del estudio, con antecedentes de cianosis detectada a los 4 años con SatO<sub>2</sub> del 85% en pulsioximetría de manera permanente. Se realiza un amplio estudio que descarta patología cardiológica y neumológica, siendo manejada con oxigenoterapia hasta los 20 años sin mejoría clínica y con persistencia de SatO<sub>2</sub> bajas. Entre sus antecedentes personales destacan idéntica sintomatología en su padre y único hermano, que presentan SatO<sub>2</sub> basales de 84-85%.

En marzo de 2024 es remitida a Hematología de su centro de origen por gestación en curso de 15 semanas, para valoración. Se realiza estudio analítico que refleja Hb 11,1 g/dL, hematocrito 33,4%, volumen corpuscular medio 81,9 fL, metahemoglobina 0,4% (valor de referencia 0-1,5%). No se pudo realizar P<sub>50</sub>. Se realiza estudio de electroforesis capilar de Hb, donde se observa una Hb variante (9% del total) que migra, en pH alcalino, hacia la región de Hb F y Hb S-D; y en pH ácido entre zona S y A-D-E. En ese momento, se ponen en contacto

con el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para realizar estudio de hemoglobinopatías. Por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC Variant II), se observa un pico en un tiempo de retención (RT) de 1,93 minutos que corresponde al 9,3% del total de la hemoglobina (Figura 1), mientras que la Electroforesis Capilar (EC) muestra un perfil normal (Hb A 97,4%, HbA2 2,6%). El estudio genético, realizado mediante secuenciación masiva (NGS) con el kit *Devyser Thalassemia NGS*, identificó la mutación CAC>CAG en el codon 87 del gen *HBA2* [ $\alpha$ 87(F8) His>Gln; HBA2:c.264], la cual fue confirmada mediante secuenciación de Sanger del gen *HBA2* (Figura 2).

**DISCUSIÓN**

La molécula de hemoglobina consta de 4 subunidades, cada una de las cuales posee un grupo hemo con un átomo de hierro en forma ferrosa, a través del cual cada subunidad es capaz de fijar una molécula de oxígeno. Dentro de la estructura de la hemoglobina las uniones  $\alpha$ 1 $\beta$ 2, los extremos

