

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 (02)

DOI: 10.32440/ar.2025.142.02



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

LA SALUD TIENE MUCHAS FORMAS. Y EN **FUNDACIÓN ASISA** LAS APOYAMOS TODAS.

ÁREA DE CONOCIMIENTO

- **Red Cátedras de Asisa:** Colaboramos con el mundo académico para impulsar la creación y difusión del conocimiento con líneas propias de investigación y becas, así como ayuda a los mejores estudiantes en ciencias de la salud. Somos la mayor red de cátedras con 16 cátedras en 12 universidades.
- **Línea editorial propia** de divulgación científica y áreas médicas: 17 libros publicados.

ÁREA DE CULTURA

- **Apoyo al talento joven** y a la excelencia con iniciativas en el ámbito cultural, especialmente el musical.
- **Patrocinio del certamen anual de pintura** de la RANME (Real Academia Nacional de Medicina de España).
- **Espacio propio de análisis:** La Mirada ASISA.
- **Patrocinio del museo virtual de ecología humana** de la universidad autónoma de Madrid.

ACCIÓN EN LAS ÁREAS DE SALUD

- **Colaboración con otras fundaciones e instituciones** comprometidas con la salud y la sociedad.



Accede para
más información

<http://www.fundacionasisa.org>

fundación
asisa 

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

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

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

Patricia Arjona Castro

Producción



Presidente Comité Editorial

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

Director Científico

José Manuel Ribera Casado
Catedrático de Geriátrica. Universidad Complutense de Madrid

Editora Jefe

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

Consejo Editorial

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

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

Antonio Campos Muñoz
Catedrático de Histología. Universidad de Granada

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

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

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

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

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

Germán Fajardo Dolci
Presidente Academia Nacional de Medicina de México

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

Editores Asociados

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

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

Bernardo Hontanilla Calatayud
Catedrático de Cirugía Plástica. Universidad de Navarra

Emilio Bouza Santiago
Catedrático de Microbiología Médica. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Benedicto Crespo Facorro
Catedrático de Psiquiatría en la Universidad de Sevilla y Director de la Unidad de Gestión Clínica/Servicio de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Director del Plan Integral de Salud Mental de Andalucía

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 Berrazuela 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

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

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 CEMTRO 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*

Emilio Bouza Santiago · Microbiología
y Parasitología Médica
*Catedrático de Microbiología Médica. Departamento
de Medicina. Universidad Complutense. Hospital
General Universitario Gregorio Marañón*

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

AUTISMO Y PSICOSIS EN EL SIGLO XXI: MÁS ALLÁ DE LAS ETIQUETAS DIAGNÓSTICAS AUTISM AND PSYCHOSIS IN THE 21ST CENTURY: BEYOND DIAGNOSTIC LABELS Benedicto Crespo-Facorro	121
EUCAIM, LA INFRAESTRUCTURA DIGITAL EUROPEA PARA LA INVESTIGACIÓN CON IMÁGENES MÉDICAS EN ONCOLOGÍA EUCAIM: THE EUROPEAN DIGITAL INFRASTRUCTURE FOR MEDICAL IMAGING RESEARCH IN ONCOLOGY Luís Martí-Bonmatí; Ignacio Blanquer	124
EL AUTISMO EN ADULTOS SIN DISCAPACIDAD INTELECTUAL: "LA GENERACIÓN PERDIDA U OLVIDADA" AUTISM IN ADULTS WITHOUT INTELLECTUAL DISABILITIES: "THE LOST OR FORGOTTEN GENERATION" Emilio Gómez de la Concha	132
EL USO DE ACRÓNIMOS EN LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE LITIGACIÓN EN CIRUGÍA PLÁSTICA: DE SIMON A FÁTIMA THE USE OF ACRONYMS IN THE DETECTION OF PATIENTS WITH HIGH RISK OF LITIGATION IN PLASTIC SURGERY: FROM SIMON TO FATIMA Miriam Vicente-Ruiz; Bernardo Hontanilla	137
DEL ÓXIDO NÍTRICO A LA ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA NITROGLICERINA. 35 AÑOS DESPUÉS FROM NITRIC OXIDE TO THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF NITROGLYCERIN. 35 YEARS LATER José Ramón de Berrazueta Fernández	140
TRASPLANTE INTESTINAL. UN PROCEDIMIENTO A MEDIO DESARROLLAR. AVANCES EN INMUNOMODULACIÓN INTESTINAL TRANSPLANTATION. A PROCEDURE STILL IN DEVELOPMENT. ADVANCES IN IMMUNOMODULATION Manuel López Santamaría	150
POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE MAYOR POLYPHARMACY IN THE OLDER PATIENT Juan Antonio Vargas Núñez	158
TIPO DE INSULINA BASAL Y RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 1: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES BASAL INSULIN TYPE AND RISK OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES: A CASE-CONTROL STUDY Fernando Sebastian-Valles; Victor Navas-Moreno; Carolina Sager-La Ganga; Maria Sara Tapia-Sanchiz; Marta Lopez-Ruano; Carmen Martinez-Otero; Elena Carrillo-López; Juan José Raposo-López; Selma Amar; Sara González Castañar; Jose Alfonso Arranz-Martin; Mónica Marazuela	163

IMPACTO DE LA GONOCOCIA EN LA SALUD PÚBLICA: ANÁLISIS DE LAS HOSPITALIZACIONES EN ESPAÑA DESDE 2016 HASTA 2022 PUBLIC HEALTH IMPACT OF GONOCOCCIA: ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS IN SPAIN FROM 2016 TO 2022 Ana de Juan Hernández; Ruth Gil Prieto; Valentín Hernández Barrera; Ángel Gil de Miguel	172
PRINCIPIOS, APLICACIONES Y PROYECCIONES DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE ECOGRÁFICOS PRINCIPLES, APPLICATIONS AND PROJECTIONS OF ULTRASOUND CONTRAST Rafael Picó; Alejandra Ibarra; Pablo Del Solar; Adela Batista; Luis Martí-Bonmatí	180
BASES CONCEPTUALES Y FILOSÓFICAS DEL EJERCICIO DE LA MEDICINA DE FAMILIA CONCEPTUAL AND PHILOSOPHICAL BASES THE PRACTICE OF FAMILY MEDICINE Julio Zarco Rodríguez	191
SCHWANNOMA COMO FUENTE DE FALSO POSITIVO EN PET/TC: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS EN UN CASO CLÍNICO SCHWANNOMA AS A SOURCE OF FALSE POSITIVE IN PET/CT: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN A CLINICAL CASE Javier Gatón Ramírez; Niletys Disotuar Ruiz; Fernando López-Bermejo García; Francisco José Pena Pardo; María del Prado Talavera Rubio; Víctor Manuel Poblete García	197
APLASIA LINFÁTICA COMO CAUSA DE EDEMA DEL PIE DETECTADA MEDIANTE LINFOGAMMAGRAFÍA LYMPHATIC APLASIA, AS A CAUSE OF FOOT EDEMA, DETECTED BY LYMPHOSCINTIGRAPHY Gerardo Molina-Mendoza; Francisco Nicolás-Ruiz	201
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	206

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



Análisis Clínicos



Diagnóstico por Imagen



Anatomía Patológica



Genética



Inmunología celular



Patología Molecular

El valor del diagnóstico integral

En Analiza conectamos especialidades, tecnología y experiencia para ofrecer una visión completa de la salud. Ponemos cada punto en su lugar para que cada diagnóstico cuente.

analiza



Accede para más información
<https://analizalab.com>

EDITORIAL

AUTISMO Y PSICOSIS EN EL SIGLO XXI: MÁS ALLÁ DE LAS ETIQUETAS DIAGNÓSTICAS

AUTISM AND PSYCHOSIS IN THE 21ST CENTURY: BEYOND DIAGNOSTIC LABELS

Benedicto Crespo-Facorro^{1,2,3}

1. Department of Psychiatry, University of Seville, Virgen del Rocio University Hospital, Sevilla.

2. Spanish Network for Research in Mental Health (CIBERSAM).

3. Translational Psychiatry Group, Seville Biomedical Research Institute (IBIS), CSIC, Sevilla.

La psiquiatría de precisión propone sustituir los modelos diagnósticos categoriales por una estratificación basada en perfiles neurobiológicos y trayectorias individuales. La clasificación americana de las enfermedades mentales (DSM) ha sido útil como marco administrativo, pero que carece de fundamento en la biología del cerebro (1). La psiquiatría necesita taxonomías basadas en causas, no en síntomas. Las etiquetas DSM —como esquizofrenia o autismo— no son más que síntomas agrupados por costumbre que comparten poco entre sí en términos biológicos. Las categorías del DSM carecen de poder predictivo y escasa utilidad terapéutica. En su lugar, debemos promover la investigación y el futuro uso de biomarcadores —biopsia líquida, neuroimagen, genética...— para definir subgrupos clínicos significativos (2).

Un desafío adicional que enfrenta la clasificación de los trastornos del espectro autista (TEA) es distinguir entre diferencia y patología. El movimiento por la neurodiversidad sostiene que no todas las formas de funcionamiento neurocognitivo constituyen una enfermedad (3). Baron-Cohen (4) propone distinguir entre los casos que implican sufrimiento y aquellos que son simplemente formas distintas de procesar el mundo. El movimiento por la neurodiversidad sostiene que no todas las formas de funcionamiento neurocognitivo constituyen una enfermedad. Esta distinción evita la sobremedicalización y promueve una psiquiatría más respetuosa. Recientes trabajos, han reforzado la necesidad de abandonar las categorías diagnósticas unificadas, defendiendo en su lugar una visión plural del trastorno del espectro autista (5). En su propuesta, se plantea que el autismo no debe concebirse como una única entidad clínica, sino como un conjunto de condiciones heterogéneas —los “autismos”— con trayectorias del desarrollo, mecanismos biológicos y necesidades clínicas diferenciadas. Esta postura se alinea con el creciente consenso en neurociencia traslacional de que la estratificación diagnóstica, basada en perfiles genéticos, neurocognitivos y funcionales, es indispensable para avanzar hacia una psiquiatría de precisión más útil y respetuosa. Lejos de simplificar, este enfoque abraza la comple-

jidad inherente de la experiencia humana, subrayando que la diversidad no debe ser forzosamente medicalizada, sino comprendida dentro de marcos éticos y científicos más amplios.

En el caso del TEA, recientes investigaciones han confirmado que esta no es una entidad única, sino una constelación de fenotipos con bases biológicas diversas. (6-8). Se cree que tanto los factores genéticos como los ambientales influyen en el desarrollo del TEA. La etiología del TEA no se comprende bien y se considera muy heterogénea dada la diversidad de factores subyacentes y la variación individual en la expresión fenotípica (9).

En el ámbito de las psicosis, las limitaciones del modelo diagnóstico del DSM se hacen especialmente evidentes. Los sistemas actuales tienden a ignorar la complejidad fenomenológica y biológica que caracteriza estos trastornos. Necesitamos abandonar categorías rígidas en favor de un enfoque dimensional, avanzando hacia clasificaciones que incorporen trayectorias longitudinales, biomarcadores y factores de riesgo compartidos entre diagnósticos para dejar atrás el reduccionismo categorial que ha dominado la psiquiatría durante décadas (10). Esta necesidad también se evidencia en investigaciones llevadas a cabo en el programa PAFIP, que han mostrado la alta inestabilidad diagnóstica en los primeros episodios psicóticos. Suárez-Pinilla y cols. (11) identificaron que, mientras los diagnósticos de esquizofrenia tendían a mantenerse en el tiempo, otros como los trastornos esquizofreniformes o psicóticos breves eran notablemente más cambiantes. A ello se suma el seguimiento longitudinal de 21 años de Peralta y cols. (12), que reveló que menos de la mitad (47,7 %) de los diagnósticos iniciales se conservaban sin modificaciones, lo que refuerza la urgencia de un replanteamiento conceptual y clínico profundo.

Los datos provenientes del TEA y las psicosis coinciden: las categorías del DSM ocultan subgrupos clínicamente significativos. Existen biomarcadores estructurales, funcionales y genéticos que permiten identificar perfiles con

Autor para la correspondencia

Benedicto Crespo-Facorro

Department of Psychiatry, University of Seville,

Virgen del Rocio University Hospital, Sevilla

E-Mail: bcrespo@us.es

valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. El curso clínico y la respuesta al tratamiento varían más según estos perfiles que según el diagnóstico DSM asignado.

Como bien afirma McGorry y cols. (13) cada vez resulta más evidente la necesidad de nuevos marcos conceptuales que permitan superar los límites del modelo diagnóstico tradicional. En este contexto, han surgido propuestas como los Research Domain Criteria (RDoC), la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) y el modelo de Clinical Staging, que comparten la ambición de ofrecer una visión más flexible y transdiagnóstica de los trastornos mentales. Estos enfoques, aún en desarrollo, intentan integrar dimensiones clínicas, temporales y biológicas para redefinir cómo entendemos y tratamos el sufrimiento psíquico. Aunque ninguno ha demostrado todavía ser plenamente aplicable en la práctica clínica, su complementariedad abre la posibilidad de que funcionen como un ecosistema conceptual, capaz de orientar tanto la investigación como la atención sanitaria. Si bien el cambio de paradigma aún no ha llegado, estos modelos constituyen una infraestructura prometedora para construir una taxonomía dinámica, empírica y centrada en el paciente.

CONCLUSIÓN

La psiquiatría se enfrenta a una disyuntiva: continuar aplicando sistemas clasificatorios desactualizados o construir una taxonomía clínica nueva, dinámica, finamente estratificada y biológicamente informada. Tanto el autismo como la psicosis temprana ofrecen pruebas suficientes de que los modelos actuales ya no son sostenibles. Avanzar en los modelos taxonómicos permitirá avanzar hacia una psiquiatría más comprensiva, personalizada y útil para pacientes, profesionales y políticas públicas. La transición hacia una medicina psiquiátrica de precisión no es solo un avance científico y social, sino una obligación ética.

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. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:155–179.
2. Meehan AJ, Lewis SJ, Fazel S, et al. Clinical prediction models in psychiatry: a systematic review of two decades of progress and challenges. *Mol Psychiatry.* 2022;27(6):2700–2708.
3. Mottron L & Bzdok D. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Mol Psychiatry.* 2020;25(12):3178–3185.
4. Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity - a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(6):744–747.
5. Whiteley P, Carr K, Shattock P, et al. From autism to the plural 'autisms': evidence from differing aetiologies, developmental trajectories and symptom intensity combinations. *Br J Psychiatry.* 2025;1–7.
6. Warrier V, Zhang X, Reed P, et al. Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism. *Nat Genet.* 2022;54(9):1293–1304.
7. Parellada M, Andreu-Bernabeu A, Burdeus M, et al. In Search of Biomarkers to Guide Interventions in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Am J Psychiatry.* 2023;180(1):23–40.
8. Gora C, Dudas A, Vaugrente O, et al. Deciphering autism heterogeneity: a molecular stratification approach in four mouse models. *Transl Psychiatry.* 2024;14(1):416.
9. Fountain C, Winter AS, Bearman PS. Six developmental trajectories characterize children with autism. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1112–20.
10. Carpenter WT. RDoC and DSM-5: what's the fuss? *Schizophr Bull.* 2013;39(5):945–946.
11. Suárez-Pinilla P, Suárez-Pinilla M, Setién-Suero E, et al. Stability of schizophrenia diagnosis in a 10-year longitudinal study on first episode of non-affective psychosis: conclusions from the PAFIP cohort. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;144(4):342–357.
12. Peralta D, Janda L, García de Jalón E, et al. Long-term diagnostic stability, predictors of diagnostic change, and time until diagnostic change of first-episode psychosis: a 21-year follow-up study. *Psychol Med.* 2024;54(7):1329–1338.
13. McGorry PD, Hickie IB, Nelson B, et al. New diagnosis in psychiatry: beyond heuristics. *Psychol Med.* 2025; 55, e26, 1–14. <https://doi.org/10.1017/S003329172400223X>

Si desea citar nuestro artículo:

Crespo-Facorro B. Autismo y psicosis en el siglo XXI: más allá de las etiquetas diagnósticas. *An RANM.* 2025;142(02): 121–122. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.ed01

Ciencias y Tecnologías de la Salud



Máxima puntuación.
Calificación global,
Empleabilidad, Docencia
e Internacionalización

Grados universitarios

Medicina
Odontología
Ingeniería Biomédica
Enfermería
Fisioterapia
Nutrición
CCAFYDE
Psicología

Postgrados

Bioinformática
Microbiota Humana
Psicología General Sanitaria
Neuropsicología
Psicopedagogía
Doctorado en Medicina y Epidemiología

**SOLICITA
INFORMACIÓN**



informa@nebrija.com
www.nebrija.com



UNIVERSIDAD
NEBRIJA

EUCAIM, LA INFRAESTRUCTURA DIGITAL EUROPEA PARA LA INVESTIGACIÓN CON IMÁGENES MÉDICAS EN ONCOLOGÍA

EUCAIM: THE EUROPEAN DIGITAL INFRASTRUCTURE FOR MEDICAL IMAGING RESEARCH IN ONCOLOGY

Luís Martí-Bonmatí^{1,2}; Ignacio Blanquer³

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

2. Grupo de Investigación en Imagen Biomédica (GIBI2 30). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España.

3. Instituto de Instrumentación en Imagen Médica. Universidad Politécnica de Valencia, España.

Palabras clave:

Imagen médica;
Inteligencia
artificial;
Infraestructura
federada;
Reproducibilidad.

Keywords:

Medical imaging;
Artificial
intelligence;
Federated
infrastructure;
Reproducibility.

Resumen

La iniciativa EUCAIM (*Cancer Image Europe*) es una Infraestructura Digital Europea para la investigación con imágenes médicas en cáncer que surge en el contexto de una transformación radical de la medicina, orientada hacia la precisión, la prevención y la personalización. Este artículo presenta la visión estratégica, los objetivos científicos y técnicos, así como el impacto potencial de EUCAIM como infraestructura digital federada europea para la investigación en oncología basada en imágenes médicas. A través de la integración de datos clínicos y de imagen, el uso de la inteligencia artificial y la estandarización de los procesos de anotación y curación de datos, EUCAIM pretende acelerar la innovación, mejorar la reproducibilidad y facilitar a los investigadores el acceso a datos de alta calidad. Se analiza además su estructura organizativa, el papel de los nodos federados, la interoperabilidad técnica y semántica, y los marcos regulatorios asociados. Finalmente, se discute su papel dentro del Espacio Europeo de Datos de Salud y su sostenibilidad a largo plazo como motor para la investigación clínica avanzada.

Abstract

The EUCAIM (*Cancer Image Europe*) initiative emerges within the transformation of modern medicine towards precision, prevention, and personalization. This review presents the strategic vision, scientific and technical objectives, and the potential impact of EUCAIM as a federated European digital infrastructure for cancer research based on medical imaging. By integrating clinical and imaging data, leveraging artificial intelligence, and standardizing data annotation and curation processes, EUCAIM aims to accelerate innovation, improve reproducibility, and facilitate researchers access to high-quality datasets. The article explores its organizational structure, the role of federated nodes, technical and semantic interoperability, and associated legal frameworks. Finally, its alignment with the European Health Data Space and its long-term sustainability as an engine for clinical research are discussed.

INTRODUCCIÓN

En la última década, la medicina ha experimentado una transformación profunda. Desde un conocimiento de base poblacional y epidemiológico, ha evolucionado hacia un modelo más centrado en cada paciente individual con sus singularidades y expresiones, basado en una medicina de precisión con el empleo de biomarcadores, y guiado por una multitud de datos de calidad que representan el propio ecosistema del paciente (1). Todo ello además validado en una evidencia científica constatada.

Por su parte, la imagen médica desempeña un papel esencial en numerosas enfermedades, permitiendo con todas sus modalidades y técnicas de imagen la detección y tipificación de lesiones, la definición de su extensión y la valoración de su respuesta al tratamiento (2). Así, por ejemplo, la mamografía es fundamental para detectar y caracterizar el cáncer de mama mujeres dentro de los programas de cribado poblacional, mientras que la ecografía es imprescindible para detectar y caracterizar el cáncer primario de hígado en la población diana con cirrosis hepática. Numerosas técnicas de imagen se emplean continuamente para definir la extensión de la enfermedad,

Autor para la correspondencia

Luis Martí-Bonmatí
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis_marti@iislafe.es

como la Tomografía Computarizada (TC) en los pacientes con cáncer de colon, y la planificación y evaluación de la respuesta al tratamiento como la Resonancia Magnética (RM) en pacientes con glioblastoma cerebral. Vemos pues que la imagen médica está muy implantada en el diagnóstico y seguimiento de muchos pacientes con muy diversos tipos de cáncer.

Más allá de su valor clínico inmediato, la imagen médica es en una fuerza transformadora en el viaje sanitario del paciente durante el transcurso de su enfermedad y también durante toda su existencia, ya que respalda muchas de las decisiones clínicas, mejora la respuesta en las situaciones de urgencia, acelera la investigación farmacológica, e impulsa la innovación y transferencia de los nuevos conocimientos a la práctica clínica (2). Su papel va mucho más allá de las exploraciones que se realizan en las salas de radiología de cualquier centro hospitalario. La imagen médica es hoy central en la configuración de la salud global del futuro ya que genera una información clínicamente pertinente que favorece una mayor calidad de vida de muchos pacientes y ciudadanos.

Así, y de una forma general, hoy en día se considera que la imagen médica es clave para prevenir, diagnosticar y tratar adecuadamente más del 80% de las enfermedades. En el caso concreto de Europa se realizan muchas exploraciones con imagen médica con muy diversos equipamientos e intenciones, incluyendo la detección precoz de lesiones y enfermedades; el conocimiento de su extensión y características principales; y para controlar el efecto de un tratamiento para cada paciente, siempre que su enfermedad sea observable con alguna de las diversas modalidades de imagen actualmente existentes. Garantizar un acceso equitativo a la tecnología de la imagen médica y reutilizar las imágenes médicas en la investigación empleando la Inteligencia Artificial (IA) para mejorarlas y extraer más información subrogada de ellas es un imperativo de las sociedades desarrolladas (2, 3).

Pese a todo este arsenal de modalidades y técnicas, y pese a su amplia utilización clínica en muchos pacientes con cáncer, existen áreas de mejora en el papel de la imagen médica en la medicina de precisión. En este aspecto, la imagen colabora con el descubrimiento y la validación de diversas métricas objetivas, conocidas como biomarcadores de imagen. Estos biomarcadores son características que se extraen de las imágenes mediante múltiples procesos computacionales y que proporcionan una información subrogada cuantificable que es además accesible y reproducible cuando se adquieren con la metodología adecuada (4). Estos biomarcadores dan información repetible en el tiempo sobre el estado de los órganos, los tejidos, las lesiones y los procesos fisiopatológicos que subyacen en cada persona y paciente (Figura 1). Es muy de destacar que los biomarcadores de imagen pueden obtenerse como valor añadido en todas

las exploraciones radiológicas y de medicina nuclear que se realizan a cualquier paciente, por lo que proveen de una información relevante y actualizada del estado de muchos órganos y lesiones, repetida además en el tiempo cada vez que se repite una prueba al paciente (5, 6).