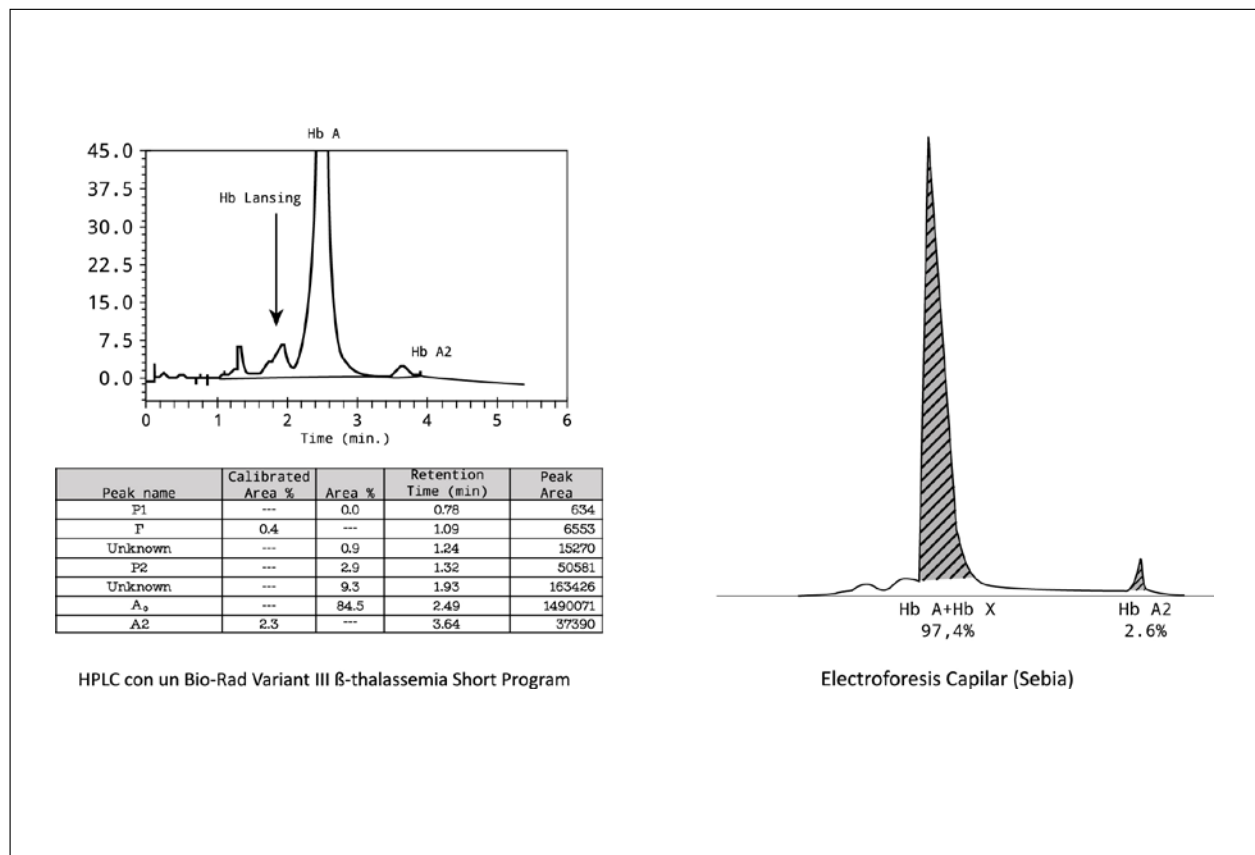


Figura 1. Cromatograma de HPLC realizado con el programa  $\beta$ -Thalassemia Short (Bio-Rad Variant II). Se observa una fracción adicional entre los picos correspondientes a Hb A y Hb E, con un tiempo de retención de 1,93 minutos, identificada como Hb Lansing. Electroforesis capilar (Sebia) que muestra una única fracción principal que incluye tanto Hb A como la variante (Hb X), representando el 97.4% del total, y una fracción correspondiente a Hb A2 del 2.6%. La co-migración de Hb Lansing con Hb A impide su diferenciación con esta técnica.

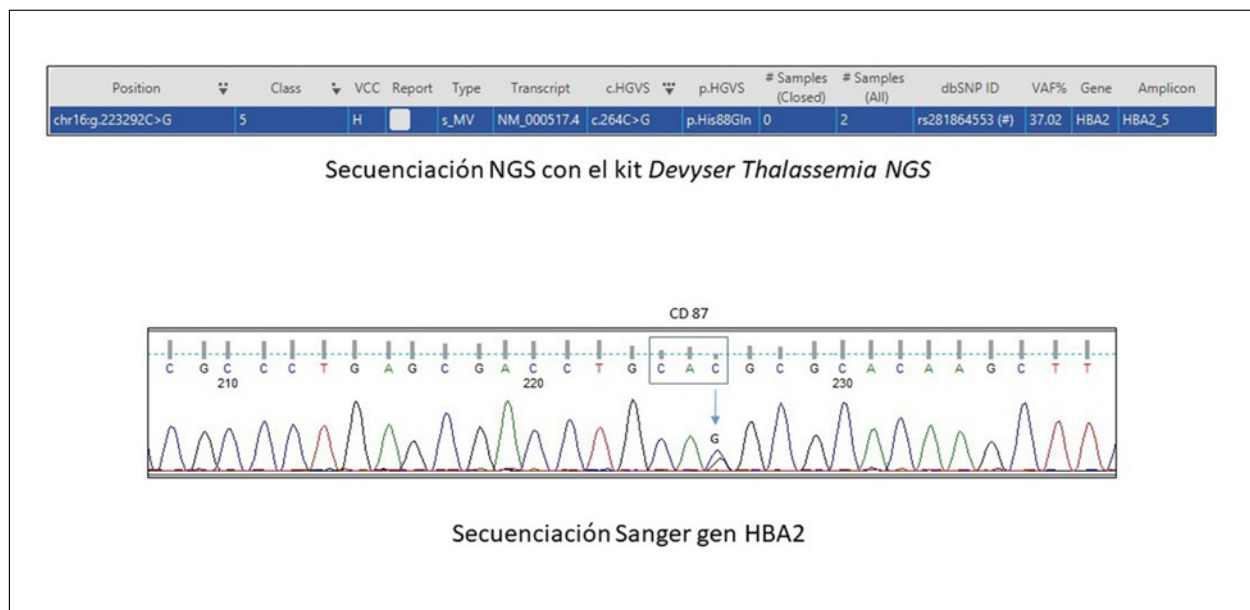


Figura 2. A. Identificación de la variante c.264C>G en el gen HBA2 mediante secuenciación masiva (NGS) con el kit Devyser Thalassemia NGS. Esta sustitución da lugar al cambio de histidina por glutamina en la posición 88 de la cadena alfa (codón 87), descrito en la literatura como Hb Lansing. Confirmación de dicha variante mediante secuenciación Sanger del gen HBA2, donde se observa el cambio de base (C>G) en heterocigosidad en el CD87

C-terminales de las cadenas  $\beta$  y  $\alpha$ , las uniones con el 2,3-DPG en la cavidad central y la cavidad de contacto con el grupo hemo son zonas importantes en la captación del oxígeno y en los efectos alostéricos del 2,3-DPG,  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}^+$  sobre dicha captación. Por tanto, mutaciones en los aminoácidos comprendidos en estas zonas críticas para la función de la hemoglobina pueden determinar alteraciones en la afinidad por el oxígeno. El residuo de histidina en la posición 87 de la cadena alfa es crítico para la unión del átomo de hierro. Por ello, en la Hb Lansing, al sustituir esa histidina por glutamina, se produce una alteración de la oxihemoglobina y cambio en su absorción a la longitud de onda. Esto explicaría las discrepancias entre la  $\text{SatO}_2$  venosa medida mediante pulsioximetría y la  $\text{PaO}_2$  en gasometría arterial. Sin embargo, nuestra paciente presenta además cianosis, por lo que esta mutación también podría implicar repercusiones a nivel funcional o en la estabilidad de la molécula de la hemoglobina.

Hemos realizado una revisión de la literatura y únicamente hemos encontrado 7 publicaciones a nivel mundial sobre esta hemoglobinopatía (1-5), de las cuales 2 son de origen español (6, 7). Existen otras variantes de Hb producidas por mutaciones en el mismo locus que la Hb Lansing con diferentes resultados clínicos. Tanto la Hb Iwata (His $\rightarrow$ Arg) (8) como la Hb Grifton (His $\rightarrow$ Pro) no tienen efectos clínicos. Sin embargo, la Hb M-Iwate (His $\rightarrow$ Tyr) presenta una baja afinidad por el oxígeno con aumento de los niveles de metaemoglobina y cianosis (9).

No existen muchos datos reportados acerca de la  $\text{P}_{50}$  de los diferentes casos. En los que sí se

refleja, presentan valores dentro del rango de la normalidad, en torno a 25-27 mmHg (1). La mayoría de estos pacientes son asintomáticos y son diagnosticados en edad adulta, comenzando el estudio por hallazgo casual de  $\text{SatO}_2$  venosa baja en pulsioximetría. Por el contrario, existen pocos casos de pacientes, sobre todo en edad adulta, que presenten cianosis periférica. Los pulsioxímetros emiten luz a longitudes de onda conocidas (660 y 990 nm) y miden la absorbancia de ésta, asumiendo que se realiza por las moléculas de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en diferente proporción. Por ello, las Hb variantes pueden interferir en las mediciones del pulsioxímetro debido al diferente espectro de absorción de luz a esas longitudes de onda.

Nuestro caso pone en evidencia la importancia de considerar la Hb Lansing y otros casos de Hb variantes en el bolsillo proximal de unión del átomo de hierro al grupo hemo como, no solamente causa de falsos niveles de  $\text{SatO}_2$  venosa, sino como posibilidad de inestabilidad estructural de la hemoglobina y cianosis periférica.

No hemos podido realizar en nuestro caso la  $\text{P}_{50}$  debido al envío de la muestra desde Santiago de Chile, pero es muy probable que la  $\text{P}_{50}$  esté incrementada con descenso de la afinidad de la Hb por el oxígeno.