La amplia utilización de tecnologías como la TC, la RM, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la ecografía (US) de alta resolución, combinadas con la obtención de sus biomarcadores de imagen mediante algoritmos de procesamiento de imágenes avanzados, están revolucionando el diagnóstico y el seguimiento de numerosas enfermedades, muy especialmente en pacientes con cáncer. En este contexto, podemos identificar el desarrollo de los biomarcadores de imagen como un paso importante en la investigación médica de precisión. Como se ha comentado, un biomarcador es un valor cuantitativo que proporciona una información precisa sobre la distribución y magnitud de un estado biológico, un proceso patológico o un desenlace o evento clínico desconocido que se desarrollará durante la historia natural de la enfermedad o tras la instauración de un tratamiento específico. Un biomarcador de imagen se empleará, tanto en la asistencia práctica como en ensayos clínicos, sólo si la información subrogada que genera es fiable, precisa, reproducible, accesible, sensible a pequeños cambios, y segura para el paciente (6).

Además, dada la multicausalidad y las comorbilidades, se reconoce como muy necesario vincular los datos que provienen de múltiples entornos clínicos y analíticos, incluida la radiómica con los biomarcadores de imagen, en modelos predictores que permitan estimar con una mayor precisión los cambios relevantes de la enfermedad en un paciente determinado y los desenlaces-eventos futuros relevantes para así alcanzar el mayor beneficio terapéutico posible para cada paciente (7, 9) (Figura 1).

Aunque ya se emplean biomarcadores de imagen validados en diferentes entornos clínicos, como en pacientes con daño oclusivo vascular cerebral y cardíaco, su uso en pacientes con cáncer todavía no se ha implementado pese a la gran cantidad de publicaciones existentes sobre su impacto y sobre mejoras en su implementación metodológica (1, 4, 5, 7, 10). Entre las múltiples barreras para la traslación clínica de los biomarcadores de imagen destacan la alta complejidad biológica y heterogeneidad de los tumores, que dificultan la estandarización de los biomarcadores, y la imposibilidad de estandarizar protocolos técnicos dado en continuo desarrollo y mejoras en las imágenes obtenidas en el práctica asistencial. Para solventar esta crisis de reproducibilidad se están desarrollando líneas de investigación muy potentes, especialmente las basadas en soluciones con IA, donde se requiere una gran cantidad de imágenes anotadas de calidad y un entorno de procesamiento seguro para estos el entrenamiento y validación de estos programas computacion-

El Método y el Problema

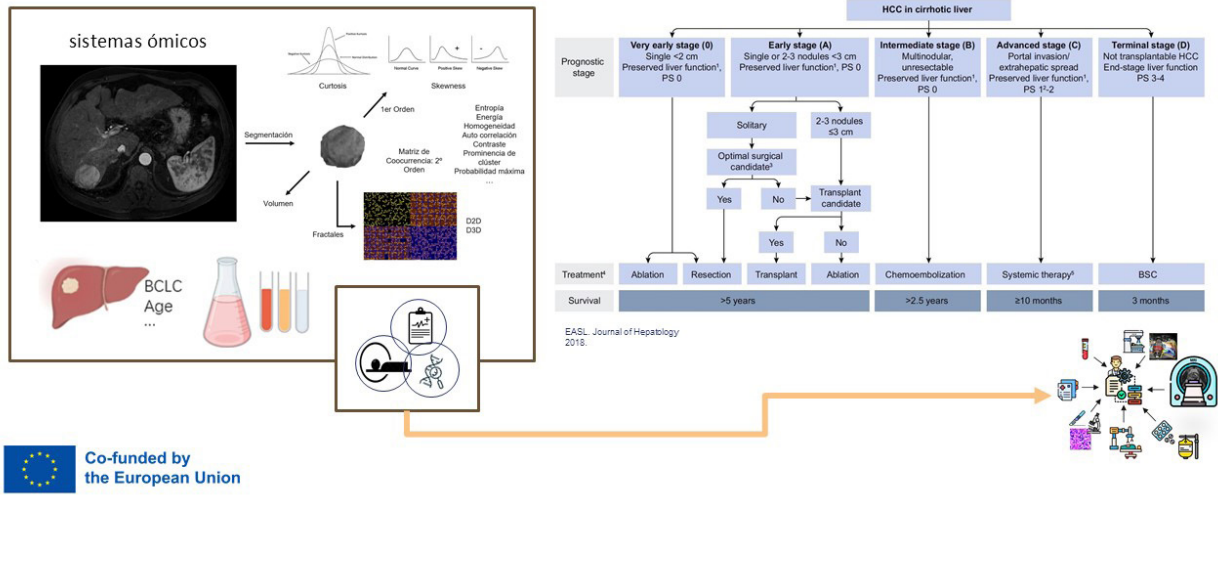


Figura 1. Biomarcadores de imagen y toma de decisiones clínicas. La radiómica, extraída computacionalmente de las imágenes médicas, genera una nueva información, conocida como biomarcadores de imagen, que puede ser beneficiosa para los pacientes. Sin embargo, es necesario vincularla con los datos de otros entornos clínicos y sistemas ómicos para estimar con una mayor precisión los desenlaces-eventos subrogados y obtener un beneficio terapéutico. En este ejemplo vemos como pueden extraerse diferentes datos radiómicos de un tumor hepático, integrarlo con otros datos moleculares y clínicos, y predecir su mejor tratamiento modificando las guías de práctica clínica actuales.

ales. Así, se reconoce que la IA puede solventar el problema de la falta de reproducibilidad en la extracción de características radiómicas que se comporten como biomarcadores de imagen y se integren en modelos predictores robustos y armonizados (8, 11). Pero para ello se necesitan grandes repositorios de imágenes médicas donde estos algoritmos puedan entrenarse y ajustarse de forma fiable.

Cada año se generan en Europa más de 1.000 millones de estudios de imagen médica, aunque menos del 0,01% de ellos se reutilizan para la investigación o la innovación, limitando la implementación de biomarcadores de imagen robustos en la medicina de precisión. Para revertir esta situación, se creó en 2023 EUCAIM (Cancer Image Europe) como un amplio consorcio que reúne a varios Estados miembros de la UE con el objetivo de crear un Atlas federado de Imágenes Oncológicas que reúna más de 60 millones de imágenes anonimizadas para 2027 (Figura 2). La transformación digital de la salud y el uso de la IA aplicada a datos, incluyendo los biomarcadores de imagen, ayudará a afrontar los retos actuales con más eficiencia (3).

Sin embargo, el aprovechamiento completo de estas tecnologías requiere superar desafíos como la heterogeneidad de datos, la falta de interoperabilidad y su escasa reutilización para nuevos proyectos. EUCAIM nace como una infraestructura digital Europea para la investigación con imágenes médicas en cáncer para responder a estos retos mediante la creación de una infraestructura híbrida, tanto centralizada como federada, que promueve la reutilización responsable, segura y eficiente de imágenes médicas a escala europea. EUCAIM es una iniciativa emblemática del Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer (EBCP, del inglés *Europe Beating Cancer Plan*) para aprovechar al máximo el potencial de los datos y las tecnologías digitales basadas en la IA y computación de altas prestaciones (HPC, del inglés *High Performance Computing*) para combatir el cáncer acelerando los desarrollos en IA y la innovación empresarial. Su objetivo final es promover la utilización de soluciones de IA como dispositivos médicos (AIaMDs, del inglés *Artificial Intelligence as Medical Devices*) centrados en la imagen médica para avanzar en la medicina de precisión (3) y facilitando el desarrollo y validación de dichas soluciones (Figura 3).

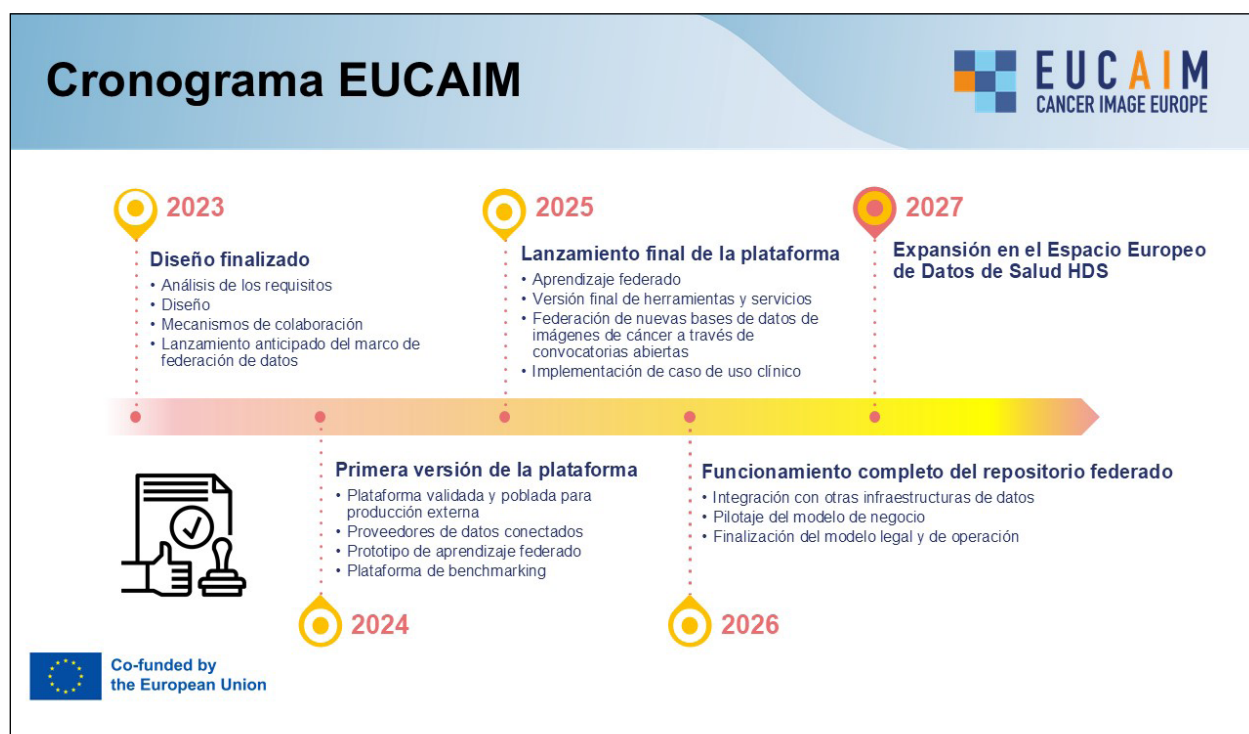


Figura 2. Cronograma de creación de la Infraestructura Europea de Imágenes Médicas en Cáncer (EUCAIM, Cancer Image Europe). El consorcio se creó en 2023 con un diseño, validación y lanzamiento de su Plataforma híbrida, tanto central como federada, incluyendo imágenes, datos y soluciones computacionales. En 2027 se prevé comience su expansión como proveedor de servicios de investigación en el espacio Europeo de datos de salud (EHDS) para uso secundario.

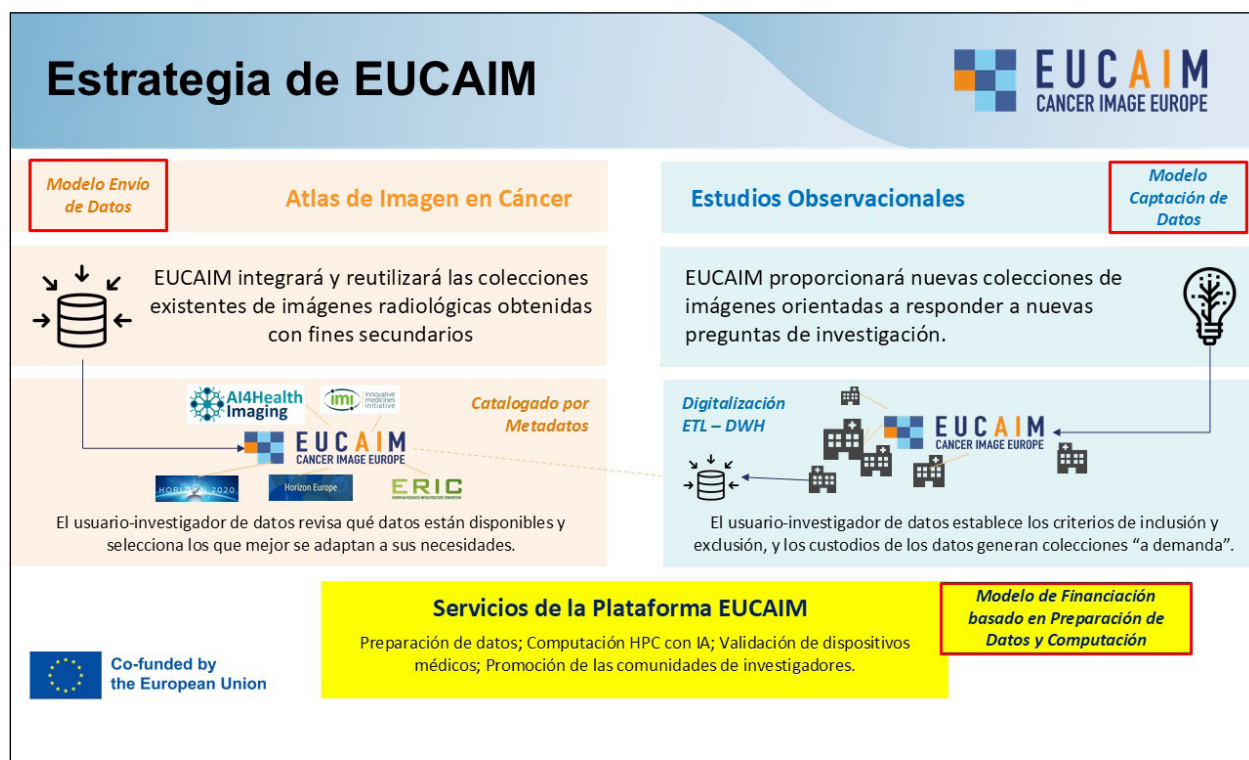


Figura 3. Estrategia de EUCAIM. La Plataforma soporta tanto los modelos de envío de datos (transferencia) como de captación de datos (compartición) para con ello proveer de servicios (preparación de datos, computación, validación de modelos y dispositivos) a los usuarios (modelo de financiación).

LA INFRAESTRUCTURA

EUCAIM reúne una red paneuropea de instituciones médicas, centros de investigación y socios tecnológicos con el objetivo de construir un repositorio federado y seguro de datos e imágenes oncológicas. Este ecosistema apoya el desarrollo de modelos de IA capaces de aportar valor clínico, acelerar ensayos y mejorar la toma de decisiones. La infraestructura se articula en torno a nodos de referencia (como Health-RI en Países Bajos y la Universitat Politècnica de València en España), donde se centralizan los flujos de procesamiento, análisis y validación de datos. A través del uso de estándares como DICOM, NIfTI y mCODE, junto con metadatos armonizados y codificados de acuerdo con la especificación HealthDCAT-AP (estándar propuesto para el Espacio Europeo de Datos de Salud), EUCAIM garantiza una semántica interoperable y una trazabilidad completa (12). (Figura 4) El objetivo principal de esta infraestructura es evitar la fragmentación de los repositorios de imagen de pacientes con cáncer para su uso secundario continuado y mejorar el acceso a las imágenes anotadas y datos asociados almacenados en los hospitales mediante procesos digitales avanzados de ETL (del inglés, *Extract, Transform, Load*) (13).

En sus primeros años de implementación, EUCAIM ha puesto en marcha una Plataforma (DIGITAL-2022-CLOUD-AI-02) de almacenamiento y acceso

a datos y soluciones computacionales para investigadores y empresas innovadoras. Este entorno está validado y accesible, contando con 94 socios, más de 180 asociados, numerosos proveedores de datos conectados, prototipos de aprendizaje federado, catálogos de datos y programas computacionales, catálogo de servicios y estándares, y propuestas de interoperabilidad para el espacio europeo de datos de salud (EHDS, del inglés *European Health Data Space*) (13, 14) (Figura 4).

En esta plataforma se han implementado herramientas avanzadas de pseudonimización, curación de datos, anotación automática con IA y evaluación FAIR (del inglés Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) para asegurar la calidad, privacidad y utilidad de los conjuntos de datos (Figura 5).

Uno de los pilares del proyecto es su estrategia legal y ética centrada en un MoU (del inglés, *Memorandum of Understanding*), que junto con los acuerdos de DTA (del inglés, *Data Transfer Agreement*), y DSA (del inglés, *Data Sharing Agreement*), que regulan la gobernanza del acceso a datos. Además, se promueve una capa de servicios de analítica avanzada que permita a startups, hospitales y universidades construir, probar y validar soluciones sobre colecciones de datos reales. La plataforma EUCAIM permite descubrir, visualizar y solicitar acceso a estas colecciones a través de una interfaz sencilla y eficiente (13).



Figura 4. Requerimiento para datos. El entorno de datos, tanto centralizado como federado, facilita en Europa la consolidación de estándares, catálogos y ontología que garantiza una interoperabilidad entre las colecciones de imágenes existentes con sus anotaciones clínicas, moleculares y patológicas.



Figura 5. Herramientas de Preprocesado de imágenes y datos. La Plataforma soporta y facilita el acceso a muy diversas herramientas computacionales, muchas de ellas basadas en la IA, para facilitar a los investigadores las tareas relacionadas con la seguridad, reproducibilidad, identificación, búsqueda, y optimización de los datos existentes.

Entre los logros principales que esta infraestructura Europea se ha propuesto caben destacar el desarrollo, catalogación y comparación de soluciones de IA para implementar una medicina de precisión; la mejorar en las estimaciones diagnósticas, predictivas y pronósticas mediante los biomarcadores de imagen y la IA; y la promoción de un Espacio Federado Seguro (SPE, del inglés *Secure Processing Environment*) de base hospitalaria para dinamizar los Estudios Observacionales con datos del mundo real (RWD, del inglés *Real World Data*). Es decir, EUCAIM integrará y reutilizará las colecciones existentes de imágenes radiológicas obtenidas con fines secundarios y, de forma simultánea, proporcionará nuevas colecciones de imágenes extraídas de los hospitales orientadas a responder a las nuevas preguntas de investigación con una capa de servicios de validación de dispositivos médicos, preparación de datos, computación HPC con IA, y promoción de las comunidades de investigadores. Desde su diseño, la Plataforma cuenta además con un sistema de gestión y asesoramiento legal, con normativas de uso adecuado y ético de las colecciones de datos, catálogos de metadatos e interoperabilidad entre repositorios, y con responsables en la formación, difusión y comunicación de sus logros y prestaciones (Figura 5).

El proyecto de construcción y validación de la Plataforma finalizará en Diciembre del 2026 (Figura 2). Es por ello por lo que el Consorcio ha decidido solicitar su constitución como persona jurídica mediante el instrumento EDIC (del inglés,

European Digital Infrastructure Consortium) para la ejecución de proyectos plurinacionales. En este sentido, ya se ha constituido un grupo de trabajo coordinado por España y se ha pre-notificado a la Unión Europea la solicitud EDIC (Misión, Visión, Objetivos y Estrategia de implementación). Esta EDIC facilitará el acceso a conjuntos de datos de alta calidad, impulsará la capacidad de investigación e innovación de empresas emergentes y PYMES para su recorrido regulatorio y su salida al mercado. Será también un marco de apoyo funcional, operativo y legal para un acceso seguro mediante la puesta en marcha de un Entorno Seguro de Proceso (SPE, del inglés *Secure Processing Environment*), controlado y conforme a la normativa vigente, en línea con la legislación de la UE sobre gobernanza de datos y el espacio y del EHDS (15).

La plataforma permite la conexión con ensayos clínicos en curso, proyectos previos como AI4HI, así como nuevos estudios observacionales. Esta dinámica se potencia con la inclusión del nodo central en el futuro EDIC (Consorcio Europeo de Infraestructuras Digitales), asegurando su sostenibilidad operativa, tecnológica y jurídica más allá de los años de financiación inicial. Finalmente, EUCAIM se posiciona como una infraestructura clave para la creación del EHDS, promoviendo el uso secundario del dato médico, acelerando la innovación y democratizando el acceso a recursos de alto valor.

EUCAIM representa pues una apuesta estratégica sin precedentes por parte de la Unión Europea

para transformar la investigación médica y clínica mediante la integración masiva de datos de imagen oncológica e incluso como repositorio de imágenes de los artículos de autores europeos publicados en revistas de la Sociedad Europea de Radiología (16). Al fomentar la estandarización, la interoperabilidad y el acceso seguro, EUCAIM no solo mejora la reproducibilidad de los estudios científicos, sino que también abre nuevas oportunidades para la inteligencia artificial aplicada a la salud. Su estructura distribuida, su arquitectura técnica federada y su alineamiento con marcos legales garantizan una evolución sostenible. Además, su orientación práctica hacia la generación de valor clínico y su enfoque abierto a la colaboración con empresas, universidades y hospitales, hacen de esta plataforma un ejemplo modélico de infraestructura digital avanzada y anonimizada para datos y soluciones computacionales (17, 18). A medida que el proyecto madura, su impacto se ampliará a otras áreas de la medicina de precisión, sirviendo como catalizador de una nueva era de investigación médica transfronteriza, ética y basada en datos (19).

CONCLUSIONES

EUCAIM proporciona una plataforma sólida y confiable para que los investigadores, médicos e innovadores puedan dotar al repositorio y acceder a las imágenes radiológicas y de medicina nuclear de pacientes con enfermedades oncológicas diversas, lo que permite la evaluación comparativa, testar y validar tecnologías impulsadas por IA. Al conectar datos de imágenes oncológicas de alta calidad con expertos en inteligencia artificial, EUCAIM facilita la colaboración y acelera el desarrollo de soluciones innovadoras para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Esta infraestructura beneficia a los investigadores al proporcionarles soluciones para acceder, compartir y procesar datos paneuropeos de imágenes del cáncer; a los innovadores al proveerles de un marco de referencia con un catálogo bien definido y estandarizado de datos y herramientas para facilitar la certificación de dispositivos; a los médicos para dotarles de un espacio donde experimentar y validar clínicamente nuevas herramientas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer; y al ciudadano al mejorar su calidad de vida con un diagnóstico precoz, tratamiento personalizado y mejor evaluación pronóstica empleando biomarcadores de imagen y modelos integrados con IA para ayudar a la toma de decisiones en salud.

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. Veiga-Canuto D, Cerdá Alberich L, Fernández-Patón M, et al. Imaging biomarkers and radiomics in pediatric oncology: a view from the PRIMAGE (PRedictive In silico Multiscale Analytics to support cancer personalized diagnosis and prognosis, Empowered by imaging biomarkers) project. *Pediatr Radiol*. 2024;54(4):562-570..
2. World Health Organization. Strengthening medical imaging. <https://www.who.int/activities/strengthening-medical-imaging>. Acceso 10-julio-2025.
3. Martí-Bonmatí L, Blanquer I, Tsiknakis M, et al. Empowering cancer research in Europe: the EUCAIM cancer imaging infrastructure. *Insights Imaging*. 2025;16(1):47.
4. Kocak B, Akinci D'Antonoli T, Mercaldo N, et al. METHodological RadiomICS Score (METRICS): a quality scoring tool for radiomics research endorsed by EuSoMII. *Insights Imaging*. 2024;15(1):8.
5. Martí-Bonmatí L, Cerdá-Alberich L, Pérez-Girbés A, et al. Pancreatic cancer, radiomics and artificial intelligence. *Br J Radiol*. 2022;95(1137):20220072.
6. Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería [Imaging biomarkers, quantitative imaging, and bioengineering]. *Radiologia*. 2012;54(3):269-278.
7. Rodríguez-Ortega A, Alegre A, Lago V, et al. Machine Learning-Based Integration of Prognostic Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Myometrial Invasion Stratification in Endometrial Cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(3):987-995.
8. Mali SA, Ibrahim A, Woodruff HC, et al. Making Radiomics More Reproducible across Scanner and Imaging Protocol Variations: A Review of Harmonization Methods. *J Pers Med*. 2021;11(9):842.
9. Martí-Bonmatí L. Estimaciones de Causalidad con Imagen Médica en Oncología. *An RANM*. 2021;138(01): 16-23.
10. Martí-Bonmatí L. La Radiómica y los Biomarcadores de Imagen. *ANALES RANM* [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; *An RANM · Año 2019* ; 136(01):34-42.
11. Martí-Bonmatí L. Inteligencia artificial en imagen médica. *An RANM*. 2024;141(02): 111-118.
12. Hussein R, Gyrard A, Abedian S, Gribbon P, Martínez SA. Interoperability framework of the european health data space for the secondary use of data: interactive European Interoperability Framework-Based Standards compliance toolkit for AI-Driven projects. *J Med Internet Res*. 2025;27:e69813.
13. Cancer Image Europe. Available via <https://cancerimage.eu/>. Accessed July 2025
14. Gyrard A, Abedian S, Gribbon P, et al. Lessons learned from European Health Data Projects with cancer use cases: implementation of health standards and internet of things semantic interoperability. *J Med Internet Res*. 2025;27:e66273.

15. European Digital Infrastructure Consortium (EDIC). <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/edic>. Acceso 10/julio/2025.
16. Martí-Bonmatí L, Blanquer I, Hamm B, et al. Empowering imaging research through the EUCAIM repository: a new opportunity for ESR journals' authors. *Eur Radiol*. 2025 May 23.
17. Gabelloni M, Faggioni L, Borgheresi R, et al. Bridging gaps between images and data: a systematic update on imaging biobanks. *Eur Radiol*. 2022;32(5):3173-3186.
18. Kondylakis H, Catalan R, Alabart SM, et al.. Documenting the de-identification process of clinical and imaging data for AI for health imaging projects. *Insights Imaging*. 2024;15(1):130.
19. Martí-Bonmatí L, Veiga-Canuto D, Cerdá Alberich L. Modelo predictivo de la agresividad biológica de tumores de estirpe neuroblástica en edad pediátrica incorporando la radiómica. *An RANM*. 2024;141(03): 209–220.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L, Blanquer I. EUCAIM, la Infraestructura Digital Europea para la Investigación con Imágenes Médicas en Oncología. *An RANM*. 2025;142(02): 124–131. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev01

EL AUTISMO EN ADULTOS SIN DISCAPACIDAD INTELECTUAL: "LA GENERACIÓN PERDIDA U OLVIDADA"

AUTISM IN ADULTS WITHOUT INTELLECTUAL DISABILITIES: "THE LOST OR FORGOTTEN GENERATION"

Emilio Gómez de la Concha¹

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

Palabras clave:

Autismo;
Compensación;
Camuflaje;
Neurodiversidad;
Depresión;
Suicidio.

Keywords:

Autism;
Compensation;
Camouflage;
Neurodiversity;
Depression;
Suicide.

Resumen

La comprensión del autismo ha cambiado de manera sustancial en los ochenta años que han pasado desde que se describió por primera vez. En la actualidad el autismo es considerado un desarrollo neurológico atípico, pero no necesariamente patológico. Es algo que persiste de por vida. Sin embargo, el número de personas diagnosticadas entre los adultos es muy inferior a la prevalencia real detectada en el momento actual entre los niños. Esto es debido fundamentalmente a que, con el tiempo, el autista aprende a camuflar su comportamiento para pasar desapercibido y no ser marginado por la sociedad, debido al estigma social. Este camuflaje supone un esfuerzo que produce ansiedad, estrés, mala calidad de vida y con frecuencia problemas de salud mental como trastornos depresivos o ideaciones suicidas. La sociedad tiene que hacer un esfuerzo para identificar a los autistas, especialmente a los adultos, comprenderles y aprender a convivir con ellos. Desaparecería así el estigma y la necesidad de compensar (el camuflaje) por parte de estas personas autistas y las graves consecuencias negativas que eso conlleva.

Abstract

Autism understanding has changed substantially in the eighty years that have elapsed since it was first described. Autism is currently considered an atypical neurological development, but not necessarily pathological. It is something that persists for life. However, the number of people diagnosed among adults is much lower than the actual prevalence currently detected among children. This is mainly due to the fact that over time, the autistic person learns compensatory strategies to go unnoticed and avoid social rejection, due to social stigma. This camouflage involves an effort that produces anxiety, stress, poor quality of life and often mental health problems such as depressive disorders or suicidal ideation. Society has to make an effort to identify autistic people, especially adults, to understand them and learn to live with them. The stigma, the need to compensate (camouflage) on the part of these autistic people, and the serious negative consequences linked to it, would then disappear.

INTRODUCCIÓN

La comprensión del autismo ha cambiado de manera sustancial en los ochenta años que han pasado desde que se describió por primera vez. En la actualidad el autismo es considerado un desarrollo neurológico atípico, pero no necesariamente patológico, con una base genética muy poligénica. Por lo tanto, es inherente al individuo, estando presente durante toda la vida. Su presentación es muy heterogénea y en algunas ocasiones puede acompañarse de diversos trastornos mentales, el más frecuente de los cuales es la discapacidad intelectual.

PREVALENCIA

Las cifras de prevalencia del autismo han ido aumentando enormemente en los últimos años, estimándose que ese aumento se debe a la ampliación de los criterios diagnósticos y a un mejor conocimiento del proceso y no a un aumento real. En los últimos cincuenta años se ha pasado de considerar al autismo como un trastorno grave de la infancia, muy poco frecuente, con discapacidad intelectual, a un problema mucho más frecuente, un neurodesarrollo diferente, atípico, que perdura a lo largo de toda la vida del individuo, y en el que la discapacidad intelectual se considera como una

Autor para la correspondencia

Emilio Gómez de la Concha
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: egomezde2004@yahoo.es

conurrencia que se presenta solo en una minoría de los pacientes. Eso ha traído como consecuencia una modificación en los criterios diagnósticos, pasando a llamarse trastorno del espectro autista (TEA) a partir del año 2013 (1).

Así la prevalencia, según las cifras oficiales de Centros para el control de Enfermedades (Centers for Disease Control) del Departamento de Salud del Gobierno de los Estados Unidos (CDC) en los niños de ocho años ha sufrido un aumento de más de diez veces en los últimos 20 años, cifrándose en 3,22% en los últimos datos publicados que corresponden a 2022 (2). También es de resaltar que la discapacidad intelectual aparece en menos del 10% de los diagnosticados de autismo menores de 19 años mientras que está presente en más del 40% en los mayores de 50 años. Esto es debido a que los nuevos diagnósticos han aumentado casi exclusivamente a costa de las personas sin discapacidad intelectual (Tabla 1) (3).

Una confirmación de esta idea se obtuvo en la tercera encuesta nacional de morbilidad psiquiátrica en adultos en Inglaterra en 2007. Allí, en un amplio estudio que realizó un muestreo en tres fases a gran escala se comprobó que la prevalencia real en adultos era de 9,8 por 1000, similar a la encontrada en niños en esas fechas. Sin embargo, de los más de setenta casos detectados, ninguno había recibido previamente un diagnóstico formal de autismo lo que da idea del enorme infradiagnóstico en adultos (4).

LA GENERACIÓN OLVIDADA

En una importante revisión en *Lancet Psychiatry* en 2015, dos de los más importantes investigadores en autismo, M.C. Lai y S. Baron-Cohen, analizaron lo que llamaban “la generación perdida

Tabla 1. Proporciones de individuos con diagnóstico de autismo en Inglaterra el 31 de diciembre de 2018 por rango de edad y sexo (tomado de O'Nions E, et al. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 3: 29:100626).

Sexo		
Varones	1 en 80	
Hembras	1 en 280	
Rango de edad	Varones	Hembras
0-4 años	1 en 190	1 en 420
5-9 años	1 en 33	1 en 120
10-14 años	1 en 23	1 en 80
15-19 años	1 en 23	1 en 75
20-29 años	1 en 39	1 en 130
30-39 años	1 en 190	1 en 550
40-49 años	1 en 420	1 en 850
50-59 años	1 en 550	1 en 1000
60-69 años	1 en 800	1 en 3400
70 + años	1 en 3000	1 en 9500

En adultos, las cifras de prevalencia son muchísimo más bajas, dado que la gran mayoría de los adultos autistas no fueron diagnosticados cuando eran niños, y siguen sin ser diagnosticados a día de hoy. Esto se ha reflejado en un estudio que estima que entre 150.000 y 500.000 personas de entre 20 y 49 años, y entre 250.000 y 600.000 personas mayores de 50 años pueden ser autistas en Inglaterra, pero no están diagnosticadas (3).

(lost generation)” de adultos con “condiciones del espectro autista”. Adultos que en su día fueron excluidos de un diagnóstico de autismo clásico y que desde entonces tampoco han sido diagnosticados. Enumeraban diversas causas para justificar esa falta de diagnóstico en esa generación. Entre ellas, hablaban de que, si bien el autismo es una condición que persiste de por vida, a la hora del diagnóstico solo se piensa en ella en el caso de

los niños. También que los criterios diagnósticos del autismo habían sido mucho más restrictivos cuando ellos eran niños y por eso ellos no habían sido incluidos. Que de adultos tampoco eran diagnosticados, porque el diagnóstico es fundamentalmente por el comportamiento, y los adultos autistas que tienen capacidad para ello, aprenden a compensar su autismo, a camuflar o enmascarar su comportamiento, por lo que pasan más desapercibidos. Finalmente, el autismo, y el enmascaramiento, obligado por el estigma social que lo acompaña, desencadena otros diagnósticos psiquiátricos que hacen que el problema principal, el autismo, pase desapercibido. Acaban recomendando que el término que debe ser usado es el de “condición” del espectro autista, y que el término “trastorno” (TEA) debe reservarse para cuando los sistemas de atención médica y de seguros lo requieran (5).

GENÉTICA Y NATURALEZA DIMENSIONAL DE LOS RASGOS AUTISTAS

La genética juega un papel fundamental en el autismo. Este depende en gran medida del efecto sumatorio de un gran número de variantes genéticas. Estas son de dos tipos: unas variantes comunes que determinan la carga poligénica y está relacionada con la susceptibilidad al autismo con mayor inteligencia (6, 7) y unas variantes raras de alto impacto (variantes en el número de copias y mutaciones de pérdida de función, entre ellas) que se asocian a deterioro intelectual (7). Se conforma así un amplio abanico, el espectro autista, existiendo una enorme diversidad de características en las personas autistas.

Estos riesgos genéticos también se encuentran en la población general. Así, la carga poligénica determina la capacidad social y de comunicación de las diferentes personas, apareciendo en los sujetos con mayor carga los rasgos de comportamiento autista (8,9).

CARACTERÍSTICAS DEL AUTISMO

El autismo está incluido en los manuales diagnósticos de las enfermedades mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría y de la OMS (DSM-5 y CIE-11 respectivamente) y definido como un trastorno del neurodesarrollo (Trastorno del Espectro Autista o TEA) que se caracteriza por presentar marcados déficits sociales y de comunicación, junto con conductas restrictivas y repetitivas. Sin embargo, en los últimos años se está comprendiendo que se trata de un neurodesarrollo atípico, pero no necesariamente patológico. Produce un procesamiento de la información diferente que puede plantear importantes dificultades para la comunicación social en el contexto de un patrón social neurotípico, pero que puede

reportar fortalezas en otras áreas no sociales. Es lo que propugna el nuevo concepto de la neurodiversidad. Por todo ello se considera que la denominación de trastorno (TEA) no sería la más adecuada para el conjunto de la comunidad autista y debería ser reservada para aquellas situaciones que requieran atención médica o de otro tipo. En todas las otras situaciones habría de ser sustituida por “condición de espectro autista” o “identidad autista”.

Se ha observado que en el autismo habría una menor velocidad de procesamiento de la información que estaría centrado en los detalles, con un análisis secuencial y no simultáneo. Esto ocasiona con frecuencia una ceguera del contexto y está en la base de las deficiencias en las habilidades de la comunicación social dado que estas requieren una atención ampliamente distribuida (10).

Pero esa misma lentitud en el procesamiento estaría acompañada de una mayor capacidad de concentración (monotropismo), mayor intensidad reflexiva, perfeccionismo, tenacidad y rigor. Todo ello conduce con frecuencia a una alta capacidad de sistematización, de análisis y reconocimiento de reglas y patrones que facilita el trabajo en profesiones técnicas (ingeniería, matemáticas, físicas), en ciencia, música y arte (11).

LA COMPENSACIÓN (CAMUFLAJE) EN EL AUTISMO

La compensación se define como los procesos que contribuyen a mejorar la presentación conductual de un trastorno del neurodesarrollo. Existen múltiples estrategias que han sido denominadas con diversos nombres como enmascaramiento, camuflaje, transformación adaptativa, etc.

Hasta hace unos años se creía que era algo que de forma consciente hacían algunos autistas, especialmente adultos y del sexo femenino, para pasar desapercibidos e integrarse más fácilmente a nivel social, de forma similar a simulaciones que puede realizar el resto de la población. Sin embargo, numerosos estudios, estos últimos años, han mostrado que, en las personas autistas no es una elección, es algo inconsciente que, desde la infancia, se ven obligados a hacer, un mecanismo de supervivencia, para adaptarse a una sociedad predominantemente no autista (12-14).

Las personas autistas se camuflan para evitar el acoso y la marginación, conseguir amigos, pareja y trabajo. La capacidad para compensar está asociada a una mayor capacidad intelectual. Se utilizan rutas cognitivas alternativas que, en lugar de ser intuitivas, automáticas, requieren esfuerzo y resultan agotadoras y estresantes lo que hace a esas personas más vulnerables a problemas de salud mental (15),

RELACIÓN ENTRE EL CAMUFLAJE Y LA SALUD MENTAL

Se ha observado que hasta el 79 % de los adultos autistas cumplen con los criterios de diagnóstico de una afección psiquiátrica concurrente, y hasta el 66 % informaron tener pensamientos suicidas en algún momento de su vida (15).

Sin embargo, numerosos estudios indican que la relación es indirecta, ya que la salud mental está más directamente relacionada con el camuflaje que con la presencia de rasgos autistas (13).

A su vez el camuflaje es consecuencia del estrés causado por el estigma inherente al autismo y al comportamiento de la persona autista. Este estigma determina como el individuo autista es visto y tratado por la sociedad. La persona acaba internalizando ese estigma que interactúa con su personalidad y le produce ansiedad social. Y es la necesidad de mitigar el estigma internalizado lo que desencadena el camuflaje (16).

La suma del estigma internalizado, el camuflaje y la ansiedad es lo que puede acabar repercutiendo en la salud mental de la persona autista al causar disminución de la autoestima, agotamiento y dificultades de identidad en otras muchas cosas (13).

Con frecuencia, especialmente en las personas adultas y en el sexo femenino, aparecen trastornos internalizantes, expresión interna de dificultades emocionales que dan lugar a diagnósticos de condiciones concurrentes como trastornos de ansiedad, depresión, autolesiones, pensamientos suicidas, trastornos alimentarios etc. Estos diagnósticos contribuyen también a enmascarar los rasgos autistas y a que el autismo permanezca sin identificar (17).

DEPRESIÓN Y PENSAMIENTOS SUICIDAS

Entre las condiciones concurrentes que aparecen en las personas autistas como consecuencia del estigma, la ansiedad y el camuflaje, destacan los trastornos depresivos y los pensamientos suicidas (5).

En un estudio de 430 sujetos con depresión, se investigó la posibilidad de que tuvieran también un TEA. Tras una evaluación por expertos, 70 de ellos fueron diagnosticados de TEA. En estas personas el autismo se caracterizaba por una elevada capacidad cognitiva y escaso deterioro social, que hacía que la sintomatología depresiva prominente enmascarara la sintomatología autista. Esto viene a reflejar que un porcentaje significativo de los trastornos depresivos podrían ser secundarios a una condición autista (18).

En este mismo estudio se analizaron las características de la depresión de las personas con concur-

rencia de autismo. Se observaron estas cinco características: a) Comienzo a una edad menor de 32 años. b) Antecedentes de acoso escolar. c) Conductas relacionadas con el suicidio. d) Fricción interpersonal en el trabajo/escuela. e) Experiencias de tipo psicótico.

En estos últimos años se ha estudiado mucho también la relación entre autismo y suicidio. A pesar de que se pensaba que las personas autistas no estaban motivadas por factores sociales, hoy está claro que sí, que la gran mayoría, tienen un fuerte sentido de pertenencia. Y es precisamente el estigma, la necesidad de camuflar, la soledad y la frustración que les producen sus dificultades sociales, las que les dejan exhaustos y sin esperanza. Se ha comprobado que, en ellos, la falta de identificación del autismo y la mayor capacidad cognitiva son factores de riesgo adicionales en la aparición de ideación suicida, planes de suicidio e intentos y comportamientos suicidas (19-22).

En un estudio reciente se analizaron los datos de las investigaciones forenses y de los registros de los jueces de instrucción de los suicidios acaecidos en dos regiones de Inglaterra en el periodo del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017. Se investigó la posible relación entre el suicidio y el autismo. Del total, solo el 0,5% tenían un diagnóstico formal de autismo. Sin embargo, en los registros de las investigaciones forenses había un 17,2% adicional en los que se detectó evidencia de un posible autismo no diagnosticado. Finalmente, en los casos en los que fue posible, se utilizaron métodos de autopsia psicológica que reúnen pruebas que apoyen diagnósticos no identificados previamente. Esto se hace mediante entrevistas a personas relacionadas con las víctimas, especialmente familiares, para conocer el comportamiento de las mismas. De este estudio se identificó evidencia de un posible autismo en otro 24,1%. Esto da un total de más del 40% de posible autismo no diagnosticado. Aunque las cifras exactas de autistas entre estas personas son imposibles de establecer, este trabajo si deja clara la relación entre autismo no diagnosticado y los comportamientos suicidas (22).

CONCLUSIONES

El autismo debe ser considerado como un desarrollo neurológico atípico, pero no necesariamente patológico. Por ello es inherente al individuo, estando presente durante toda la vida. Sin embargo, el número de autistas adultos reconocidos es muy inferior a los que ahora son diagnosticados en la infancia. Esto es debido a que los autistas camuflan, muchas veces de forma inconsciente, su comportamiento para no ser malinterpretados y marginados en la sociedad. Este camuflaje supone un esfuerzo que produce ansiedad, estrés, mala calidad de vida y con frecuencia problemas de salud mental como trastornos depresivos o ideaciones suicidas. La

sociedad tiene que hacer un esfuerzo para identificar a los autistas, especialmente a los adultos, comprenderles y aprender a convivir con ellos. Se lograría así hacer desaparecer el estigma y la necesidad de compensar (el camuflaje) por parte de estas personas autistas y se evitarían así las graves consecuencias negativas que eso conlleva.

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. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Shaw KA, Williams -S, Patrick ME, et al. Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 and 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR Surveill Summ*. 2025; 74:1-22.
3. O'Nions E, Petersen I, Buckman JEJ, et al. Autism in England: assessing underdiagnosis in a population-based cohort study of prospectively collected primary care data. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Apr 3;29:100626.
4. Brugha TS, McManus S, Bankart J, et al. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders in Adults in the Community in England. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):459-465.
5. Lai MC, Baron-Cohen S. Identifying the lost generation of adults with autism spectrum conditions. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2: 1013-27.
6. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. 2019; 51:431-44.
7. Warrier V, Zhang X, Reed P, et al; EU-AIMS LEAP; iPSYCH-Autism Working Group; Spectrum 10K and APEX Consortia; Rowitch DH, Hurler ME, Geschwind DH, Borglum AD, Robinson EB, Grove J, Martin HC, Bourgeron T, Baron-Cohen S. Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism. *Nat Genet*. 2022; 54:1293-1304.
8. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V, et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet* 2016; 48: 552-555.
9. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward - changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61:218-232.
10. Haigh SM, Walsh JA, Mazefsky CA, Minshew NJ, Eack SM. Processing Speed is Impaired in Adults with Autism Spectrum Disorder, and Relates to Social Communication Abilities. *J Autism Dev Disord*. 2018;48:2653-2662.
11. Woods SEO, Estes A. Toward a more comprehensive autism assessment: the survey of autistic strengths, skills, and interests. *Front Psychiatry*. 2023t 6;14:1264516.
12. Livingston LA, Shah P, Happé F. Compensatory strategies below the behavioural surface in autism: a qualitative study. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6: 766-777
13. Ai W, Cunningham WA, Lai MC. Camouflaging, internalized stigma, and mental health in the general population. *Int J Soc Psychiatry*. 2024 Aug 11:207640241260020
14. Cook J, Hull L, Crane L, Mandy W. Camouflaging in autism: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2021 Nov ;89:102080.
15. Bradley L, Shaw R, Baron-Cohen S, Cassidy S. Autistic Adults' Experiences of Camouflaging and Its Perceived Impact on Mental Health. *Autism Adulthood*. 2021;3:320-329
16. Pearson A, Rose K. A Conceptual Analysis of Autistic Masking: Understanding the Narrative of Stigma and the Illusion of Choice. *Autism Adulthood*. 2021 ;3:52-60
17. Hull L, Petrides, K V, Mandy, W. The Female Autism Phenotype and Camouflaging: a Narrative Review. *Rev J Autism Dev Disord* 7, 306-317 (2020).
18. Takara K, Kondo T. Autism spectrum disorder among first-visit depressed adult patients: diagnostic clues from backgrounds and past history. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:737-42
19. Newell V, Phillips L, Jones C, Townsend E, Richards C, Cassidy S. A systematic review and meta-analysis of suicidality in autistic and possibly autistic people without co-occurring intellectual disability. *Mol Autism*. 2023;14:12.
20. Reid M, Delgado D, Heinly J, et al. Suicidal Thoughts and Behaviors in People on the Autism Spectrum. *Curr Psychiatry Rep*. 2024;26:563-572.
21. Casten LG, Thomas TR, Doobay AF, et al. The combination of autism and exceptional cognitive ability is associated with suicidal ideation. *Neurobiol Learn Mem*. 2023 Jan;197:107698.
22. Cassidy S, Au-Yeung S, Robertson A, et al. Autism and autistic traits in those who died by suicide in England. *Br J Psychiatry*. 2022;15:1-9.