No puede explicarse con precisión porque unos casos con Hb Lansing presentan cianosis y otros no, es posible que otros factores no bien conocidos intervengan en la producción de cianosis como el estrés oxidativo u otros.

## 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. Sarikonda KV, Ribeiro RS, Herrick JL, Hoyer JD. Hemoglobin Lansing: a novel hemoglobin variant causing falsely decreased oxygen saturation by pulse oximetry. *Am J Hematol* 2009;84:541. <https://doi.org/10.1002/ajh.21452>
2. Ishitsuka K, Uchino J, Kato J, et al. First reported case of hemoglobin Lansing in Asia detected by false low oxygen saturation on pulse oximetry. *Int J Hematol* 2012;95:731–732. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1096-8>.
3. Hassan SM, Hartevelde CL, Bakker E, Giordano PC. Hb Lansing (HBA2: c.264C > G) and a new  $\beta$  promoter transversion [-52 (G > T)]: an attempt to define the phenotype of two mutations found in the Omani population. *Hemoglobin* 2015;39:111–114. <https://doi.org/10.3109/03630269.2015.1016615>.
4. Trakulsrichai S, Panthan B, Jittorntam P, et al. First identification of hemoglobin Lansing-Ramathibodi [ $\alpha$ 87(F8)His  $\rightarrow$  Gln; CAC>CAG (HBA1: C.264C>G)] in a Thai family with spurious hypoxemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2016;47(5):1048–1054.
5. Akar N, Torun D, Oztürk A. Hemoglobin Lansing (alpha) [HBA2 CD87 (HIS>GLU) (C>A)] in a Turkish individual resulting from another nucleotide substitution. *Turk J Hematol* 2014;31:317–318. <https://doi.org/10.4274/tjh.2014.0102>.
6. Fernández Barge T, Sánchez Escamilla M, Domínguez García JJ, Fernández González de Villambrosía I, Muruzabal Siges MJ, López Duarte M. PO-082. Descripción de cuatro casos de hemoglobinopatía Lansing en Cantabria. *Sangre* 2024;43(Supl 1):176. ISSN: 0036-4355.
7. Sarrat-Pirla A, Quilis-Esquerre J, Morales-Sánchez M, Velázquez-Cerdà M, Uriz-Urzaínqui S, Villalba T. Hemoglobina Lansing. Una variant de l'hemoglobina causant de baixa saturació d'oxigen detectada per pulsioximetria. *Pediatr Catalana*. 2018;78(3):111-113
8. Ohba Y, Miyaji T, Hattori Y, et al. Unstable hemoglobins in Japan. *Hemoglobin* 1980;4:307–312.
9. Mayne EE, Elder GE, Lappin TR, Ferguson LA. Hb M Iwate [ $\alpha$ (2)87His—Tyr  $\beta$  2]: De novo mutation in an Irish family. *Hemoglobin* 1986;10:205–208

### Si desea citar nuestro artículo:

Cucharero Martín J, Melo Arias AF, Ropero Gradilla P, González Fernández FA, Hojas Bernal MR, Benavente Cuesta CM. Hb Lansing: Caracterización Molecular y Revisión de un Caso Clínico. *An RANM*. 2025;142(01): 96–99. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.cc02

# PRESENTACIÓN DEL LIBRO X ANIVERSARIO DE LA PROCLAMACIÓN DE S. M. EL REY FELIPE VI. APORTACIÓN DE LAS REALES ACADEMIAS DE MEDICINA DE ESPAÑA

## PRESENTATION OF THE BOOK "THE 10TH ANNIVERSARY OF THE PROCLAMATION OF HIS MAJESTY KING FELIPE VI." CONTRIBUTION FROM THE ROYAL ACADEMIES OF MEDICINE OF SPAIN

José Miguel García Sagredo<sup>1</sup>

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

*La memoria es el único paraíso del que no podemos ser expulsados. Friedrich Richter*

El 19 de junio de 2014, don Felipe VI realizó el juramento como Rey ante las Cortes Generales, conforme a lo establecido en el artículo 61 de nuestra Constitución. Este acto marcó la sucesión de Felipe a su padre, el Rey Juan Carlos I. Desde aquel 2014 han transcurrido más de diez años, durante los cuales Felipe VI ha ejercido su función con seriedad, responsabilidad y compromiso hacia el pueblo y el país. Asimismo, es preciso resaltar que el Rey ejerce el alto patronazgo de las Reales Academias, lo que garantiza un entorno de libertad para el desarrollo literario, cultural, científico y de investigación, esencial para que las Reales Academias puedan continuar su labor en un contexto histórico complejo y desafiante.

El 19 de marzo de 2024 recibimos una carta de la Casa Real informándonos de que, con motivo del décimo aniversario de la proclamación de S. M. el Rey Felipe VI, se estaban promoviendo varias iniciativas. Entre ellas, se nos invitaba a la Real Academia Nacional de Medicina de España a organizar acciones que resaltaran y recordaran los últimos diez años del reinado de S. M. el Rey. Tras un debate, se decidió que una de las actividades, no la única, sería la edición de un libro que recopilara las actividades realizadas por todas las Reales Academias de Medicina de España en la última década.

Este libro, que hoy se presenta, no solo serviría como homenaje al Rey, sino también para visibilizar el trabajo que llevan a cabo las Academias de Medicina y su impacto en la sociedad.

En este punto me gustaría establecer el paralelismo Ilustración-monarquía. La Ilustración en España fue un movimiento intelectual del siglo XVIII que se centró en el uso de la razón, la ciencia y el pensamiento crítico para promover el progreso económico y la felicidad pública. Este movimiento se desarrolló en el contexto de la Ilustración

europaea, especialmente influenciado por Francia y que coincide con el inicio de la dinastía de los Borbones en España.

Entre sus características principales: estaba el pensamiento crítico de los ilustrados españoles que confiaban en la razón y la ciencia para alcanzar el conocimiento. Impulsaron reformas que tuvieron su apogeo bajo el reinado de Carlos III, conocidas como "despotismo ilustrado". En el plano educativo y científico, en este periodo se fundaron las academias, se renovaron instituciones educativas y se promocionaron numerosas actividades científicas.

Los Borbones están ligados a la Real Academia Nacional de Medicina de España en 3 fechas clave: Felipe V concede el sello real en 1734 a la Tertulia Médica Matritense que pasó a denominarse Academia Médica Matritense y 4 años después le otorga el título de Real, Isabel II confiere el título de nacional a la Academia de Medicina de Madrid en 1861 y Alfonso XIII inaugura el actual edificio, en el que nos encontramos, sede de la RANME en 1914.

Pues bien, ese patrocinio que tiene la corona con la Academia nosotros lo correspondemos relatando nuestras actividades.

Por un lado, quiero resaltar que, así como hay una monarquía parlamentaria abierta al pueblo y transparente, nosotros somos unas academias abiertas al pueblo con todas sus actividades públicas en la que todos pueden oírlo, aprender y en algunas sesiones participar.

Por otro lado, siguiendo el espíritu de la ilustración conviene en estos momentos considerar que las academias y en concreto las de Medicina representan el faro del saber científico y humanístico, y tienen la elevada misión de preservar

### Autor para la correspondencia

José Miguel García Sagredo

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

PRESENTACIÓN DEL LIBRO X ANIVERSARIO DE LA PROCLAMACIÓN DE S. M. EL REY FELIPE VI

García Sagredo JM

An RANM. 2025;142(01): 100 - 101

y promover los valores de la Medicina en un tiempo en el que los desafíos científicos y sanitarios exigen no solo conocimientos técnicos, sino también reflexión ética e intelectual.

Humanismo y transversalidad de conocimiento son los valores que en una época de superespecialización se plantea reforzar, representando la búsqueda de la síntesis del conocimiento médico en un tiempo en el que este se proyecta excesivamente especializado.

Siempre es y ha sido el tiempo para la intelectualidad, pero ahora más que nunca. En un mundo que enfrenta desafíos sin precedentes en el ámbito de la salud, la tecnología y el medio ambiente, la intelectualidad proyectada no es una aspiración, sino una necesidad. Una de nuestras funciones es la de combatir los numerosos bulos en una sociedad muy polarizada, pero necesitada de la humanización del conocimiento, poniendo al servicio de la sociedad una sabiduría que combine ciencia, ética y humanidad

Por lo tanto, es el momento oportuno de realizar este libro, que como virtud y compromiso, es un reflejo de la actividad científica, académica y cultural que han realizado la Reales Academias de Medicina durante la década 2014-2024, en definitiva, es un documento que muestra el compromiso de las Reales Academias con la medicina, la ciencia, la cultura y la sociedad.