Si desea citar nuestro artículo:

Gómez de la Concha E. El autismo en adultos sin discapacidad intelectual: "la generación perdida u olvidada". *An RANM*. 2025;142(02): 132-136. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev02

REVISIÓN

EL USO DE ACRÓNIMOS EN LA DETECCIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO DE LITIGACIÓN EN CIRUGÍA PLÁSTICA: DE SIMON A FÁTIMA

THE USE OF ACRONYMS IN THE DETECTION OF PATIENTS WITH HIGH RISK OF LITIGATION IN PLASTIC SURGERY: FROM SIMON TO FATIMA

Miriam Vicente-Ruiz¹; Bernardo Hontanilla¹

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

Palabras clave:

Litigación;
Cirugía Plástica;
Acrónimos;
Responsabilidad
Legal.

Keywords:

Litigation;
Plastic Surgery;
Acronyms;
Legal Liability.

Resumen

Este artículo analiza el uso de acrónimos como herramientas para identificar pacientes con alto riesgo de litigación en cirugía plástica, revisando las limitaciones del modelo clásico SIMON y proponiendo el acrónimo FÁTIMA como una alternativa más aplicable en la práctica clínica y representativa de la realidad actual de la especialidad. Se destaca que estos acrónimos no deben emplearse como criterios de exclusión sino más bien como herramientas para identificar posibles situaciones de riesgo y prevenir problemas legales, poniendo el énfasis en la comunicación médico-paciente y en un adecuado consentimiento informado.

Abstract

This article analyzes the use of acronyms as tools to identify patients at high risk of litigation in Plastic Surgery, reviewing the limitations of the classic SIMON model and proposing the FATIMA acronym as a more practical and representative alternative, better suited to the current reality of the specialty. It is emphasized that these acronyms should not be used as exclusion criteria, but rather as tools to identify potential risk situations and prevent legal issues, with a focus on doctor-patient communication and adequate informed consent.

INTRODUCCIÓN

La Cirugía Plástica es un campo de la medicina en el que la subjetividad del paciente desempeña un papel crucial. Las expectativas y la percepción del resultado por parte del paciente son factores determinantes en la relación médico-paciente, así como en la satisfacción postoperatoria. En consecuencia, el médico debe saber gestionar no solo los aspectos científicos y técnicos, sino también prever posibles conflictos derivados de una comunicación inadecuada o de expectativas irreales. En este contexto, los acrónimos han emergido como herramientas útiles para la identificación de pacientes con mayor propensión a la insatisfacción o a la litigación. Estas herramientas ayudan a los profesionales a anticipar problemas y, en lo posible, evitarlos.

El acrónimo SIMON (Tabla 1), introducido por Gorney y Martello en 1999 (1), es el más conocido y utilizado en nuestra especialidad. Este describe a pacientes solteros, inmaduros o jóvenes, masculinos, con expectativas excesivas y rasgos narcisistas. En la práctica, estos pacientes suelen

tener una percepción distorsionada de los posibles resultados quirúrgicos, lo que incrementa el riesgo de insatisfacción incluso con resultados técnicamente favorables. Sin embargo, aunque SIMON ha demostrado ser útil en la identificación de pacientes potencialmente problemáticos, no se ha logrado establecer una relación directa entre las características descritas y una mayor incidencia de litigios. Además, su enfoque masculino resulta poco representativo en el contexto actual, donde las mujeres constituyen más del 85 % de los pacientes de cirugía plástica a nivel mundial (2). Esto pone de manifiesto la necesidad de desarrollar un sistema de identificación más inclusivo y representativo de la realidad actual de la especialidad.

FÁTIMA: UN MODELO ADAPTADO A LA REALIDAD ACTUAL

Para abordar esta brecha, nuestro grupo ha propuesto el acrónimo FÁTIMA (Tabla 1) (3). Este modelo incorpora factores específicos identificados en sentencias judiciales en España entre 2018 y 2022, proporcionando un enfoque más adaptado

Autor para la correspondencia

Bernardo Hontanilla

Clínica Universidad de Navarra

Avenida de Pío XII, 36 · 31008 Pamplona, Navarra (España)

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

Tabla 1. Los acrónimos SIMON y FATIMA.

SIMON		FATIMA	
Single	Soltero	Female	Femenina
Immature	Inmaduro	Antidepressants/ Anxiolytics	Antidepresivos/ Ansiolíticos
Male	Masculino	Tatoos	Tatuajes
Overly- expectant	Excesivas expectativas	Middle-aged	Mediana edad
Narcissist	Narcisista	Access to free legal aid	Acceso a justicia gratuita

a la realidad actual de nuestra especialidad. En primer lugar señala que las mujeres son las principales litigantes, en una proporción significativamente mayor a la esperable. Mientras que el 85 por ciento de las cirugías estéticas en nuestro país son realizadas en mujeres, ellas suponen el 95 por ciento de los demandantes. El consumo de antidepresivos y ansiolíticos, tan extendido en nuestro país, también se ha visto presente en una alto porcentaje de los casos que culminan en una demanda legal. Este dato, extraído de las declaraciones de los peritos, concuerda con los informes de la asociación “El Defensor del Paciente” en los que se alerta de la alta prevalencia de patología mental entre las personas que recurren al litigio. En efecto, el uso de psicotrópicos puede ser un indicador de una inestabilidad emocional que puede influir en la percepción del resultado quirúrgico y en la satisfacción global. Respecto a los tatuajes, aunque en sí no representan un problema, algunos estudios demuestran mayores tasas de agresividad e impulsividad, así como menor nivel educativo y socioeconómico en personas con tatuajes. Las cirugías estéticas con implantes mamarios, siendo de las más populares en la especialidad, son la principal causa de conflictos legales en nuestro país. En cuanto a la edad de las demandantes, la media se sitúa entre los 30 y los 40 años, lo cual corresponde al grupo de mediana edad que es el mayor consumidor de cirugía estética. Por último, la posibilidad de acceder fácilmente a recursos legales de manera gratuita puede influir en la decisión de emprender acciones legales en caso de insatisfacción con el resultado o desacuerdos entre el paciente y el médico.

El acrónimo FATIMA no solo responde a la realidad actual de la cirugía plástica, sino que también presenta ventajas frente a SIMON. Los elementos incluidos en este modelo pueden ser evaluados fácilmente durante la primera consulta preoperatoria, mientras que factores como el narcisismo o la inmadurez presentes en SIMON resultan más difíciles de identificar en una única consulta. A modo de ejemplo, la recopilación de información sobre el uso de medicación habitual y antecedentes personales son una práctica rutinaria en cualquier consulta preoperatoria. De igual forma,

los cirujanos pueden detectar tatuajes durante la exploración física y proponer procedimientos con o sin implantes mamarios en función de las preferencias de la paciente. La identificación de pacientes con acceso a justicia gratuita también puede ser más evidente en consultas de bajo coste o en casos donde los pacientes recurren a financiamiento para cubrir los costos del procedimiento.

GESTIÓN DE RIESGOS Y PREVENCIÓN DEL LITIGIO

Aunque herramientas como FÁTIMA son valiosas para identificar factores de riesgo, es fundamental destacar que no deben emplearse como criterios de exclusión para descartar pacientes candidatos a cirugía. El objetivo principal de estos acrónimos es detectar situaciones de riesgo y evitar posibles conflictos. Para ello resulta clave establecer una comunicación clara y abierta con los pacientes, ajustando las expectativas y explicando de manera detallada las posibles complicaciones. En este sentido, la formación del médico en habilidades de comunicación y la implementación de protocolos que favorezcan un consentimiento informado detallado supondrían medidas de gran utilidad para minimizar el riesgo de insatisfacción y litigios. Además, la derivación a especialistas en salud mental, cuando sea necesario, puede ser una herramienta complementaria para garantizar un abordaje integral de las necesidades del paciente.

En una especialidad como Cirugía Plástica en la que la subjetividad del paciente juega un papel esencial, el uso de modelos de identificación de riesgo puede ayudar a detectar pacientes con alto riesgo de litigación. Estos acrónimos deben adaptarse a los cambios demográficos de la especialidad en cada momento, así como ser herramientas fácilmente aplicables a la práctica clínica habitual. Si bien SIMON marcó un punto de partida valioso, FÁTIMA se presenta como una herramienta más inclusiva y relevante en el contexto actual de la especialidad.

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. Gorney M, Martello J. Patient selection criteria. Clinics in plastic surgery. 1999 Jan;26(1):37–40, vi.
2. International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS) [Internet]. Global survey 2022. [Citado 13 diciembre 2024]. Recuperado a partir de: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/>.
3. Vicente-Ruiz M, Hontanilla B. A Novel Method for Identifying Patients with High Risk of Litigation in Plastic Surgery: Introducing the FATIMA Acronym. Aesthetic Plastic Surgery. 2024; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04476-2>

Si desea citar nuestro artículo:

Vicente-Ruiz M, Hontanilla B. El uso de acrónimos en la detección de pacientes con alto riesgo de litigación en Cirugía Plástica: de SIMON a FÁTIMA An RANM. 2025;142(02): 137–139. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev03

DEL ÓXIDO NÍTRICO A LA ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA NITROGLICERINA. 35 AÑOS DESPUÉS

FROM NITRIC OXIDE TO THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF NITROGLYCERIN. 35 YEARS LATER

José Ramón de Berrazueta Fernández¹

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

Palabras clave:

Óxido Nítrico (NO);
Nitroglicerina (NTG);
Gliceril Trinitrato (GTN);
Tromboflebitis
superficial;
Tendinitis.

Keywords:

Nitric Oxide (NO);
Nitroglycerin (NTG);
Glyceryl trinitrate (GTN);
Superficial
thrombophlebitis;
Tendinitis.

Resumen

En 1987 se demostró que el Óxido Nítrico (NO) era el Factor de Relajación Derivado del Endotelio, y se abrió una extensa historia donde se ha ido confirmado que el NO se sintetiza en todos los tejidos a través de las sintasas constitutivas endotelial y del sistema nervioso y la sintasa inducible en células del sistema inmunológico. Paralelamente se comprobó que los nitrovasodilatadores (NVD), como la Nitroglicerina (NTG) se transforman en NO y es a través de la acción de la Vía NO/GMPc como desarrollan su acción vasodilatadora. En 1990, comprobamos que la NTG transdérmica además de su acción relajadora de la célula lisa muscular, tenía una acción antiinflamatoria, en procesos inflamatorios accesibles por esta vía, como la Tromboflebitis Superficial o la Tendinitis del Supraespino. Diez años después otros autores comenzaron a confirmar este efecto de la NTG transdérmica, confirmando la primacía de nuestras publicaciones en la descripción de esta acción.

Abstract

In 1987, it was demonstrated that nitric oxide (NO) is the endothelium-derived relaxing factor (EDRF). This opened a long history of confirming that NO is synthesized in all tissues through constitutive synthases in the endothelium and nervous system, and inducible synthases in cells of the immune system. In parallel, it was proven that nitrovasodilators (NVDs), such as Glyceryl Trinitrate (GTN), are transformed into NO and develop their vasodilatory action through the action of the NO/cGMP pathway. In 1990, we verified that transdermic GTN, in addition to relaxing smooth muscle cells, also had anti-inflammatory effects in inflammatory processes accessible via this route, such as Superficial Thrombophlebitis or Supraspinatus Tendonitis. Ten years later, other authors began to confirm this effect of transdermal GTN, confirming the primacy of our publications in the description of this action.

DESCUBRIMIENTO DEL OXIDO NITRICO

En 1980, Robert Furchgott publicó un trabajo crucial en el que mostró que la acetilcolina (ACh) necesitaba la presencia del endotelio para ejercer su acción vasodilatadora (1). Sin el endotelio, la ACh causaba constricción. Esto demostró que la relajación vascular requiere la presencia de células endoteliales y que la ACh, al actuar sobre los receptores muscarínicos, estimula la liberación de una sustancia que denominó Factor de Relajación Derivado del Endotelio (Endothelium Derived Relaxing Factor) (EDRF) (2).

En los siguientes años, numerosas investigaciones demostraron que el EDRF, entre otras muchas propiedades, produce la relajación del músculo liso vascular (MLV), activando la guanilato ciclasa (GC) y elevando el Guanidín Monofosfato cíclico (GMPc).

En 1987, Moncada y colaboradores, fueron los primeros en demostrar que las células endoteliales en cultivo liberan EDRF, con efectos biológicos idénticos al Óxido Nítrico (NO), en la cascada de baño de órganos, y que el EDRF y NO tienen el mismo espectro lumínico por quimioluminiscencia en su reacción con el Ozono (3).

Autor para la correspondencia

José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: joseramon@berrazueta.com

DEL ÓXIDO NÍTRICO A LA ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA NITROGLICERINA

Berrazueta Fernández JR

An RANM. 2025;142(02): 140 - 149

Poco después, el grupo de Moncada descubrió que el NO se sintetiza a partir de la L-arginina (4). Esta vía enzimática L-arginina-NO-GMPc se confirmó también en el sistema nervioso, y en la regulación de la función plaquetaria. Se aislaron también las sintetas del NO, siendo unas constitutivas en tejidos como el endotelio y el cerebro, dependientes del Ca²⁺ y la calmodulina, y otras inducibles en células fagocíticas.

El entendimiento funcional de esta vía se logró gracias a análogos de la L-arginina que bloquean las sintetas, como la L-NG monometil arginina (L-NMMA) (5). Estos análogos permitieron demostrar que el NO regula el tono vascular arterial periférico, y su inhibición puede causar hipertensión arterial (6).

La expresión de la sintasa inducible y el aumento del NO en el tejido vascular explican la reducción del tono vascular en el shock endotóxico, efecto que puede ser inhibido por corticoides como la dexametasona (7) por el análogo L- N-iminoetil-ornithina (L-NIO).

ÓXIDO NÍTRICO Y FÁRMACOS NITROVASODILADORES

El descubrimiento del NO permitió completar la historia de los fármacos nitrovasodilatadores (NVD), que comenzó con la síntesis del Nitrito de Amilo en 1844 (8) y más tarde de la nitroglicerina (NTG) como vasodilatador para la angina de pecho. En la primera mitad del siglo XX, se pensaba que la NTG ejercía su acción al transformarse en NO₂ y NO₃, pero más tarde se demostró que los nitratos orgánicos inducían una elevación de GMPc en el músculo liso, igual que el NO.

Feelisch y Noak demostraron que los NVD generaban NO en reacción con la cisteína, siendo el responsable principal de su mecanismo de acción (9). Los NVD tienen múltiples aplicaciones en las enfermedades cardiovasculares (CV), incluyendo en la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca. También se usan en enfermedades vasculares periféricas, o como broncodilatadores y en tratamiento del glaucoma, entre otras aplicaciones.

La NTG transdérmica se ha empleado en el tratamiento de la enfermedad de Raynaud y en la prevención de la tromboflebitis. Aunque inicialmente se pensaba que el mecanismo de acción de la NTG podría deberse a la reducción en la síntesis de prostaciclina, se demostró que el NO actúa como analgésico periférico a través de la activación del GMPc (10).

En resumen, el NO donado por la NTG juega un papel dual en la regulación del dolor, mediando la nocicepción e induciendo un efecto analgésico, liberándose en localizaciones con inflamación y modulando la formación de edema. (11)

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA Y ANALGÉSICA DE LOS FÁRMACOS NVD O DONADORES DE NO COMO LA NITROGLICERINA.

Basados en el hecho de que el NO además de ser un mediador de la relajación de la CLM, es un mediador biológico (12) que ejerce en el sistema nervioso una acción dual nociceptiva y antinociceptiva, y en el sistema inmunitario es mediador de acciones pro y antiinflamatorias, establecimos la hipótesis de que los fármacos NVD, donadores de NO como la NTG, podrían tener acción antiinflamatoria y analgésica.

Elegimos como modelo experimental, la tromboflebitis superficial (TFS), por su alta incidencia, fácil diagnóstico y por ser accesible a tratarse con NTG en pomada por vía transdérmica. Publicamos el tratamiento de prueba, antes del ensayo clínico, del caso de un paciente con tromboflebitis superficial post infusión en el antebrazo izquierdo, con dolor, rubefacción, edema perivascular y cordón fibroso venoso. A las 24 horas de la administración de 2 cm de pomada equivalente a 12 mg de NTG, el dolor, el eritema y el edema se redujeron significativamente y el paciente fue dado de alta ese día (13).

El siguiente fue un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado en 40 pacientes con tromboflebitis post infusión. A las 48 horas, el índice analgésico fue de $84,6 \pm 18$ unidades con NTG frente a 49 ± 45 unidades con pomada heparinoide ($P < 0,01$). Todos los signos de la tromboflebitis desaparecieron en menos de 4 días en el grupo NTG en comparación con 9 días en el grupo control ($P < 0,005$). Solo 2 pacientes en el grupo NTG presentaron cefalea. Además de concluir que la NTG transdérmica era una terapia útil para la tromboflebitis relacionada con la infusión, confirmamos que la NTG y los NVD tienen un efecto antiinflamatorio y analgésico, mediado por GMPc, el mismo mecanismo que induce la dilatación del MLV y explica la acción analgésica de la Ach en el sistema nervioso periférico. También se observó un alivio más rápido del edema en el grupo tratado con NTG, demostrando propiedades antiagregantes similares al NO endógeno. Estos mecanismos explican los efectos antiinflamatorios y analgésicos obtenidos con NTG o Gliceril trinitrato (GTN) (14) **Figura 1.**

Para reproducir estos resultados recurrimos a un modelo de tromboflebitis inducido por escleroterapia de varices superficiales. Se aleatorizaron las venas de ambas extremidades inferiores y se aplicó gel de NTG al 2% en dosis de 6 mg (un cm.) o pomada placebo en la otra pierna. Los pacientes fueron evaluados registrando signos de TF inmediatamente después de la primera aplicación del gel, a los quince minutos, y a las horas 1, 24, 48 y 72 después de iniciado el tratamiento. Tras la aplicación del tratamiento, la intensidad de los signos de inflamación se valoró en un 26% ($10,4 \pm 4,1$) en las venas

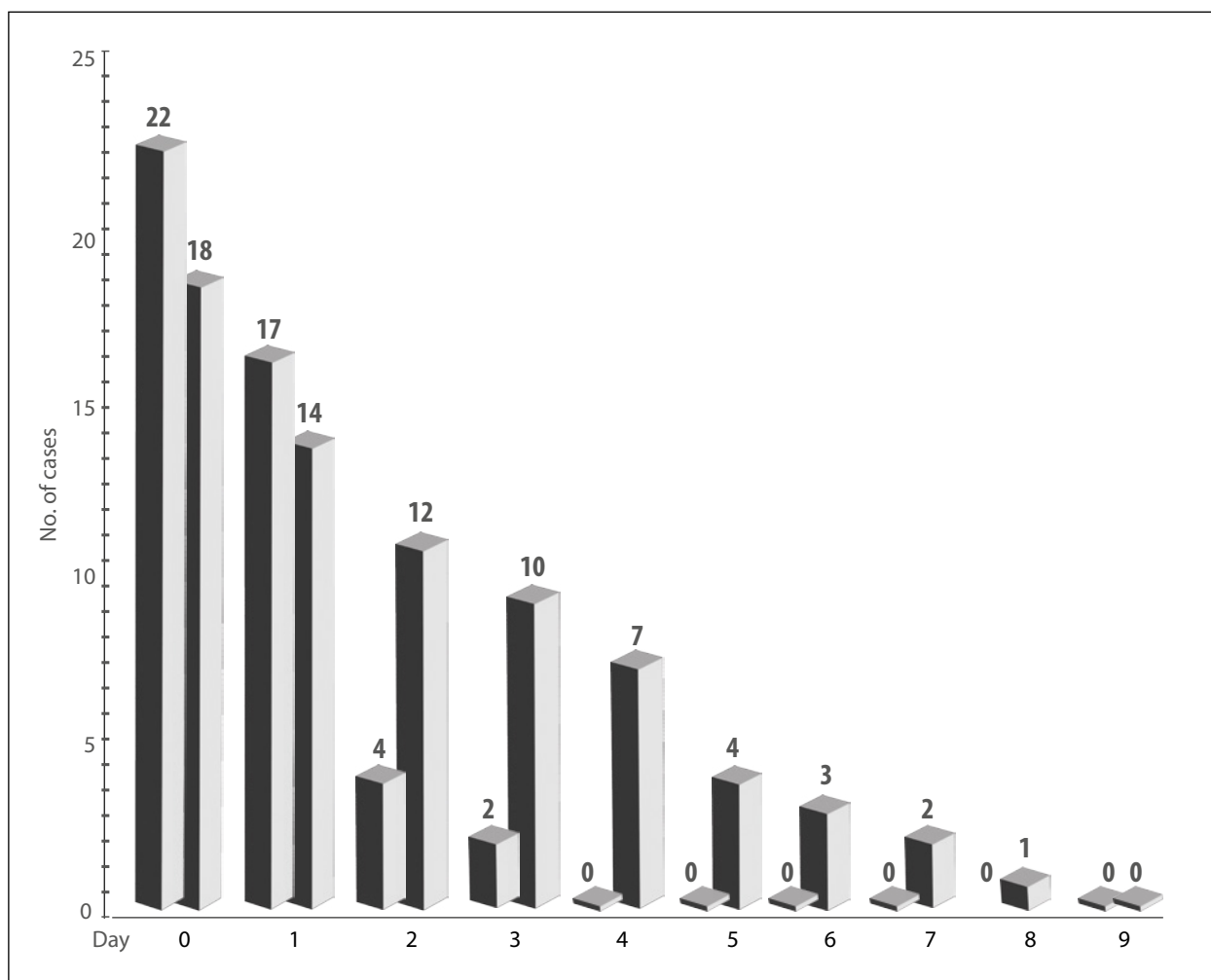


Figura 1. Seguimiento de pacientes con tromboflebitis post infusión tratados con NTG tópica (columnas sólidas) versus éster poli alcohólico sulfúrico (columnas rayadas). Las columnas representan el número de pacientes cada día en los que todavía hay signos de tromboflebitis.

tratadas con NTG y en un 61,5% ($24,6 \pm 6,3$) ($P < 0,001$) en las venas tratadas con placebo. La reducción en la intensidad de los signos fue de $7,7 \pm 3,9$ en el grupo NTG y $19,7 \pm 6,3$ en el grupo placebo ($P < 0,001$). Concluimos que la NTG tiene un efecto antiinflamatorio en la TF inducida por escleroterapia (15). (Figura 2 a y 2b)

Continuando con la investigación clínica de la posible acción antiinflamatoria y analgésica de la NTG, realizamos un estudio de la sensibilidad dolorosa del antebrazo (16) en 16 voluntarios sanos con el pinprick test. En todos los casos, la sensibilidad basal fue simétrica entre ambos antebrazos, y expresada en la escala analógica visual, en el nivel máximo como 10. Dos sujetos presentaron una reducción de la sensibilidad al dolor más intensa con el placebo que con la NTG. Un sujeto no presentó reducción de la sensibilidad al dolor en la primera exploración con NTG. En el resto de los casos, los pacientes apreciaron una disminución significativa de la sensibilidad al dolor en la zona tratada con NTG transdérmica. El valor medio de la sensibilidad dolorosa

en el primer control (al minuto de la aplicación) fue de 9.75 en el brazo con placebo y de 7.25 en el que se administró NTG. La diferencia entre ambos valores es de 2.5 ($p=0.0003$) y su intervalo de confianza al 95% de 1.3 a 3.6. En el Control 2, (entre el minuto 3 y 4 de la aplicación) el valor medio de la sensibilidad dolorosa fue de 9.68 en el brazo con placebo y de 6.28 en el que se administró NTG. La diferencia entre ambos valores es de 3.4 ($p=0.0001$) y su intervalo de confianza al 95% de 2.0 a 4.7. De este modo comprobamos que la NTG transdérmica tiene un efecto analgésico periférico en la prueba del pinprick test. Como ya hemos discutido, el efecto analgésico periférico de la NTG y los NVD se efectúa por su transformación en NO y la activación de la vía NO-GMPc es el común denominador del mecanismo de acción de los analgésicos periféricos que bloquean directamente la hiperalgesia (17). Lo que nos llevó a confirmar que la NTG y los NVD, ejercen una acción antiinflamatoria y que pueden formar un nuevo grupo de agentes antiinflamatorios. Figura 3.

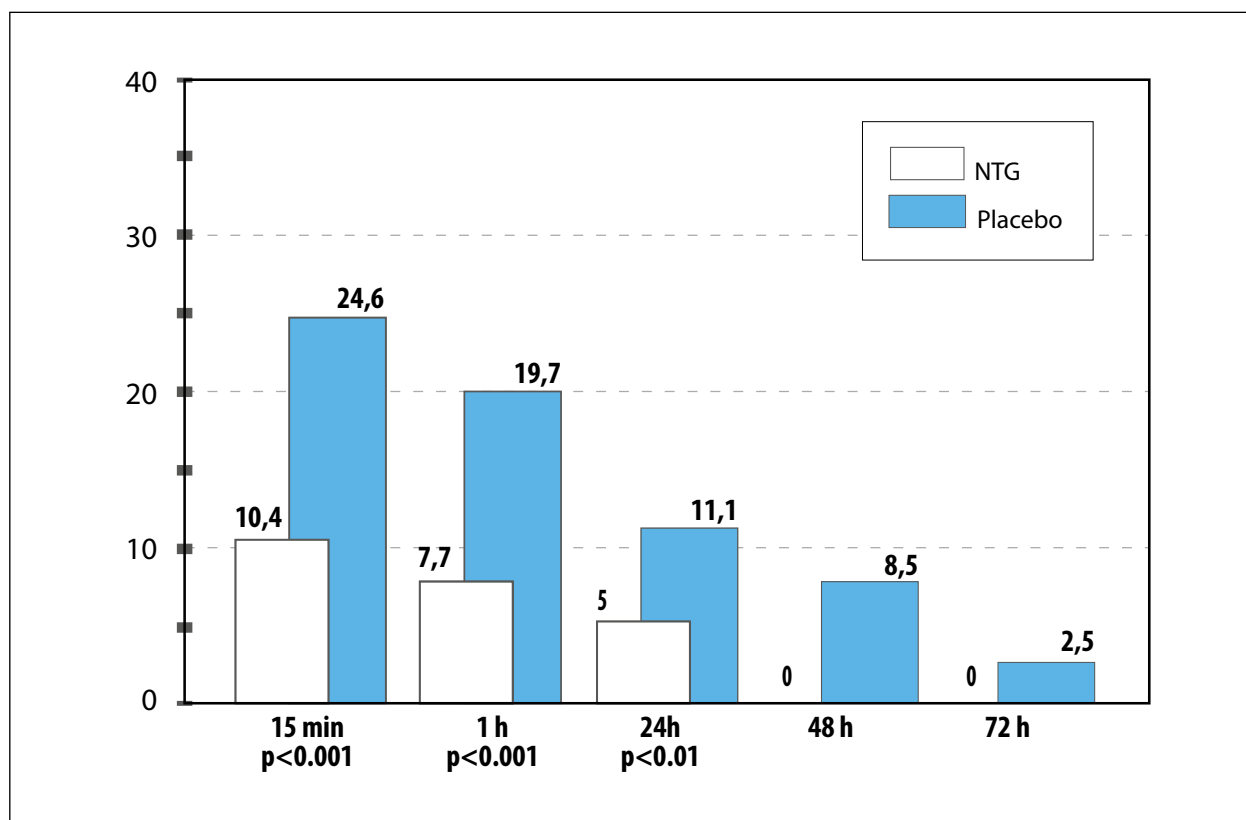


Figura 2a. Evolución de la intensidad de los signos inflamatorios en las venas varicosas tras escleroterapia y tratamiento con Nitroglicerina o Placebo.

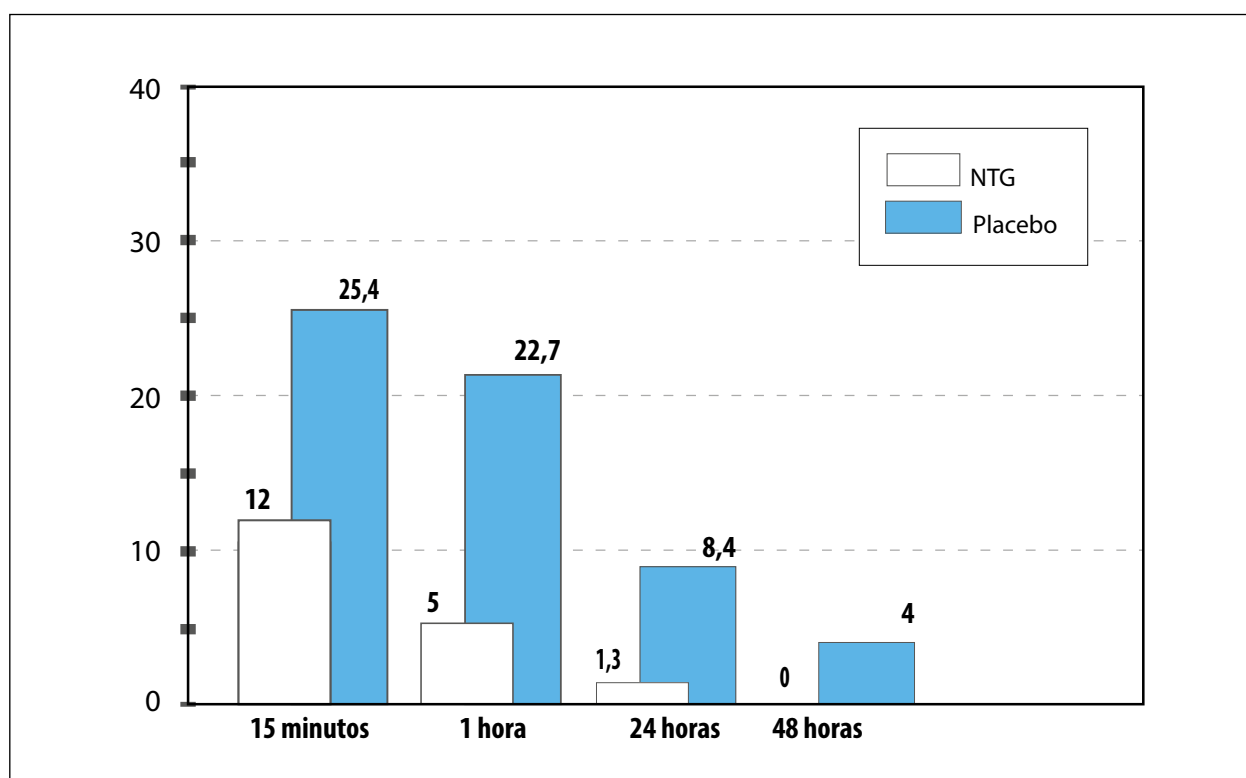


Figura 2b. Duración de la flebitis post esclerosis de venas varicosas en los grupos en tratamiento con nitroglicerina (NTG) frente al placebo. Las barras expresan los porcentajes de casos que persisten con flebitis tras las horas indicadas de tratamiento.

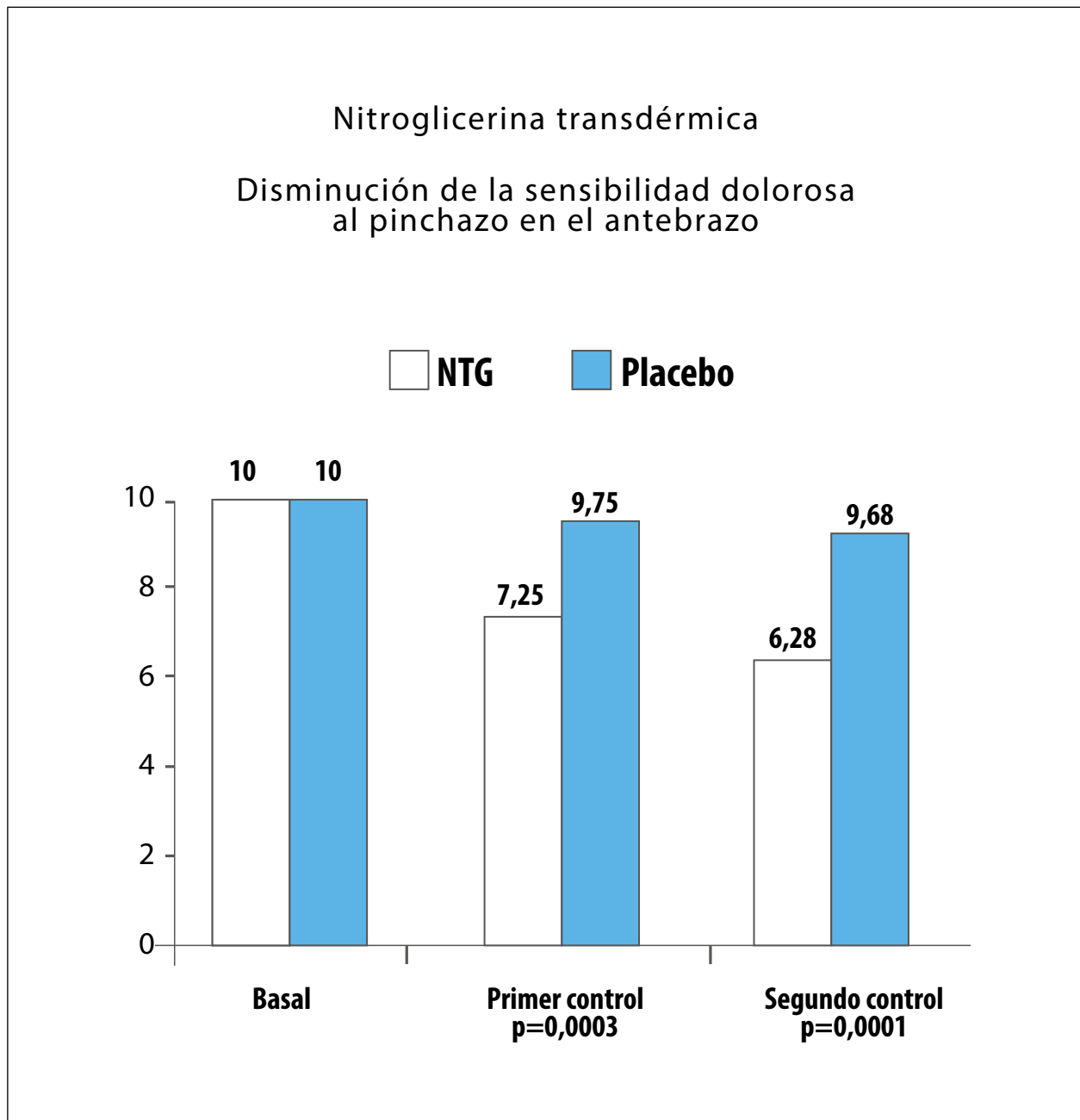


Figura 3. Valoración en escala analógica de la sensibilidad al dolor en ambos antebrazos. Uno con administración de pomada de NTG y el otro de placebo. Basalmente los voluntarios valoraron por igual el dolor en ambos antebrazos. Al minuto, se observa una disminución significativa de la sensibilidad al dolor, que se acentúa en el segundo control, con la NTG

PATENTE PARA LA UTILIZACIÓN DE NITROVASODILADORES EN MEDICAMENTOS DE USO TÓPICO CON ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA Y ANALGÉSICA

A la vista de los resultados de los ensayos, obtuvimos la patente para la utilización de nitrovasodilatadores en medicamentos de uso tópico con acción antiinflamatoria y analgésica inespecífica, excepto para la tromboflebitis superficial (18).

OTROS PROCESOS EN LOS QUE ENCONTRAMOS EFECTO ANALGÉSICO ANTIINFLAMATORIO

El Prurito Aquagénico (PA), es una enfermedad caracterizada por una picazón en la piel tras el contacto con agua potable, sin tratamiento establecido. Realizamos un estudio con NTG en un paciente con PA. La escala analógica fue de 8 ± 0 con placebo y $2,6 \pm 0,57$ con gel de nitroglicerina.

erina ($P < 0,001$). Este mecanismo podría deberse a la desensibilización inducida por NO de los receptores del prurito (19).

APORTACIONES DE OTROS AUTORES AL TRATAMIENTO DE LA TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL POSTINFUSIÓN.

En 2015 se publicó una revisión Cochrane (20) sobre tratamientos de la tromboflebitis superficial postinfusión, incluyendo heparina, Essaven gel, Flebolan, diclofenaco tópico u oral, NTG transdérmica, crema de notoginsén y crema de heparinoide, ungüento de pentosano polisulfato de sodio, defibrotida, y dalteparina. En el apartado de NTG se referencia al nuestro (14) y otro artículo. (20). Consideran que la evidencia general para todos los tratamientos y también para la NTG, es baja debido a imprecisiones y ocultamiento de asignación poco claro (21).

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

Además del efecto antiinflamatorio y analgésico en los procesos tromboflebíticos, comprobamos que la NTG tiene acción antiinflamatoria en pacientes con enfermedad vascular periférica. (22) En un estudio piloto con 40 pacientes, la NTG redujo significativamente los niveles de PCR y E-selectina, mejorando también la calidad de vida de los pacientes. No se modificaron otros parámetros. Esta patología aumenta su incidencia y severidad con la mayor incidencia de diabetes y pacientes en diálisis. En pacientes con grados avanzados de severidad, autores japoneses han mostrado que los parches de NTG y Dinitrato de isosorbide mejoran el dolor y la claudicación (23).

En casos severos, las dosis continuas de NTG transdérmica aceleran la curación de úlceras y mejoran el índice de presión brazo-dedo del pie (24).

La NTG tópica también ha demostrado ser eficaz en neonatos con complicaciones del catéter arterial y en pacientes con dolor isquémico en reposo, proporcionando una analgesia rápida y segura. (25).

NTG EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS QUIRÚRGICAS

Diversos estudios han evaluado el uso de NTG después de la mastectomía, concluyendo que la NTG puede ser recomendada para la curación de heridas quirúrgicas, especialmente en casos donde se realiza desbridamiento del colgajo (26).

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA Y ANALGÉSICA DE LA NTG, EN EL SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO

Buscamos una patología en la que pudiéramos demostrar la acción antiinflamatoria y analgésica de la NTG en el sistema musculo esquelético. Elegimos el síndrome de hombro doloroso por tendinitis del supraespinoso de menos de siete días de evolución.

Fue un estudio clínico piloto, doble ciego y controlado con placebo, usando parches de NTG de 5 mg aplicados diariamente durante tres días en la zona dolorosa. Hubo una reducción significativa de la intensidad del dolor a las 24 h y 48 h en el grupo NTG, mientras que no hubo cambios en el grupo placebo. La movilidad articular mejoró significativamente en el grupo NTG. Dos pacientes presentaron cefaleas como efecto secundario a las 24 h de iniciado el tratamiento en el grupo con NTG (27).

La eficacia del tratamiento con NTG en esta como en las anteriores condiciones las atribuimos a la generación de NO por la NTG, que produce sus acciones y estimula la guanilato ciclasa. Esto reduce la acción vasoconstrictora inducida por la inflamación y produce una acción analgésica en el sistema nervioso periférico, modulando los procesos inflamatorios.

REPERCUSIÓN DE LOS TRABAJOS DE LA NITROGLICERINA COMO FÁRMACO ANTIINFLAMATORIO Y ANALGÉSICO EN LA LITERATURA MÉDICA. TENDINOPATÍA DEL SUPRAESPINO

En los últimos años, varios estudios han analizado el uso de NTG en patologías tendinosas, especialmente en la tendinopatía del supraespinoso (Paoloni et al., 2005) (28). En un ensayo clínico, trataron 53 pacientes con NTG tópica o placebo, mostrando una mejoría significativa en el aumento de la fuerza y la amplitud de movimiento del hombro y reducción del dolor en reposo, con actividad, y por la noche.

Asimismo, Giner-Pascual y cols. (2011) investigaron el uso de NTG en pacientes con lesiones medulares y dolor de hombro. Encontraron que el NTG redujo el dolor y mejoró la funcionalidad en un periodo de seis meses (29)

Finalmente, Cumpston et al. (2009) (30) realizaron una revisión Cochrane que evidenció la eficacia del NTG tópico en comparación al placebo en el tratamiento a corto plazo de la enfermedad del manguito de rotadores, con síntomas agudos (menos de siete días de duración), pero se requieren más estudios para confirmar su efectividad y seguridad a largo plazo.

TENDINOPATÍA DEL EXTENSOR DEL CODO. CODO DEL TENISTA

Los autores australianos han estudiado el efecto de la NTG en la tendinosis extensora crónica del codo o codo del tenista. Seleccionaron 86 pacientes, asignados aleatoriamente a recibir NTG o placebo, junto con un programa de rehabilitación. El grupo NTG mostró una reducción significativa del dolor a las 2 semanas y una mejora en la fuerza a las 24 semanas. A los 6 meses, el 81% de los pacientes tratados con NTG estaban asintomáticos en comparación con el 60% del grupo placebo (31).

Un estudio de seguimiento a 5 años no mostró beneficios adicionales a largo plazo. Sin embargo, una revisión de la literatura en 2022 encontró mejoras a corto y medio plazo con NTG combinado con rehabilitación. Tres estudios usaron una dosis de 1.25mg/24h y uno usó 1.44mg/24h. En general, la literatura actual demuestra que el uso de parches de NTG para la tendinosis crónica del codo, mejora el dolor a corto y mediano plazo, así como la función del codo. Sin embargo, se requieren más estudios para comprender completamente el efecto de la NTG tópica sobre el codo de tenista, particularmente el rango de dosis efectiva y los beneficios a largo plazo (32).

TENDINOPATÍA CRÓNICA DEL TENDON DE AQUILES

El mismo grupo se enfrentó a la tendinopatía no insercional del tendón de Aquiles, (33) ensayando la NTG tópica. Realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 65 pacientes, comparando la aplicación continua de NTG tópico contra placebo, más rehabilitación para el tratamiento de la tendinopatía de Aquiles no insercional.

El diagnóstico se basó en antecedentes de dolor insidioso, nódulo doloroso localizado en la región de 2 a 6 cm de la inserción del calcáneo y examen ecográfico. Los criterios de exclusión incluyeron tendinopatía de menos de tres meses, embarazo, cirugía previa, dislocación del tobillo o pierna afectada y corticoides recientes. Asignaron 32 pacientes al grupo de NTG y 33 al de placebo. En comparación con el grupo control, el grupo de NTG mostró reducción del dolor con actividad, nocturno y sensibilidad, y aumento del trabajo del flexor plantar. A los seis meses, 78 % de los tendones en el grupo NTG estaban asintomáticos en comparación con el 49 % en el grupo placebo ($p = 0,001$). Concluyen que la NTG tópica redujo significativamente el dolor y mejoró medidas funcionales, pero es necesario más investigación (33). Pero la NTG es un medicamento bien probado en humanos, sin efectos secundarios irreversibles en sujetos sanos, por lo que parece que el tratamiento tópico continuo con NTG, junto a la rehabilitación, tiene un papel en el tratamiento de la tendinopatía crónica de Aquiles. Aunque Kane et al. no encontraron beneficio clínico adicional de

la NTG (34), lo mismo que Kirwan et al (35) que valoraron el tratamiento diario de la tendinopatía crónica del tendón de Aquiles con pomada de NTG en dosis de 1 a 2 cm, durante 24 semanas combinado con ejercicios excéntricos 12 semanas en un estudio controlado frente a placebo. Los resultados no mostraron beneficios adicionales de la NTG en comparación con el uso de ungüento placebo y el mismo programa de ejercicios.

Sin embargo el grupo de Paoloni había informado que tras un período de 3 años de tratamiento existe un menor nivel de conciencia del dolor lo que indica que el mecanismo de acción de la NTG no es simplemente analgésico(36) sino que puede deberse al aumento de formación de cGMP a nivel cerebral. Se siguen abriendo nuevas líneas de investigación con nuevas moléculas y nuevas dianas que describiremos en la segunda parte de esta revisión.

ACTIVIDAD DE LAS SINTASAS DEL ÓXIDO NITRICO EN LAS LESIONES TENDINOSAS

Este grupo australiano ha profundizado en el estudio de la aplicación clínica de la NTG en las tendinopatías con estudios de laboratorio sobre la expresión temporal de las sintasas de NO en el proceso de lesión y reparación de tendones. Se sabía que el NO contribuye a la curación de heridas (37) y que las sintasas de NO se regulan positivamente tras una lesión, promoviendo el proceso de curación (38). Por ejemplo, los inhibidores de NOS retrasan la cicatrización, mientras que los donadores de NO aceleran la cicatrización (39).

En tendones no lesionados hay poca actividad de las sintasas de NO, pero tras una ruptura, la actividad de la NOS se quintuplica durante la curación. La iNOS aumenta 23 veces entre el día 4 y 7, la eNOS 24 veces en el día 7 y la bNOS 7 veces en el día 21. En tendones humanos también se observó actividad de NOS con sobreexpresión de iNOS y eNOS. Se comprobó que el NO mejora la síntesis de colágeno en cultivos celulares de tendón humano. La transfección del gen iNOS aumentó la síntesis de colágeno, que se inhibió al administrar un inhibidor de NOS (40).