Las Academias de Medicina originalmente nacieron como tertulias que ofrecían una alternativa a las universidades, que en aquel entonces se habían vuelto rígidas y no reflejaban el avance cultural y científico de la sociedad. Entre las más antiguas se encuentra la Academia de Medicina de Sevilla, creada en 1693 tras la muerte de Carlos II, a la que siguieron otras, como la de Valladolid en 1731 y la de Madrid en 1733.

Hoy en día, España cuenta con un total de diecisiete Reales Academias de Medicina, desde las más antiguas como la de Sevilla (1693), considerada la más antigua del mundo, y la de Valladolid (1731), hasta la más moderna como la de Castilla La Mancha (2019) que solo tiene 6 años y que incluyen:

- Real Academia Nacional de Medicina de España.
- Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla.
- Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.
- Real Academia de Medicina de Cataluña.
- Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz.
- Real Academia de Medicina y Cirugía de la región de Murcia.

- Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, Ceuta y Melilla.
- Real Academia de Medicina de las Islas Baleares.
- Real Academia de Medicina de Galicia.
- Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.
- Real Academia de Medicina de Zaragoza.
- Real Academia de Medicina de Canarias.
- Real Academia de Medicina del País Vasco.
- Real Academia de Medicina de Salamanca.
- Real Academia de Medicina del Principado de Asturias.
- Real Academia de Medicina de Cantabria.
- Real Academia de Medicina de Castilla-La Mancha.

En este libro, academia por academia se narra su historia (creación y otros hitos históricos relevantes), misión, visión y valores, sede, recursos, actividades y finalmente su cuerpo académico, que es el activo más valioso.

En definitiva, en el libro se muestran las actividades que han tenido todas las academias, incluida la nacional y las 17 academias territoriales a lo largo de 10 años del reinado de SM Felipe VI.

Es de agradecer que todas las Academias han respondido adecuadamente y pronto a la petición que se hizo desde Madrid, con lo cual confeccionar el libro ha sido una tarea fácil y grata.

Por último, queremos agradecer a la corona estos 10 años con su patrocinio y su presencia física en las Reales Academias de Medicina de España, por turno, en la inauguración de cada curso, compartiendo amigablemente con todos los académicos.

Para finalizar, permítanme que cite a HG Wells: *Todos tenemos nuestra máquina del tiempo, la que nos lleva atrás son los recuerdos, la que nos lleva adelante son los sueños.*

---

Si desea citar nuestro artículo:

García Sagredo JM. Presentación del libro X Aniversario de la proclamación de S. M. el Rey Felipe VI. Aportación de las Reales Academias de Medicina de España. An RANM. 2025;142(01): 100-101. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.dle01

---

## APERTURA DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA MEDIANTE ULTRASONIDOS FOCALIZADOS Y SU APLICACIÓN TERAPÉUTICA

### OPENING OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER BY FOCUSED ULTRASOUND AND ITS THERAPEUTIC APPLICATION

José A. Obeso<sup>1</sup>

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

Enviado: 24.09.24 | Revisado: 04.10.24 | Aceptado: 14.10.24

DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rdc01

**Propósito de la intervención:** En la actualidad, los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, representan un gran reto en el ámbito médico y social, no solo por su creciente prevalencia debido al envejecimiento de la población, sino también por la falta de tratamientos efectivos que detengan o reviertan su progreso. En este contexto, la investigación sobre nuevas tecnologías, como la apertura transitoria y reversible de la barrera hematoencefálica mediante ultrasonidos focalizados de baja intensidad combinado con microburbujas, está abriendo nuevas posibilidades terapéuticas.

El propósito central es estudiar la seguridad, viabilidad y efectividad de la técnica cuando se aplicamos agentes terapéuticos en ensayos preclínicos y clínicos.