Murrell revisó estudios clínicos con NTG, encontrando que en la tendinopatía del codo, los tratados con NTG mostraron menos dolor y mayor potencia. En tendinitis de Aquiles, el grupo con NTG tuvo mejor respuesta en la prueba de salto y fuerza. En la tendinopatía del supraespinoso, el grupo con NTG redujo el dolor y mejoró el rango de movimiento y potencia. A los 6 meses, el 46% de los pacientes con parches de GTN estaban asintomáticos frente al 24% de los que solo realizaron rehabilitación tendinosa ($p=0,007$). La conclusión es que el NO es crucial para la curación de tendones, mejorando la síntesis de la matriz extracelular y las propiedades mecánicas de los tendones en curación (39).

TENDINOPATÍA DEL TENDÓN ROTULIANO

Steunebrink y colaboradores estudiaron 40 atletas con tendinopatía rotuliana, asignados al azar a tratamiento con parche de NTG o placebo. Treinta y tres (82.5%) completaron el estudio, con valoraciones de VAS y VISA-P al inicio y a las 6, 12 y 24 semanas. En la escala funcional, el grupo GTN pasó de $63,0 \pm 16,4$ a $75 \pm 16,2$ y el placebo de $67,8 \pm 10,9$ a $80,7 \pm 22,1$. En la escala de dolor, el grupo GTN mejoró de $4,1 \pm 2,9$ a $6,6 \pm 3$ y el placebo de $5,8 \pm 3$ a $7,8 \pm 3$. La conclusión principal fue que no hubo beneficio en el manejo de la tendinopatía crónica de la rótula con GTN tópica y ejercicios excéntricos a las 24 semanas(41).

NUEVOS METANÁLISIS DE NTG EN TENDINOPATÍAS

Challoumas y cols (42) realizaron una revisión sistemática sobre la NTG en el tratamiento de la tendinopatía patelar. Encontraron que la NTG tópica y la inyección de ácido hialurónico, combinados con ejercicio excéntrico y de resistencia moderado y lento, eran las intervenciones más efectivas. La NTG tópica demostró ser más efectiva que el placebo, especialmente en el control del dolor y la satisfacción a medio plazo. Recomiendan la GTN tópica como complemento de tratamiento cuando la carga del tendón no ha sido efectiva durante 12 semanas, advirtiendo de posibles efectos secundarios como reacciones cutáneas y dolores de cabeza (43).

Gambito y cols. (44) encontraron pruebas sólidas de que GTN frente al placebo, redujo el dolor en las actividades diarias en pacientes con tendinopatías crónicas. Incluyeron siete estudios clínicamente relevantes con 446 pacientes en total. El metanálisis mostró que la NTG tiene un efecto positivo en la reducción del dolor durante las actividades diarias en tendinopatías crónicas, con un odds ratio de 4,44 (IC del 95 %, 2,34–8,40). También existe evidencia sólida de que la NTG mejora la fuerza del tendón en la fase crónica. Existe una diferencia significativa en la incidencia de dolor de cabeza entre NTG y el control, con un odds ratio de 1,73 (IC 95 %, 1,01–2,97). En resumen la NTG alivia el dolor durante las actividades diarias y aumenta la fuerza del tendón en tendinopatías crónicas y se necesitan más estudios para explorar su papel en todas las fases de las tendinopatías.

En conclusión hace cerca de cuarenta años que se demostró que el NO era el Factor de Relajación Derivado del Endotelio y que esta sencilla molécula era mucho más que una simple sustancia vasodilatadora del músculo liso vascular, se comprobaron las numerosas acciones que realiza en diversos sistemas celulares del organismo. Casi simultáneamente se confirmó que los fármacos NVD como la NTG, ejercen su acción por su transformación en NO, y que son capaces de remedar algunas de

las acciones del NO endógeno, como las acciones antiinflamatoria y analgésica. Treinta y cinco años después otros autores han confirmado nuestros hallazgos, con algunas discrepancias, y se abre un nuevo tiempo de desarrollo de nuevas moléculas capaces de transformarse y transportar este ubicuo mediador para que ejerza sus efectos en distintos e importantes campos de la medicina, que revisaremos en la segunda parte de esta revisión.

FINANCIACIÓN

No existe ningún compromiso de financiación de este trabajo.

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. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373-376. doi: 10.1038/288373a0).
2. Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 2106 - 2110.
3. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524 - 526.
4. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 16;333(6174):664-666. doi: 10.1038/333664a0. PMID: 3131684.
5. Rees DD, Palmer RM, Hodson HF, Moncada S. A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharmacol.* 1989; 96 :418-424. doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb11833.x. PMID: 2924084; PMCID: PMC1854347.
6. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; 2(8670):997-1000. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91013-1. PMID: 2572793.
7. Rees, D.D., Celtek, S., Palmer, R.M.J. and Moncada, S. .Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone: an insight into endotoxin shock. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 173: 541- 547.

8. Balard JM. Premier memoire sur l'alcool amylique. *Ann Chim Phys* 1844;12: 294-330.
9. Feehlish M, Noack EA. Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1987;139:19-30.
10. Duarte ID, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. *Eur J Pharmacol*. 1990 ;186(2-3):289-293. doi: 10.1016/0014-2999(90)90446-d. PMID: 1981187..
11. Ialenti A, Iannaro A, Moncada S, Di Rosa M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharm* 1992; 211:177-182.
12. Berrazueta JR, López Jaramillo P, Moncada S. El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 421-431.
13. Berrazueta JR, Ochoteco J, Poveda JJ, et al. Tratamiento transcutáneo de la tromboflebitis superficial con el donador exógeno de óxido nítrico: Nitroglicerina. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:424-426,
14. Berrazueta JR, Poveda JJ, Ochoteco J, et al. The anti-inflammatory and analgesic action of transdermal glyceryl trinitrate in the treatment of infusion-related thrombophlebitis. *Postgrad Med J*. 1993;69(807):37-40. doi: 10.1136/pgmj.69.807.37. PMID: 8383319; PMCID: PMC2399598
15. Berrazueta JR, Fleitas M, Salas E, et al. Local transdermal glyceryl trinitrate has an antiinflammatory action on thrombophlebitis induced by sclerosis of leg varicose veins. *Angiology*. 1994;45:347-351. doi: 10.1177/000331979404500503. PMID: 8172381
16. Berrazueta JR, Salas E, Ochoteco A, Poveda JJ, Sánchez de Vega MJ. Acción analgésica periférica del donador de óxido nítrico: Nitroglicerina. Estudio control frente a placebo de la acción de la Nitroglicerina transdérmica sobre la sensibilidad dolorosa del antebrazo. *Rev Esp Cardiol*. 1993; 46:10-14.
17. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Faccioli LH. Blockade of hyperalgesia and neurogenic oedema by topical application of nitroglycerin. *Eur J Pharmacol*. 1992 ;217(2-3):207-209. doi: 10.1016/0014-2999(92)90871-z. PMID: 1425939.
18. PATENTE. Utilización de los nitrovasodilatadores en la preparación de medicamentos antiinflamatorios y analgésicos de uso tópico. Solicitante José Ramón de Berrazueta Fernández. N.º de publicación: ES 2 059 264. Número de solicitud: 920223. Fecha de publicación de la solicitud: 01.11.94 Prioridad 1992-11-05. Anticipated expiration 2012-11-05 Priority to ES9202231A. 1992-11-05 1995-06-16 Berrazueta Fernandez Jose Ramon USE OF NITROVASODILATORS IN THE PREPARATION OF ANTI INFLAMMATORY AND ANALGESIC MEDICINES FOR TOPICAL USE.
19. Berrazueta JR, Riestra A, Salas E, et al. Aquagenic pruritus response to the exogenous nitric oxide donor, transdermal nitroglycerin. *Int J Dermatol*. 1994; 33:752-753. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb01528.x. PMID: 8002150.
20. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AW. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD011015. doi: 10.1002/14651858.CD011015.pub2. PMID: 26588711; PMCID: PMC6885032.
21. Almenar L, Hernández M, Gimeno JV, Palencia M, Algarra F. Heparinoides frente a nitroglicerina en el tratamiento de las flebitis superficiales [Heparinoids versus nitroglycerin in the treatment of superficial phlebitis]. *Rev Clin Esp*. 1993;193(5):229-231. Spanish. PMID: 8256008.
22. Berrazueta JR, Sampedro I, Garcia-Unzueta MT, Llorca J, Bustamante M, Amado JA. Effect of transdermal nitroglycerin on inflammatory mediators in patients with peripheral atherosclerotic vascular disease. *Am Heart J*. 2003;146(4):E14. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00391-0. PMID: 14564337
23. Matsui A, Murakami M, Hata S, et al. The Efficacy of the Transdermal Isosorbide Dinitrate Patch in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 ;21(4):477-482. doi: 10.1177/1534734620959515. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32962459)
24. McAra S. Effectiveness of glyceryl trinitrate (GTN) vasodilator patches in peripheral arterial disease. *J Foot Ankle Res* 2015;8(Suppl2): P8 [http://www.jfootankleres.com /content/8/S2/P8](http://www.jfootankleres.com/content/8/S2/P8))
25. Sushko, K, Litalien C, Ferruccio L et al. Topical nitroglycerin ointment as salvage therapy for peripheral tissue ischemia in newborns: a systematic review. *CMAJ Open* 2021; 9 (1) E252-E260; doi: <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200129>)
26. Wang P, Gu L, Qin Z, Wang Q, Ma J. Efficacy and safety of topical nitroglycerin in the prevention of mastectomy flap necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):6753. doi: 10.1038/s41598-020-63721-1. PMID: 32317705; PMCID: PMC7174291.
27. Berrazueta JR, Losada A, Poveda J, et al. Successful treatment of shoulder pain syndrome due to supraspinatus tendinitis with transdermal nitroglycerin. A double blind study. *Pain*. 1996;66(1):63-67. doi: 10.1016/0304-3959(96)03021-7. PMID: 8857632
28. Paoloni JA; Appleyard RC; Nelson, J; Murrell GAC. Topical glyceryl trinitrate application in the treatment of chronic supraspinatus tendinopathy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med* 2005; 33: 806-813
29. Giner-Pascual, M., Alcanyis-Alberola, M., Querol, F et al. Transdermal nitroglycerine treatment of shoulder tendinopathies in patients with spinal cord injuries. *Spinal Cord* .2011;49: 1014-1019. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.41>
30. Cumpston M, Johnston RV, Wengier L, et al. . Topical glyceryl trinitrate for rotator cuff disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006355. doi: 10.1002/14651858.CD006355.pub2. PMID: 19588386.

31. Paoloni JA, Appleyard RC, Nelson J, Murrell GA. Topical nitric oxide application in the treatment of chronic extensor tendinosis at the elbow: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2003;31(6):915-920. doi: 10.1177/03635465030310062901. PMID: 14623657.)
32. McCulloch C, Hunter MM, Lipp C, Lang E, Ganshorn H, Singh P. Management of Lateral Epicondylitis Using Transdermal Nitroglycerin: A Systematic Review. *Cureus.* 2022; 14(12):e32560. doi: 10.7759/cureus.32560. PMID: 36654592; PMCID: PMC9840472.)
33. Paoloni J, Appleyard RC, Nelson J, Murrell GA, MBBS G. Topical Glyceryl Trinitrate Treatment of Chronic Noninsertional Achilles Tendinopathy : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(5):916-922.
34. Kane TP, Ismail M, Calder JD. Topical glyceryl trinitrate and noninsertional Achilles tendinopathy: a clinical and cellular investigation. *Am J Sports Med* 2008; 36:1160-1163.
35. Kirwan PD, Duffy T, French HP. Topical glyceryl trinitrate (GTN) and eccentric exercises in the treatment of mid-portion achilles tendinopathy (the NEAT trial): a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Sports Med* 2024;58:1035-1043.
36. Paoloni JA, Murrell GA. Three-year follow up study of topical glyceryl trinitrate treatment of chronic noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Int* 2007; 28: 1064-1068.
37. Schaffer MR, Tantry U, Gross SS, Wasserburg HL, Barbul A. Nitric oxide regulates wound healing. *J Surg Res* 1996;63:23740.
38. Shabanic M, Pulfer SK, Bulgrin JP, Smith DJ. Enhancement of wound repair with a topically applied nitric oxide-releasing polymer. *Wound Repair Regul* 1996;4:353-362.
39. Murrell GAC. Using nitric oxide to treat tendinopathy. *Br J Sports Med* 2007;41:227-231. doi: 10.1136/bjsem.2006.034447
40. Murrell G A C, Szabo C, Hannafin J A, et al. Modulation of tendon healing by nitric oxide. *Inflamm Res* 1997;4619-4627
41. Steunebrink M, Zwerver J, Brandsema R, et al. Topical glyceryl trinitrate treatment of chronic patellar tendinopathy: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Br J Sports Med* 2013; 47, 34-39
42. Challoumas D, Pedret C, Biddle M, et al. Management of patellar tendinopathy: a systematic review and network meta- analysis of randomised studies. *BMJ Open Sport & Exercise Med* 2021;7:e001110. doi:10.1136/ bmjsem-2021-001110
43. Challoumas D, Kirwan PD, Borysov D, et al. Topical glyceryl trinitrate for the treatment of tendinopathies: a systematic review. *Br J Sports Med* 2019;53:251-262.
44. Gambito ED, Gonzalez-Suarez CB, Oquiénena TI, Agbayani RB. Evidence on the effectiveness of topical nitroglycerin in the treatment of tendinopathies: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(8):1291-1305.

Si desea citar nuestro artículo:

Berrazueta Fernández JR. Del Óxido Nítrico a la acción antiinflamatoria de la Nitroglicerina. 35 años después. An RANM. 2025;142(02): 140-149. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev04

TRASPLANTE INTESTINAL. UN PROCEDIMIENTO A MEDIO DESARROLLAR. AVANCES EN INMUNOMODULACIÓN

INTESTINAL TRANSPLANTATION. A PROCEDURE STILL IN DEVELOPMENT. ADVANCES IN IMMUNOMODULATION

Manuel López Santamaría^{1,2}

1. Emérito Asistencial del Servicio Madrileño de Salud.

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

Palabras clave:

Trasplantes;
Trasplante intestinal;
Inmunomodulación
en trasplantes;
Inmunosupresión;
Terapias celulares;
Nanopartículas;
Perfusión mecánica
ex vivo;
Xenotrasplantes.

Keywords:

Organ
Transplantation;
Intestinal
transplantation;
Immunomodulation
in transplantation;
Immunosuppression;
Cell therapies;
Nanoparticles;
Ex vivo mechanical
perfusion;
Xenotransplantation.

Resumen

La gran masa de tejido linfoide extraño transferida al huésped con el trasplante intestinal (TI), incrementa el riesgo de rechazo, y obliga a mantener niveles de inmunosupresión superiores a los de otros trasplantes de órganos sólidos (TOS), lo que produce un impacto negativo en los resultados. La tolerancia operacional (TO), caracterizada por una función estable del injerto, en ausencia de inmunosupresión, en un individuo inmunocompetente, es el "Santo Grial", deseado, pero aún no alcanzado, de todo TOS, pero hay ejemplos en la naturaleza, y existen observaciones clínicas de TO espontánea, u ocurrida tras evento inesperado, lo que sugiere la posibilidad de alcanzarla mediante actuaciones terapéuticas sofisticadas. Estas actuaciones pueden ser muy diversas, pero se engloban bajo el término genérico de inmunomodulación, entendiendo como tal el conjunto de terapias dirigidas a producir cambios en el sistema inmune del huésped, con el objeto de activarlo o debilitarlo.

En este trabajo, se analizan las diferentes estrategias de inmunomodulación, ya implementadas o en diferentes fases de desarrollo, y, a efectos de claridad, han sido categorizadas en cuatro grupos, 1.-avances en inmunosupresión; 2.-inducción de tolerancia mediante terapias celulares; 3.-terapias no celulares; y 4.-actuaciones sobre el donante u órganos donantes.

Estas estrategias pueden aplicarse a todos los TOS, pero es el TI donde son más necesarias, siendo además la población pediátrica sometida a trasplante, por la mayor esperanza de vida de los niños, la más beneficiada.

Abstract

The large mass of foreign lymphoid tissue transferred to the host with intestinal transplantation (IT) increases the risk of rejection and requires higher levels of immunosuppression compared to other solid organ transplants (SOT), and consequently, impacting the outcome negatively. Operational tolerance (OT), characterized by stable graft function in the absence of immunosuppression in an immunocompetent individual, is the desired but unattained "Holy Grail" for all SOT. However, there are examples in nature, and clinical observations of spontaneous OT, or occurring after an unexpected event which suggest the possibility of achieving OT through sophisticated therapeutic approaches. These approaches can be very diverse but are encompassed under the generic term immunomodulation, which refers to the set of therapies aimed at producing changes in the host's immune system, with the aim of activating or weakening it.

In this paper, we discuss the various immunomodulation strategies, whether already implemented or in different stages of development, and, for the sake of clarity, we have categorized them into four groups: 1. Advances in immunosuppression; 2. Tolerance induction through cell therapies; 3. Non-cellular therapies; and 4. Interventions on the donor or donor organs.

These strategies can be applied to all SOT, but they are most needed in the IT, being children undergoing transplantation, due to their longer life expectancy, those who will benefit the most.

Autor para la correspondencia

Manuel López Santamaría
Hospital Universitario La Paz. Servicio de Cirugía Pediátrica.
Paseo de la Castellana, 261 · 28046 Madrid.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la ciclosporina como agente inmunosupresor, en 1983 permitió el desarrollo de programas de trasplante de órganos como corazón, pulmón, riñón, páncreas e hígado. No ocurrió lo mismo con el trasplante intestinal (TI), que tuvo que esperar una década después, hasta la comercialización del FK506 (tacrolimus) para poder controlar eficazmente el rechazo(1).

Actualmente, el TI es considerado un procedimiento terapéutico establecido, pero los resultados, aunque aceptables, son inferiores a los de otros trasplantes de órganos sólidos (TOS). En consecuencia, el intestino es el único órgano cuyo trasplante no se considera el tratamiento de elección ante el fracaso grave e irreversible de la función que le corresponde, reservándose su uso como último recurso.(1)

Como posibles causas, el TI plantea dificultades técnicas formidables, y el intestino posee unas peculiaridades anatómicas y fisiológicas que son fuente de problemas inhabituales en otros TOS. El objeto de este artículo es analizar las causas de estos resultados subóptimos, así como discutir las estrategias para mejorarlos.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE INTESTINAL

La mejor fuente la proporciona el Registro internacional de trasplante de intestino, que en su última actualización (2) señala que la supervivencia al año apenas ha mejorado desde el año 2000, y se observa una pérdida tardía de injertos y pacientes, a diferencia de la estabilización de los resultados a largo plazo observada por ejemplo en el trasplante hepático.

Las complicaciones no son muy distintas a la de otros TOS, pero tienden a ser más frecuentes y más graves, siendo infección y rechazo las más habituales(1), y las que más influyen en los resultados, complicaciones que en el TI están estrechamente relacionadas, ya que el rechazo rompe la barrera que ejerce el recubrimiento epitelial en la luz intestinal y favorece el paso de gérmenes, directamente o por traslocación(1).

RESULTADOS SUBÓPTIMOS DEL TI. ¿PROBLEMA TÉCNICO O INMUNOLÓGICO?

Dificultades técnicas:

Una característica del TI es su diversidad técnica, inhabitual en otros TOS. Para adaptarse a situaciones muy diferentes, así como por la necesidad de tratar el daño que el fallo intestinal

produce sobre otros órganos, especialmente el hígado, daño al que los niños son más susceptibles(1), el TI se practica bajo cuatro modalidades técnicas, trasplante de intestino aislado, hepatointestinal, multivisceral, y multivisceral modificado(3). Pese a su complejidad, las técnicas están estandarizadas y son reproducibles, estando sometidas continuamente a nuevos refinamientos.

Singularidad del tracto gastrointestinal:

El intestino, como la piel, es un órgano barrera, pero con una superficie más de 100 veces superior; está fisiológicamente colonizado por gérmenes, y en continuo contacto con antígenos alimenticios; tiene que mantener una actividad inmunológica muy intensa, y para ello desarrolla un tejido linfóide asociado que constituye el mayor órgano linfóide del organismo(4). Esta masa de tejido linfóide extraño es transferida al huésped con el TI, incrementando el riesgo de rechazo, y obligando a mantener niveles de inmunosupresión superiores a los de otros TOS, predisponiendo el paciente a sufrir complicaciones infecciosas graves, principal causa de muerte(1).

Papel inmunomodulador del hígado:

El número de células inmunocompetentes extrañas transferidas con un trasplante hepático (entre 10^9 y 10^{10}) equivale en número al de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (5); sin embargo, el hígado es un órgano privilegiado para el trasplante, siendo su tasa de rechazo baja con la inmunosupresión actual.

El hígado está expuesto a través de la circulación portal a numerosos antígenos absorbidos en el intestino, tanto alimenticios como microorganismos, y para evitar la indeseable activación inmunológica, ha desarrollado un microambiente programado para inducir tolerancia (6), tolerancia que se extiende a otros órganos del mismo donante trasplantados simultáneamente(1); esta es la base del uso de injertos con hígado en retrasplantes como protección del rechazo intestinal, aplicación que aunque grosera, demuestra que la tolerancia puede ser inducida, sugiriendo la posibilidad de actuaciones terapéuticas más sofisticadas.

ENFOQUE HOLÍSTICO DE LA INMUNOMODULACIÓN

Siendo el principal problema de índole inmunológico, las estrategias de mejora más eficaces serán aquellas que 1.- tengan por objeto el diagnóstico precoz de rechazo, y 2.- vayan dirigidas al tratamiento y/o prevención del mismo(1). A nivel operativo, la primera busca el desarrollo de biomarcadores de rechazo, aspecto que no va a ser abordado en este trabajo, y la segunda el desarrollo de técnicas de inmunomodulación, entendiendo como tal el conjunto de terapias que tratan de

influir sobre el sistema inmune del huésped, con el objeto de activarlo o debilitarlo.

La inmunomodulación clásica en trasplantes consiste en la inmunosupresión global e inespecífica del huésped (7), estrategia que no está exenta de riesgos, efectos secundarios y toxicidades(1), y tiene escasa actividad sobre linfocitos de memoria(8).

La inmunomodulación ideal actuaría exclusivamente sobre las células con especificidad frente al donante, promoviendo la aceptación del aloinjerto como propio, estado que se conoce como TOLERANCIA OPERACIONAL(9). Se alcanzaría mediante actuaciones sobre el huésped y sobre el injerto, dirigidas tanto a componentes de la inmunidad innata como adquirida, y extendiéndose a daños no inmunológicos, como los relacionados con fenómenos de isquemia reperfusión.

Esta visión holística de la inmunomodulación es obligada ante la integración de todos los elementos de la inmunidad, cuyo paradigma son las células presentadoras de antígeno (CPA), que enlazan la inmunidad innata con la adquirida. Estas células no reconocen lo propio de lo extraño, reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), procedentes de los microorganismos, y patrones moleculares asociados al daño (DAMP), procedentes de células dañadas; la infección activaría la respuesta adquirida por un doble mecanismo, el propio de la infección y por el daño tisular que ocasiona, pero en ausencia de infección, como ocurre en el postrasplante inmediato, para que una CPA active un linfocito, se requiere la existencia de daño tisular previo, daño que mediante la liberación de moléculas procedentes de células lesionadas crearía el ambiente local favorable y proporcionaría la señal de alarma. Es la denominada hipótesis del daño celular(10), daño que puede tener origen en la agresión quirúrgica, estado previo de deterioro del huésped, por células lesionadas del injerto, o por daño de isquemia reperfusión, y favorecería tanto el rechazo, como la enfermedad de injerto contra huésped, que en definitiva es su imagen en espejo.