**Datos más relevantes:** Cabe destacar que tanto en los ensayos clínicos realizados hasta el momento como en los ensayos preclínicos no se han reportado efectos secundarios graves. La técnica se considera segura y bien tolerada, con tiempos de recuperación cortos. Además, se ha descrito la posibilidad de abrir de forma localizada, en diferentes regiones cerebrales de gran importancia clínica.

Y por último, se ha conseguido introducir terapia génica en el cerebro de primates no humanos mediante el ultrasonido focalizado de baja intensidad, obteniendo una expresión de hasta 100 veces más con respecto a la región no tratada.

**Conclusiones:** En definitiva, es una técnica innovadora y efectiva que permite la administración de terapias específicas, ya sea terapia génica, nanopartículas o anticuerpos, que de otro modo no llegarían al cerebro en cantidades terapéuticas, ni precisamente a las regiones de mayor patología. Los primeros ensayos clínicos sugieren que la combinación del ultrasonido con la terapia dirigida tiene un gran potencial para impulsar el tratamiento en las enfermedades neurodegenerativas.

## LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL. LA ETERNA PANDEMIA

### NOSOCOMIAL INFECTION: THE ETERNAL PANDEMIC

Miguel Sánchez García<sup>1</sup>

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

Enviado: 29.10.24 | Revisado: 06.11.24 | Aceptado: 18.11.24

DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rdc02

“Infección nosocomial”, o “infección relacionada con la asistencia sanitaria” (IRAS) es la infección que aparece >48 después del ingreso hospitalario, tanto en centros hospitalarios de agudos como de larga estancia. Es relevante por 1) el sufrimiento que causa (estancia prolongada, ingreso en cuidados intensivos, soporte invasivo, reintervención quirúrgica, pruebas diagnósticas), 2) el consumo de recursos (médicos, farmacéuticos, diagnósticos), 3) las complicaciones asociadas al tratamiento (resistencias y otros eventos adversos) y 4) las elevadas cifras de infección y resistencias, que persisten a pesar de avances y logros en la prevención.

Las principales IRAS en Europa (ECDC), España (EPINE) y EE.UU. (CDC) son respiratorias, urinarias (ITU), bacteriemias y quirúrgicas, que suman una prevalencia del 5% al 10%, que suponen 4.300.000 afectados en Europa y se les atribuyen 100.000 muertes en EE.UU. anualmente. Los pacientes reúnen un mayor número de factores de riesgo de infección y resistencia antimicrobiana. En España el registro ENVIN-UCI recoge desde 1994 la incidencia de neumonías en ventilación mecánica, bacteriemias e ITU, que suma 6.82% en 2023. La infección por bacterias resistentes ha permanecido estable, pero el aumento de la detección de estas al ingreso en UCI, ilustrando que la resistencia está presente también en plantas de hospitalización (1).

La inexistencia y falta de representatividad de los sistemas de registro en muchas regiones del mundo impide conocer con exactitud la epidemiología de la IRAS y las resistencias a antimicrobianos en el mundo.

ECDC European Centre for Disease Prevention and Control de la Unión Europea (realiza cortes de prevalencia en los que participan alrededor de 1000 hospitales de 30 países).

EPINE “Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España” de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (realiza un corte de prevalencia anual en centros hospitalarios de agudos y de larga estancia)

UCI unidades de cuidados intensivos.

ENVIN-UCI Estudio Nacional de la Infección Nosocomial en unidades de cuidados intensivos españolas del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y de Unidades Coronarias (realiza un corte anual de 3 meses de neumonías asociadas a ventilación mecánica, bacteriemias primarias y secundarias e infecciones urinarias asociadas a sonda)

### Bibliografía

1. Alvarez-Lerma F, Catalan-Gonzalez M, Alvarez J, Sanchez-Garcia M, Palomar-Martinez M, Fernandez-Moreno I, et al. Impact of the "Zero Resistance" program on acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to Intensive Care Units in Spain. A prospective, intervention, multimodal, multicenter study. *Med Intensiva* (Engl Ed). 2023.

## APORTACIÓN DE CIRUGÍA ROBÓTICA EN LAS PRÓTESIS DE RODILLA

### CONTRIBUTION OF ROBOTIC SURGERY TO KNEE REPLACEMENTS

Pedro Guillén García<sup>1</sup>

1. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Traumatología y Cirugía Ortopédica

Enviado: 18.02.25 | Revisado: 22.02.25 | Aceptado: 18.03.25  
DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rdc03

La prótesis de rodilla es un tratamiento ampliamente afectado como proceder final de la artrosis y proporciona entre el 88-90% de supervivencia a 12 y 18 años. Pero entre los fallos más importantes está la infección (20.4%) y el aflojamiento (20.3%) y cualquier avance tecnológico que mejore la precisión quirúrgica para disminuir aflojamientos, como es la Cirugía Asistida por Robot (CAR) es un gran alivio para el cirujano y el enfermo.

La CAR mejora la selección del tamaño de los componentes protésicos, así como su posicionamiento y su alineación a realizar el brazo robótico una mayor precisión de las resecciones óseas y un mejor balance de los tejidos blandos, lo que sin duda conduce a una mayor supervivencia del implante protésico.

El sistema de cirugía robótica está revolucionando la cirugía ortopédica en España y el mundo, llevando la precisión y la personalización a otro nivel.

Se sueña o fabula con un mañana donde cada cirugía es un traje hecho a la medida, acoplado exactamente a las demandas o exigencias de cada paciente. Esto es la cirugía robótica.

Cada paciente es único y los cirujanos ortopédicos son capaces de idear un plan quirúrgico personalizado basado en la anatomía específica de cada paciente.

La cirugía robótica es menos invasiva, el postoperatorio es mejor, menor pérdida de sangre y acelera los plazos de recuperación.

Tras haber realizado en la clínica CEMTRO el mismo equipo quirúrgico 2430 prótesis de rodilla, y 304 de cadera, podemos asegurar que la cirugía robótica ha venido para quedarse. Sin temor a equivocarnos este procedimiento se aplicará pronto en más articulaciones.

**Conclusión:** En comparación con el implante tradicional la Cirugía Asistida por Robot muestra mejores resultados funcionales, después de 4 años de seguimiento, en términos de rango de movilidad, menor dolor postoperatorio, ingreso hospitalario más corto, menor pérdida de sangre y además no se precisa el cemento por la precisión del corte óseo, como hemos observado en los últimos pacientes operados. Es una prótesis personalizada implantada o asistida con brazo robótico (MAKO).

## ACTIVIDADES DE LA LANCET COMMISSION ON DIAGNOSTICS

### ACTIVITIES OF THE LANCET COMMISSION ON DIAGNOSTICS

Luis Donoso Bach<sup>1</sup>

1. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Enviado: 25.02.25 | Revisado: 28.03.25 | Aceptado: 14.04.25  
DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rdc04

La Lancet Commission on Diagnostics, formada por 25 expertos de 16 países, ha evaluado el acceso global a pruebas diagnósticas esenciales. Sus hallazgos revelan que el 47% de la población mundial carece de acceso a diagnósticos básicos, afectando la detección de enfermedades comunes como diabetes, hipertensión, VIH y tuberculosis. Esta brecha es más pronunciada en la atención primaria de países de ingresos bajos y medianos, donde solo el 19% tiene acceso a pruebas simples. La Comisión propone desarrollar estrategias nacionales de diagnóstico, ampliar la formación de personal sanitario y mejorar la infraestructura para garantizar diagnósticos asequibles y de calidad, fundamentales para lograr la cobertura sanitaria universal y mejorar los resultados en salud.

# 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](http://www.analesranm.es)).

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

### RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

### INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

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

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

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y

verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/polices-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](http://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](http://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.

#### 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.

#### RESUMEN DE CONFERENCIAS

Es un tipo de artículo en el que el autor/es resume una conferencia que haya sido impartida en la Real Academia Nacional de Medicina de España cuyo contenido sea de interés médico o médico-quirúrgico. Los artículos "Resumen de Conferencias" 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. No es necesario "resumen" ni que contengan "introducción" y/o "conclusiones" ni tampoco las palabras clave. La extensión máxima del texto enviado será de 500 palabras sin estructurar. Podría contener, si el autor lo considera, 1 figura o una tabla. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas.

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

#### 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 reserva 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.

Lain 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.

**A N A L E S   R A N M**

---

**REVISTA FUNDADA EN 1879**

---

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