PROCEDIMIENTOS DE INMUNOMODULACIÓN

Siendo muchas las poblaciones celulares potenciales dianas, son también muy diversas las líneas de investigación activas. Por claridad de exposición se agruparán en cuatro categorías(9).

1. INMUNOSUPRESIÓN:

Es la modalidad habitual, y la más desarrollada. El inmunosupresor de base es el tacrolimus,

cuyo índice terapéutico es estrecho, obligando al recurso de terapias multimodales para mantener el elevado grado de inmunosupresión requerido por el TI(11).

1.1. Inducción de la inmunosupresión.

LA INDUCCIÓN se introdujo para controlar el pico de activación inmunológica en el postrasplante inmediato, evitando la necesidad de niveles altos de anticalcineurínicos. Su uso está generalizado, y se sugiere que pueda tener efecto tolerogénico, especialmente las de tipo depleccionante(12).

El Vedolizumab ha sido recientemente incorporado por el grupo de Miami en su protocolo de inducción(13). Desarrollado inicialmente para la EII, bloquea la adherencia del linfocito a la pared del endotelio, impidiendo su salida hacia zonas donde hay inflamación intestinal(14). Otros usos son el rechazo refractario, y el tratamiento de la EII like postrasplante intestinal(13).

1.2. Mantenimiento de la inmunosupresión: bloqueo de la coestimulación.

El aloreconocimiento es la primera señal de activación de la respuesta aloinmune adquirida; si ocurre en ausencia de una señal coestimuladora adecuada, o señal 2, se inhibe la secreción de citoquinas o señal 3, y el clon de linfocitos específicos para este antígeno adquiere el estado denominado anergia clonal, por el cual, en lugar de activarse, adquiere tolerancia hacia ese antígeno(15). La coestimulación se realiza por la interacción de moléculas de membrana no polimorfas, siendo el CTLA-4-Ig (Betalcept), una proteína de fusión que bloquea por competencia la principal, la unión de las moléculas B7 en la célula presentadora de antígeno y la CD28 en el linfocito(9).

1.3. Rechazo mediado por anticuerpos (RMA).

Cada vez es más reconocido el papel de los anticuerpos anti-HLA donante específicos (DSA), preformados o de novo, en el pronóstico del injerto. Un primer problema es la desensibilización del paciente hiperinmunizado; la eficacia de las terapias habituales (infusión de gammaglobulinas, plasmaféresis y rituximab, anticuerpo antiCD20, expresado por los linfocitos B) es moderada, describiéndose recientemente mejores resultados con inhibidores del proteosoma 26S como el bortezomib, que impide la degradación de las proteínas inservibles o lesionadas, que se acumulan en el citoplasma, produciendo detención del ciclo celular y

apoptosis(14). Otro agente, la imlifidasa, escinde la cadena de IgG, disminuyendo los niveles de DSA(16). El aclaramiento de los DSA preformados puede conseguirse también mediante el trasplante temporal del bazo donante, mantenido 75 minutos previos al implante(17).

Para el tratamiento del RMA, se investiga la inhibición de los productos finales de la cascada del complemento con eculizumab(18), y clazakizumab, anticuerpo monoclonal anti interleucina 6(19), citoquina proinflamatoria que actúa sobre todos los componentes de la inmunidad, alcanzando incluso mecanismos no inmunológicos como la promoción de la fibrosis; estudios preclínicos sugieren la importancia de las células NK en el RMA, lo que resalta, junto al ejemplo anterior, el papel de la inmunidad innata en el rechazo, y la necesidad de desarrollar terapias cuyas dianas no se limiten a linfocitos B y T.

2. TERAPIAS CELULARES:

Su principio se basa en expandir ex vivo poblaciones específicas de células inmunitarias reguladoras, que son posteriormente infundidas en forma de productos medicinales basados en células (cBMPs de cell-based medicinal products), enfoque de última generación para reducir o eliminar la necesidad de inmunosupresión(20). La tolerancia inducida puede ser central, si se produce sobre linfocitos inmaduros en los órganos linfoides primarios, o periférica si afecta a linfocitos maduros a nivel de los órganos linfoides secundarios.

Hay tres líneas principales de investigación.

2.1. Inducción de tolerancia periférica mediante infusión de una única población supresora expandida ex vivo.

Se han ensayado diversas poblaciones(20) (B reguladoras, macrófagos reguladores, células mesenquimales estromales etc.) aunque actualmente las dos más investigadas son las células dendríticas reguladoras y las células T reguladoras.

Células dendríticas (CD) como mediadoras de tolerancia: Reconocidas inicialmente solo por su función como células presentadoras de antígeno, actualmente se han descrito diversos fenotipos, pudiendo también inducir funciones reguladoras mediante la exposición a determinados agentes como vitamina D3, IL10 o vitamina A(21). La tolerancia inducida es de tipo periférico, pero se ha descrito en ratones que células dendríticas del intestino emigran al timo donde presentarían antígenos de la microbiota, involucrándolas también en mecanismos de tolerancia central (22).

Células T reguladoras (Treg): son las más investigadas, por ser la principal población efectora de la respuesta supresora. Se han identificado diferentes subtipos, dependiendo del origen, fenotipo y funcionalidad. Expresan el receptor CD25 de IL2 con mayor intensidad que las T efectoras (Teff), propiedad que se aprovecha para su expansión ex vivo añadiendo al cultivo dosis bajas de IL2, para activar preferentemente las Treg, y no las Teff(23). Las terapias con Treg son bien toleradas, y poseen una vida media prolongada(21). Las Treg policlonales controlan la enfermedad de injerto contra huésped, existiendo diversos ensayos clínicos en esta línea(21). El control del rechazo requiere una población monoclonal, y ante la dificultad de expandirlas ex vivo con suficiente pureza y especificidad, un ensayo clínico europeo en trasplante hepático transfiere un receptor de antígeno quimérico (CAR Tregs), dirigido al haplotipo A2 de la molécula de HLA (23).

Limitaciones de las terapias unicelulares: cuestiones no resueltas limitan su aplicación clínica, como la fuente (donante o receptor), número de células a infundir, certeza de que desarrollen la función deseada in vivo, dudas sobre su duración etc., aunque la principal limitación es que, siendo la tolerancia el objetivo, la monoterapia reduciría la alorespuesta pero no la suprimiría (9).

2.2. Inmunomodulación periférica mediante la inducción in vivo de varias poblaciones supresoras.

La solución podría ser la infusión de varias poblaciones adecuadamente escogidas buscando un efecto sinérgico. No obstante, la combinación de productos celulares múltiples generados ex-vivo es actualmente técnicamente imposible, por lo que la estrategia seguida es promover su desarrollo in-vivo(9). El procedimiento usa células apoptóticas, al ser la apoptosis un proceso habitual, que permite la renovación celular, habiéndose desarrollado evolutivamente varios mecanismos reguladores para evitar que el aclaramiento de células apoptóticas desencadene una respuesta inflamatoria. Se usan células del donante tratadas con etileno carbodiámid, que produce una apoptosis rápida de las células infundidas, evitando la sensibilización del huésped, a la vez que favoreciendo la activación de diversas estirpes de células reguladoras del receptor(24).

Limitaciones de la inducción de tolerancia periférica: Las terapias celulares expandidas ex vivo exigen mantener un pool de células de donante criopreservadas, y tienen limitaciones, derivadas por una parte del conocimiento solo parcial de las diferentes poblaciones, de las que cada vez se identifican nuevas subpoblaciones, así como por la posibilidad de afectarse ante acontecimientos que, como las infecciones, produjeran activación inmune del huésped. Recíproca-

mente, la tolerancia podría tener también un impacto negativo en el desarrollo de otras infecciones(25).

2.3. Tolerancia central induciendo una quimera donante-receptor.

Es la forma más robusta de inducir tolerancia; su posibilidad se demostró en enfermos con mieloma múltiple y daño renal secundario, que necesitaban un doble trasplante, médula y riñón, al comprobar que, usando el mismo donante, si la médula prendía, el riñón no necesitaba inmunosupresión (26). El quimerismo producido era de tipo completo, en el que todas las células inmunocompetentes son del donante, pero precisaba de un acondicionamiento mieloablativo, mal tolerado, con riesgo potencial de aplasia medular, y si la médula prendía, la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) era prácticamente universal. En los casos más habituales en los que no se precisa trasplante de progenitores hematopoyéticos, la inducción de una quimera mixta en la que coexisten células inmunocompetentes del donante y del huésped es la línea más investigada. Es un estado además, que al menos temporalmente, ocurre en todos los trasplantes, siendo más intenso en el TI, en el que se produce una doble respuesta simultánea, huésped contra injerto e injerto contra huésped(15), que mientras se circunscribe a los órganos linfoides primarios y secundarios, sin afectar a tejidos con epitelio, no produce rechazo ni EICH. El grupo de la Universidad de Columbia ha acuñado el término respuesta linfohematopoyética para referirse a esta respuesta limitada a los órganos linfoides, y afirma que el mecanismo por el que el quimerismo mixto media la tolerancia sería por la persistencia de la repuesta linfohematopoyética injerto contra huésped (27). Este grupo ha descrito la persistencia en el injerto intestinal de células progenitoras hematopoyéticas del donante durante largo tiempo, y sugieren que emigrarían a los órganos linfoides primarios, induciendo el quimerismo mixto(28). Apoya esta hipótesis la demostración por el mismo grupo de la existencia de linfocitos T del donante en sangre periférica de enfermos sometidos a trasplante multivisceral sin rechazo, linfocitos que no estaban presentes en el donante previamente al trasplante, que son tolerantes a los antígenos del huésped, y que tienen un fenotipo que los caracteriza como originados en el timo(27), sugiriendo su formación de novo tras el trasplante, y procediendo del timo del huésped y no del injerto intestinal(29). Igualmente sugieren que células presentadoras de antígeno del donante emigrarían al timo induciendo tolerancia central(28), de un modo parecido a lo descrito con la microbiota(22).

Con este objeto el grupo propone la infusión de células madres del donante precursoras de la hematopoyesis(30). Otras estrategias ensayadas son el cotrasplante de tejido tímico, y la generación de tejido tímico quimérico con células pluripotenciales inducidas(31).

3. TERAPIAS NO CELULARES

Vesículas extracelulares (VE): o exosomas son partículas liberadas de forma natural por todo tipo de células, siendo las procedentes de células del injerto las que inician la vía semidirecta del aloreconocimiento(15). Están constituidas por una doble capa lipídica, y se reconocen varios tipos; sirven para comunicarse las células entre ellas, y las señales que transportan pueden modificar el estado de las receptoras(32). Las procedentes de células madres mesenquimales son las más investigadas, ya que su efecto inmunomodulador se atribuye en gran medida a las VE que liberan(33). Pueden ser modificadas por ingeniería genética para incrementar su estabilidad, especificidad y carga terapéutica(34), habiendo un estudio clínico para el tratamiento del rechazo en enfermos sometidos a trasplantes de órganos sólidos abdominales(32).

Nanopartículas: Las hay de diversos tipos (metálicas, de base lipídica, poliméricas, nanogeles, etc), y entre las ventajas, la no dependencia de disponibilidad celular, ser estables, seguras, económicas, poder ser producidas a gran escala, capacidad para transportar más de un agente, y tener una elevada ratio volumen/área(35).

Su uso permite una administración más eficaz del medicamento como la encapsulación liposomal de tacrolimus o rapamicina(35), y experimentalmente la administración del fármaco solo a nivel local, evitando la inmunosupresión general. Un ejemplo es Acm MECA79, que tiene afinidad por ciertos epítomos de linfocitos periféricos. El MECA79 se acopla a una nanopartícula cargada de tacrolimus, que, por afinidad del MECA79, es liberado solo a nivel del ganglio linfático(36). Las nanopartículas permiten también la posibilidad de terapias dirigidas, como la inducción in situ de CD tolerogénicas mediante infusión de partículas cargadas con Rapamicina e IL10 o ácido retinoico y TGFβ(37), o de Tregs, infundiendo partículas transportando TGFβ1, Rapamicina e IL2 (38). Se pueden inducir varias poblaciones, como en un modelo murino, que usa antígenos de donante previamente modificados acoplados a nanopartículas, que promueven la expansión de células reguladoras(35). La nanotecnología ofrece por tanto una alternativa a las terapias celulares, usando los mecanismos del organismo, y evitando los obstáculos de las terapias celulares ex vivo.

4. INMUNOMODULACIÓN DEL DONANTE O DE ÓRGANOS DONANTES:

4.1. Perfusión mecánica ex-vivo.

La isquemia fría estática (IFE), método habitual de preservación de órganos, se basa en la reducción del metabolismo con el frío, de tal modo que a

4° C la actividad enzimática sería aproximadamente el 10% de la correspondiente a 37° C. No obstante, la isquemia produce lesión celular, liberación de señales de daño (DAMPs), que pasan a la circulación tras la reperfusión, activando la respuesta inflamatoria, e incrementando el daño celular(10).

La perfusión mecánica ex vivo es una nueva modalidad de preservación; usa líquidos de perfusión ricos en nutrientes y oxigenados, ya sea con eritrocitos o con transportadores sintéticos de oxígeno, evitando la isquemia y permitiendo la eliminación de metabolitos tóxicos previos al implante(39). Hay dos modalidades, la perfusión ex situ oxigenada hipotérmica o HOPE (Hypotermic Oxygenated Perfusion), y la modalidad normotérmica (ex situ NMP, de Normotermic Machine Perfusion). Ambas pueden usarse tras la perfusión mecánica in situ durante el proceso de obtención de los órganos, conocida como perfusión regional normotérmica (NRP, de Normotermic Regional Perfusion)(40). Actualmente se usan para incrementar el pool de donantes y mejorar la calidad del injerto, pero en el futuro ofrecen la oportunidad de reacondicionamiento del injerto, abriendo la vía a actuaciones terapéuticas sin riesgo para el huésped; ejemplos serían: terapia génica, modulación inmunitaria, uso de VE con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, uso de nanopartículas, administración combinada de fármacos etc.(9).

4.2. Ingeniería de órganos.

La demanda de tejidos como piel y vejiga ha supuesto un estímulo para el desarrollo de la ingeniería genética que a nivel tisular tiene ya aplicaciones clínicas(41). La obtención de órganos presenta obstáculos aún no todos resueltos. Básicamente se precisan dos elementos, matriz extracelular (MEC), que da soporte y estructura tridimensional(42), y un conjunto de células con capacidad para desarrollar las funciones requeridas(43). Se siguen dos estrategias, ingeniería descendente o “Top-Down” y ascendente o “Bottom-Up”(43). En la primera se crea el andamiaje, que contiene la MEC, y a continuación se siembra con uno o varios tipos de células. La ingeniería descendente utiliza los componentes más pequeños del tejido, y los combina para construir una estructura más grande(43). La modalidad descendente suele usar órganos de donantes cadavéricos, que son primero descelularizados, y a continuación repoblados con células apropiadas(44), mientras que la modalidad ascendente usa con frecuencia la impresión tridimensional(45). Avances importantes son el desarrollo de biomateriales sintéticos y materiales biohíbridos en la generación de la MEC(43), así como el uso de células pluripotenciales inducidas para la creación de las diversas poblaciones celulares(46). El descubrimiento que células somáticas maduras pueden ser reprogramadas para ser pluripotentes mediante la transfección de cuatro genes ha supuesto un

avance importante(47), aunque se precisarán de otros también significativos para la generación de órganos que, como el intestino, poseen una estructura anatómica y funcional extraordinariamente compleja.

4.3. Edición genética para xenotrasplante.

A pesar de su gran diferencia filogenética, los cerdos domésticos tienen semejanzas anatómicas y fisiológicas con el humano que lo convierten el animal idóneo para el xenotrasplante(48), pese a lo cual, todavía plantea desafíos importantes. Las técnicas de edición genética con las plataformas CRISPR/Cas que permiten cortar y pegar trozos de material genético en cualquier célula, han permitido progresos(49), como eliminar genes que codifican proteínas inmunogénicas(49), alterar genes que activan la cascada del complemento(50), modificación de elementos del sistema de coagulación y la expresión transgénica de proteínas humanas (9). Además de la barrera inmunológica, otro problema es la posible transmisión de patógenos. La inactivación de los virus endógenos porcinos de la familia PERV, patógenos que están integrados en el genoma del cerdo, es otro avance importante(49). Como resultado de lo anterior, ya han sido realizados con éxito parcial los primeros trasplantes de corazón y riñón de cerdo a humano.

CONCLUSIONES

El principal obstáculo del TI es la gran carga de células y tejido inmunocompetente que se transfieren con el aloinjerto.

Las nuevas técnicas de inmunomodulación permitirán mejorar sensiblemente los resultados, especialmente a largo plazo, evitando los riesgos asociados a la inmunosupresión general. Los niños, dada su mayor esperanza de vida, serán los que más se beneficien de estas nuevas terapias.

Dada la complejidad del sistema inmunológico, es probable que la tolerancia operacional se consiga mediante el uso combinado de diversas estrategias, buscando un efecto sinérgico.

La tolerancia es un proceso dinámico, susceptible de oscilaciones, y fuente potencial de nuevos problemas, como inducción de tolerancia a microorganismos, EICH, mutaciones genéticas etc. que deberán ser convenientemente abordadas para un uso eficaz de estas terapias.

Pese a que la investigación en TI es muy limitada comparada con otras patologías más prevalentes, la aplicación de conocimientos y herramientas dirigidas a otras disciplinas beneficia continuamente al TI.

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. López Santamaria M, Tovar Larrucea J. Trasplante intestinal y multivisceral en el niño. In: Moreno González E, editor. *Trasplantes*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2025. p. 557–578.
2. Venick R. Informe © del Registro de Trasplante Intestinal 2023, en nombre del Comité Científico de la Asociación de Rehabilitación y Trasplante Intestinal del IRTA [Internet]. 2023 [citado 5 de abril de 2025]. Disponible en: <https://intestinalregistry.org/images/registries/IITR%20Final%20Slides%207-3-2023.pdf>
3. KM de Abu-Elmagd. El intestino delgado contenía aloinjertos: Nomenclatura existente y propuesta. *Am J Trasplante* 2011; 11:184–185.
4. Wells C. Colonización y translocación de la flora bacteriana intestinal. *Transplant Proc*. 1996 3:2653–2656.
5. Kohler S, Pascher A, Junge G, et al. Enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de hígado: experiencia de un solo centro y revisión de la literatura. *Trasplante Internacional*. 2008 (5):441–451.
6. Abrol N, Jadowiec CC, Taner T. Revisión del papel del hígado en la aloinmunidad del trasplante. *Mundo J Gastroenterol* 2019; 25(25): 3123–3135.
7. Ferreira MA, Ouverney LFF, Figueiredo MC, David AI. Protocolos de inmunosupresión en trasplantes intestinales y multiviscerales: una revisión de la literatura. *Transplant Proc* [Internet]. 2023 55(6):1431–1436. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134523001252>
8. Page AJ, Ford ML, Kirk AD. Terapias específicas de células T de memoria en el trasplante de órganos. *Trasplante de órganos*. 2009; (14): 643–649.
9. Husain I, Luo X. Revisión anual de medicina: nuevos enfoques para la inmunomodulación para el trasplante de órganos sólidos. 2023; Disponible desde: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050522->
10. Li Q, Lan P. Activación de señales inmunitarias durante el trasplante de órganos. *Objetivo de transducción de señal para* 2023; 8(1):110.
11. Patwardhan S, Hong J, Weiner J. Actualización sobre la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante intestinal. Vol. 53, *Gastroenterol Clin North Am* 2024; (53):493–507.
12. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, et al. Evolución de las estrategias inmunosupresoras para los receptores intestinales y multiviscerales con especial referencia a la inmunidad del aloinjerto y el logro de la tolerancia parcial. *Transpl Int* 2009; 22(1):96–109.
13. Paulo Guzmán J, Maklad M, Osman M, Elsherif A, Fujiki M. Actualizaciones en los regímenes de inmunosupresión de inducción para el trasplante intestinal. *Hum Immunol* 2024; 85(3):110800
14. García J, Vianna R. Terapias de inducción de células B en el trasplante intestinal. *Gastroenterol Clin North Am* 2024; (53):343–357.
15. Rumbo M, Oltean M. Inmunología del trasplante intestinal y rechazo del injerto intestinal: desde los mecanismos básicos hasta los posibles biomarcadores. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5):4541
16. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, et al. Desensibilización de imlifidasa en receptores de trasplante renal altamente sensibilizados y positivos para pruebas cruzadas: resultados de un ensayo internacional de fase 2 (Highdes). *Trasplante*. 2021; 105(8):1808–1817.
17. Spaggiari M, Lichvar A, Tzvetanov I, et al. Trasplante esplénico de donante fallecido temporal antes del trasplante intestinal: ¿una nueva estrategia para la desensibilización? *Proc de Trasplantes* 2021; 53(8):2602–2608.
18. Schinstock CA, Bentall AJ, Smith BH, et al. Resultados a largo plazo de los receptores positivos de pruebas cruzadas tratados con ecilizumab: supervivencia del injerto, hallazgos histológicos e historia natural de los anticuerpos específicos del donante. *Am J Trasplante*. 2019; 19(6):1671–1683.
19. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, et al. Ensayo clínico aleatorizado del anticuerpo anti-IL-6 clarekizumab en el rechazo tardío del trasplante de riñón mediado por anticuerpos. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021; 32(3):708–722. Disponible en: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2021/03000/a_randomized_clinical_trial_of_anti_il_6_antibody.21.aspx
20. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P et al. Terapia celular reguladora en el trasplante renal (The ONE Study): diseño y análisis armonizados de siete ensayos no aleatorizados, de un solo brazo, de fase 1/2A. *Lanceta*. 2020; 395(10237):1627–1639.
21. Kenison JE, Stevens NA, Quintana FJ. Inducción terapéutica de la tolerancia inmune antígeno-específica. *Nat Rev Immunol*. 2024 (24):338–357.
22. Zegarrra-Ruiz DF, Kim D V., Norwood K, et al. Desarrollo tímico de linfocitos T específicos de la microbiota intestinal. *Naturaleza*. 2021; 594(7863):413–427.
23. Zhou AW, Jin J, Liu Y. Estrategias celulares para inducir tolerancia inmune después del trasplante de hígado: perspectivas clínicas. *Mundo J de Gastroenterol*. 2024 (30):1791–1800.
24. Husain I, Luo X. Células de donantes apoptóticas en trasplante. *Frente Immunol* 2021; 12: 626840.
25. Tinkam KJ, Sayegh MH. Tolerancia al trasplante en receptores pediátricos: lecciones y desafíos. Vol. 9, *Trasplante Pediatr*. 2005; (9):17–27.

26. Spitzer TR, Sykes M, Tolckoff-Rubin N, et al. Seguimiento a largo plazo de receptores de trasplante combinado de médula ósea y riñón compatible con antígeno leucocitario humano para el mieloma múltiple con enfermedad renal terminal. *Trasplante*. 2011; 91(6):672–676.
27. Crosby K, Long KD, Fu J. Tolerancia mediada por quimerismo en el trasplante intestinal. *Gastroenterol Clin North Am*. 2024 (53): 413–430.
28. Sykes M. Tolerancia en el trasplante intestinal. *Hum Immunol*. 2024; 85(Supl1):110793.
29. Fu J, Zuber J, Martinez M, et al. Los aloinjertos intestinales humanos contienen células madre y progenitoras hematopoyéticas funcionales que se mantienen mediante un grupo circulante. *Célula Madre Célula*. 2019; 24(2):227–239. e8.
30. Fu J, Zuber J, Shonts B, Obradovic, et al. Las respuestas linfohematopoyéticas de injerto contra huésped promueven quimerismo mixto en pacientes que reciben trasplante intestinal. *J Clin Invest*. 2021; 131(8):E141698.
31. Zeleniak A, Wiegand C, Liu W et al. Construcción de novo de un compartimento de células T en ratones humanizados injertados con organoides de timo derivados de iPSC. *Métodos Nat*. 2022; 19(10):1306–1319.
32. Rai A, Claridge B, Lozano J, Greening DW. El descubrimiento de las vesículas extracelulares y su aparición como terapia de próxima generación. Vol. 135, *Circ Res* 2024; 135(1): 198–221.
33. Kou M, Huang L, Yang J, et al. Vesículas extracelulares derivadas de células madre mesenquimales para la inmunomodulación y la regeneración: ¿una herramienta terapéutica de próxima generación? *Muerte Celular Dis*; 2022; 13(7):580.
34. Dooley K, McConnell RE, Xu K, et al. Una plataforma versátil para generar vesículas extracelulares diseñadas con propiedades terapéuticas definidas. *Mol Ther*. 2021; 29(5):1729–1743.
35. Naaz A, Turnquist HR, Gorantla VS, Little SR. Estrategias de administración de fármacos para la inmunomodulación local en el trasplante: Cerrando la brecha traslacional. Vol. 213, *adv Drug del Rev*. 2024; 213:115429.
36. Azzi J, Yin Q, Uehara M, Otori S, et al. Entrega dirigida de inmunomoduladores a los ganglios linfáticos. *Rep. de Celda* 2016; 15(6):1202–1213.
37. Boks MA, Kager-Groenland JR, Haasjes MSP, Zwaginga JJ, van Ham SM, ten Brinke A. Las células dendríticas tolerogénicas generadas por IL-10 son óptimas para la inducción de células T reguladoras funcionales: un estudio comparativo de la DC de aplicación clínica humana. *Clin Immunol*. 2012; 142(3):332–342.
38. Jhunjhunwala S, Balmert SC, Raimondi G, et al. Formulación de liberación controlada de IL-2, TGF- β 1 y rapamicina para la inducción de células T reguladoras. *J Liberación de control*. 2012; 159(1):78–84.
39. Dutkowsski P, Guarrera J, de Jonge J, Martins P, Porte R, Clavien P. Evolución de las tendencias en la perfusión mecánica para el trasplante de hígado. *Gastroenterología*. 2019; (156):1542–1557.
40. Croome KP. Optimización de la utilización del injerto hepático a partir de la donación después de la muerte circulatoria de los donantes. *Rep. de Trasplante* 2025;12:7.
41. Shieh SJ, Vacanti JP. Ingeniería de tejidos de última generación: desde la ingeniería de tejidos hasta la construcción de órganos. *Cirugía*. 2005; 137(1):1–7.
42. Wang B, Qinglai T, Yang Q, et al. Matriz celular funcional para la reparación de tejidos. *Mater Hoy Bio*.2023; (18):100530.
43. Sohn S, Van Buskirk M, Buckenmeyer MJ, Londoño R, Faulk D. Ingeniería de órganos completos: enfoques, desafíos y direcciones futuras. *Appl Sci* 2020; 10(12), 4277.
44. Badylak SF, Taylor D, Uygün K. Ingeniería de tejidos de órganos completos: descelularización y recelularización de andamios de matriz tridimensional. *Annu Rev Biomed Eng*. 2011; 13:27–53.
45. Bishop ES, Mostafa S, Pakvasa M, et al. Tecnologías de bioimpresión 3D en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa: tendencias actuales y futuras. *Genes y enfermedades*. 2017; 4(4): 185–195.
46. Doss MX, Sachinidis A. Desafíos actuales del modelado de enfermedades basado en iPSC e implicaciones terapéuticas. *Células*. 2019. 8(5):403.
47. Takahashi K, Yamanaka S. Inducción de células madre pluripotentes de cultivos de fibroblastos adultos y embrionarios de ratón por factores definidos. *Celda*. 2006; 126(4):663–676.
48. Wang W, He W, Ruan Y, Geng Q. Primer trasplante de corazón de cerdo a humano. *Innovación* 2022; 3(2):100223.
49. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. Tecnología CRISPR/Cas en la investigación de xenotrasplantes de cerdo a humano. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): págs. 1–22.
50. Jagdale A, Nguyen H, Li J et al. ¿La expresión de una proteína reguladora del complemento humano en células de xenoinjerto las protege de la activación sistémica del complemento? *Int J Surg*. 2020; 83:184–188.

Si desea citar nuestro artículo:

López Santamaría M. Trasplante intestinal. Un procedimiento a medio desarrollar. Avances en inmunomodulación. An RANM. 2025;142(02): 150–157. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev05

POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE MAYOR

POLYPHARMACY IN THE OLDER PATIENT

Juan Antonio Vargas Núñez^{1,2,3}

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

2. Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

3. Catedrático de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

Palabras clave:

Polimedicación;
Polifarmacia;
Envejecimiento;
Prescripción inapropiada;
Deprescripción;
Fragilidad.

Keywords:

Polymedication;
Polypharmacy;
Aging;
Inappropriate prescribing;
Deprescribing;
Frailty.

Resumen

El progresivo envejecimiento de la población se asocia a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas, muchas de las cuales se presentan de forma simultánea. La comorbilidad ocasiona la prescripción de un elevado número de medicamentos, que condiciona una mayor frecuencia de efectos adversos, interacciones, ingresos hospitalarios, peor calidad de vida y falta de cumplimiento terapéutico.

Cualitativamente la polimedicación o polifarmacia se entiende como el hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados pudiendo existir una polimedicación inadecuada y una polimedicación adecuada. Cuantitativamente, el criterio más extendido es situar un nivel de polifarmacia a partir de 5 o más fármacos y polifarmacia extrema o hiperpolifarmacia al empleo de 10 o más. Pero más que la cantidad, importa la calidad tomando relevancia el término de polimedicación apropiada. Este término reconoce que los pacientes pueden beneficiarse de múltiples medicamentos siempre que la prescripción se base en la mejor evidencia posible, refleje las condiciones clínicas de los pacientes y considere las posibles interacciones. Es preciso efectuar un seguimiento activo de las prescripciones en el paciente mayor polimedicado para establecer la relación beneficio-riesgo de cada indicación.

La revisión sistemática de la medicación se ha asociado con mejora de la adherencia y la indicación de fármacos adecuados a la situación clínica y una mayor eficiencia. La deprescripción consiste en revisar y evaluar el plan terapéutico del paciente con el objetivo de retirar, sustituir o reducir la dosis de medicamentos innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable. Es muy probable que las intervenciones de deprescripción de pacientes hospitalizados reduzcan el riesgo de reingreso a corto plazo, aunque su efecto sobre la mortalidad es incierto.

Abstract

The progressive ageing of the population is associated with a higher prevalence of chronic diseases, many of which occur simultaneously. Comorbidity causes the prescription of a high number of medications, which leads to a higher frequency of adverse effects, interactions, hospital admissions, poorer quality of life and lack of therapeutic compliance.

Qualitatively, polypharmacy is understood as the fact of taking more medications than clinically appropriate, and there may be inadequate polypharmacy and adequate polypharmacy. Quantitatively, the most widespread criterion is to place a level of polypharmacy from 5 or more drugs and extreme polypharmacy or hyperpolypharmacy to the use of 10 or more. But more than quantity, quality matters, with the term appropriate polypharmacy becoming relevant. This term recognizes that patients can benefit from multiple medications if the prescription is based on the best possible evidence, reflects the patients' clinical conditions, and considers potential interactions. It is necessary to actively monitor prescriptions in polymedicated elderly patients to establish the benefit-risk ratio of each indication. The systematic review of medication has been associated with improved adherence and the indication of drugs appropriate to the clinical situation and greater efficiency. Deprescribing consists of reviewing and evaluating the patient's therapeutic plan with the aim of withdrawing, substituting or reducing the dose of unnecessary drugs or with an unfavorable benefit-risk ratio. Inpatient deprescribing interventions are very likely to reduce the risk of readmission in the short term, although their effect on mortality is uncertain.

Autor para la correspondencia

Juan Antonio Vargas Núñez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

C/ Joaquín Rodrigo, 1 · 28222 Majadahonda. Madrid

Tlf.: +34 911 916 000 | E-Mail: juanantonio.vargas@uam.es

POLIMEDICACIÓN EN EL PACIENTE MAYOR

Vargas Núñez J

An RANM. 2025;142(02): 158 - 162

INTRODUCCIÓN

Don Santiago Ramón y Cajal, en su obra *El mundo visto a los 80 años*, publicada en 1934 (1), comienza su introducción diciendo: “Hemos llegado sin sentir a los helados dominios de Vejez, a ese invierno de la vida sin retorno vernal, con sus honores y horrores según decía Gracián. El tiempo empuja tan solapadamente con el fluir sempiterno de los días, que apenas reparamos en que, distanciados de los contemporáneos, nos encontramos solos, en plena supervivencia. Porque el tiempo corre lento al comenzar la jornada y vertiginosamente al terminarla”. Y en el inicio de su parte primera “Las tribulaciones del anciano” realiza esta pregunta: ¿Cuándo comienza la vejez? Cajal afirma: “Aun cuando sobre esta materia discrepen las opiniones, no parece temerario fijar en los setenta o setenta y cinco años la iniciación de la senectud”.

En la actualidad se sigue considerando que una persona es mayor a partir de los 65 años, que coincide con la edad de jubilación, pero esta edad es demasiado temprana para tal consideración, por lo que es razonable elevar este límite, principalmente en países con altas esperanzas de vida, tal como afirmó Cajal hace más de noventa años. Por eso se considera la prevejez entre 65 y 74 años, la vejez propiamente dicha, de 75 a 90 años, y los grandes mayores por encima de los 90 años.

DATOS DEMOGRÁFICOS

El fenómeno demográfico del progresivo envejecimiento en el mundo desarrollado se debe en gran medida a unas políticas sanitarias y de salud pública razonablemente acertadas. Es remarcable que hace siete décadas, había 205 millones de personas en el mundo con más de 60 años; en 2050 se esperan 2100 millones. E incluso hace dos décadas, había 100 millones de personas en el mundo con más de 80 años; en 2050 posiblemente 400 millones.

La transición demográfica explica el régimen demográfico actual en el que la tasa de natalidad alcanza su nivel más bajo y la mortalidad aumenta ligeramente debido al envejecimiento poblacional, provocando un crecimiento vegetativo negativo y un aumento de la esperanza de vida (2). La esperanza de vida en España (2023) fue de 84 años de forma global, siendo la de los varones de 81,2 años y de las mujeres de 86,7 años. Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) la población de España aumentó en 115.612 personas durante el cuarto trimestre de 2024 y se situó en 49.077.984 habitantes a 1 de enero de 2025. Contamos con unos 9 millones de personas por encima de 65 años (20% del total) y unos tres millones por encima de 80 años (6% del total).

Junto a la transición demográfica, ha surgido la transición epidemiológica en los países desarrollados. En relación con un cambio en la forma de enfermar, las enfermedades infecciosas han dado paso a enfermedades de curso crónico, como las enfermedades cardiovasculares, las neurodegenerativas y el cáncer. Cronicidad no es igual a envejecimiento, aunque en la vejez se produzca un mayor número de procesos crónicos.

Como consecuencia de estos cambios demográficos y epidemiológicos, surge la transición clínica, en la que predomina un paciente, generalmente mayor de 75 años, con comorbilidad y posible deterioro funcional o fragilidad y que precisa un alto porcentaje de recursos en salud (3). Este grupo de población precisa de un 70% del gasto farmacéutico, representa el 40% de las consultas de atención primaria y del 40 a 50% de las estancias hospitalarias (4).

La comorbilidad se asocia al envejecimiento y eso lleva a un consumo elevado de medicamentos y a regímenes terapéuticos más complejos lo que produce una mayor frecuencia de efectos adversos, interacciones, ingresos hospitalarios, peor calidad de vida y falta de cumplimiento terapéutico. Por todas estas consideraciones, es perentorio un adecuado manejo del uso de fármacos en el paciente mayor, siendo uno de los objetivos de la Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud que se recoge en el posicionamiento de la Sociedad Española de Medicina Interna (5).

POLIMEDICACIÓN / POLIFARMACIA

Cualitativamente la polimedicación o polifarmacia se entiende como el hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados pudiendo existir una polimedicación inadecuada y una polimedicación adecuada, como ahora comentaremos. Cuantitativamente, el criterio más extendido es situar un nivel de polifarmacia a partir de 5 o más fármacos y polifarmacia extrema o hiperpolifarmacia al empleo de 10 o más. Pero más que la cantidad, importa la calidad tomando relevancia el término de polimedicación apropiada. Este término reconoce que los pacientes pueden beneficiarse de múltiples medicamentos siempre que la prescripción se base en la mejor evidencia posible, refleje las condiciones clínicas de los pacientes y considere las posibles interacciones.

En contraposición se sitúa la omisión de fármacos potencialmente beneficiosos (se habla de los criterios START más adelante), que se observa con más frecuencia en pacientes polimedicados, aspecto que se relaciona con el miedo a aumentar más la polifarmacia y por el riesgo de potenciales interacciones.

Las variables principales que influyen en el estado de salud de las personas mayores son: la enfermedad principal, con sus diferentes grados de

gravedad y pronóstico; la comorbilidad referida a las enfermedades que puede haber ido acumulando a lo largo de la vida y la fragilidad que representa los cambios sufridos por el organismo a causa del envejecimiento. El perfil de un paciente polimedificado suele ser el de un paciente pluripatológico, anciano, institucionalizado, ingresado y por tanto generalmente frágil.

La relevancia de la polifarmacia en geriatría es tal que algunos autores la consideran como un síndrome geriátrico. Podemos destacar los siguientes síndromes geriátricos inducidos por fármacos (4):

- Delirium / deterioro cognitivo: benzodiazepinas (sobredosis o privación), neurolépticos, corticoides, anticolinérgicos.
- Depresión: corticoides, betabloqueantes.
- Incontinencia de esfínteres: diuréticos, laxantes, antibióticos, sedantes.
- Estreñimiento: opioides, anticolinérgicos y antagonistas del calcio.
- Mareos: anticolinérgicos, hipotensores.
- Caídas: sedantes, hipotensores, hipoglucemiantes.
- Deterioro funcional e inmovilidad: sedantes, antidepresivos, opiáceos.
- Pérdida de peso: disgeusia (inhibidores de acetilcolinesterasa).

En estas situaciones es necesario evitar estos acontecimientos adversos para evitar la cascada de la prescripción. Una cascada terapéutica es una sucesión encadenada de prescripciones en las que un fármaco produce una reacción adversa que no se reconoce como tal y se trata con otro fármaco, lo que dirige a la polimedicación.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAM)

Aproximadamente el 50% de los mayores tratados con fármacos desarrollan en algún momento algún tipo de reacción adversa. El 30% de las hospitalizaciones en personas mayores se relacionan con RAM y son la quinta causa de muerte en el hospital, aumentando la probabilidad de RAM conforme aumenta el número de fármacos administrados. El potencial de interacción es del 6% cuando se administran dos fármacos simultáneamente, del 50% cuando se administran cinco y del 100% cuando son ocho o más.

Aunque cualquier fármaco puede provocar una RAM, el 80% están provocadas por: hipoglucemiantes (insulina), antitrombóticos (anticoagulantes-antiagregantes), analgésicos y AINEs,

diuréticos, antibióticos, glucocorticoides y antipsicóticos. Esto no implica que no puedan ser utilizados en el paciente mayor, sino que deben ser vigilados con atención asegurando su correcta indicación e informando a pacientes y cuidadores de los posibles efectos para una más rápida identificación.

Los factores implicados en las RAM pueden ser metabólicos: estado proinflamatorio, cambios farmacocinéticos (LADME), cambios farmacodinámicos (receptores) y no metabólicos: comorbilidad, prescripción inadecuada, complejidad terapéutica y polifarmacia.

El 50% de las RAM son prevenibles. Podemos intervenir retirando medicamentos innecesarios o inapropiados. Es preciso tener presente como posible RAM cualquier nuevo síntoma, en especial los síndromes geriátricos (deterioro funcional, deterioro cognitivo, caída, confusión, incontinencia urinaria, cambios en el comportamiento, depresión) que pueda relacionarse temporalmente con una nueva prescripción.

En este punto hay que recordar que se produce una exclusión sistemática de los pacientes mayores en los ensayos clínicos, por lo que en numerosas ocasiones el uso de determinados fármacos se realiza extrapolando resultados de poblaciones más jóvenes. Esto disminuye la seguridad del uso de los fármacos y produce incertidumbre en el médico prescriptor incluso en lo referente a su eficacia.

En el manejo de la medicación y la polifarmacia, en primer lugar, nos debemos preguntar si el tratamiento es el adecuado. El médico indica el fármaco y se pregunta la utilidad, necesidad y la oportunidad para el paciente. A medida que aumenta el número de fármacos prescritos aumenta la posibilidad de sobreutilización frente al opuesto de la infrautilización, que aumenta con la edad. El término polimedicación suele tener una connotación negativa, aunque no siempre lo es como ya hemos comentado, puesto que hay pacientes que toleran bien varios medicamentos y que experimentan beneficios en términos de supervivencia y mejora de su calidad de vida (4).

PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE MEDICAMENTOS (PPI)

Se denomina PPI el uso de un fármaco con un perfil beneficio/riesgo desfavorable para un paciente, por alguno de los siguientes motivos: mejor alternativa terapéutica, falta de indicación o contraindicación, posología diferente a la indicada, período de tiempo inadecuado, elevado riesgo de RAM, fármaco duplicado, alto coste económico innecesario. También se incluye como inadecuado cuando el paciente no recibe el fármaco indicado para la prevención o el tratamiento de una enfermedad.

Los criterios de Beers, los STOPP/START y el medication appropriateness index (MAI) son las principales herramientas para evaluar la PPI en el paciente mayor. En el MAI cada fármaco se evalúa de forma individual, requiriendo mucho tiempo para su realización. Los criterios de Beers están constituidos por una lista explícita de de PPI que es recomendable evitar en los pacientes mayores. Sin embargo, presentan problemas para su aplicabilidad por lo que aparecieron los criterios STOPP/START.

En mayo 2023 se publicó la tercera versión (previas de 2009 y 2015) de los criterios STOPP/START (acrónimo de Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert Doctors to right) para la prescripción potencialmente inapropiada en personas mayores. Esta versión cuenta con 190 criterios STOPP/START (133 criterios STOPP y 57 criterios START), lo que supone un aumento del 40% en el número de criterios en comparación con la versión previa de 2015 (6,7).

El objetivo es proporcionar criterios de uso de medicación en personas mayores, con la recomendación de no usar medicamentos potencialmente inapropiados (criterios STOPP) y detectar posibles omisiones de prescripción de fármacos indicados (criterios START), con el fin último de optimizar la medicación y minimizar las reacciones adversas en las personas mayores, en particular en pacientes con multimorbilidad y polifarmacia (8).

Los criterios explícitos son una herramienta de fácil aplicación, que ayudan a la revisión de la medicación de una forma reglada y homogénea a los profesionales sanitarios responsables de la farmacoterapia del paciente mayor y que ha mostrado reducir polimedicación, reacciones adversas y uso de recursos sanitarios. Recientemente Puig T et al (9) han publicado un estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes mayores de 75 años ingresados en 16 hospitales de España. En el estudio se han incluido 4183 pacientes y se han detectado un 23,5% de prescripciones potencialmente inapropiadas, siendo los más habituales midazolam, dexketoprofeno, diazepam y doxazosina. Las benzodiazepinas representan el 70% de todas las PPI. El 35% de las PPI se habían iniciado antes de la admisión hospitalaria. De los 818 PPI iniciados durante la hospitalización, los dos más comunes fueron benzodiazepinas (49%) y antiinflamatorios (25%).

IMPACTO CLÍNICO

En los ancianos polimedcados, la prevalencia de errores en la medicación durante la estancia hospitalaria llega a ser del 50%, siendo una de las principales causas de morbilidad. Para disminuir los errores se sugiere realizar una revisión exhaustiva del tratamiento farmacológico que el paciente tomaba previamente y compararlo con el prescrito actualmente (8). Este proceso, denominado

conciliación del tratamiento, debe hacerse en el momento del ingreso hospitalario, en los traslados entre unidades, en los traslados entre hospitales y en el momento del alta hospitalaria; es decir, en todas las transiciones asistenciales.

Las transiciones asistenciales son un momento de alto riesgo para que ocurran problemas derivados con la medicación. Los programas de conciliación son efectivos para disminuir estos errores, los costes de los tratamientos y los riesgos potenciales para el paciente. Es importante revisar los tratamientos en las primeras 24-48 horas de la transición realizada.

La deprescripción consiste en revisar y evaluar el plan terapéutico del paciente con el objetivo de retirar, sustituir o reducir la dosis de medicamentos innecesarios o con una relación riesgo-beneficio desfavorable. Es muy probable que las intervenciones de deprescripción de pacientes hospitalizados reduzcan el riesgo de reingreso a corto plazo, aunque su efecto sobre la mortalidad es incierto (10,11). Sin embargo, consideramos que un beneficio temprano de disminución del porcentaje de reingresos ya justificaría la implementación de estas intervenciones (12). El envejecimiento es y será materia de investigación traslacional en los próximos años e investigadores españoles lideran este proceso (13).

CONCLUSIONES

- Un tercio de los pacientes polimedcados presentan efectos adversos evitables o interacciones significativas. La revisión sistemática de la medicación se ha asociado con mejora de la adherencia y la indicación de fármacos adecuados a la situación clínica y una mayor eficiencia.
- Es preciso efectuar un seguimiento activo de las prescripciones en el paciente mayor polimedcado para establecer la relación beneficio-riesgo de cada indicación y adaptar las dosis a la función renal o hepática.
- La deprescripción consiste en revisar y evaluar el plan terapéutico del paciente con el objetivo de retirar, sustituir o reducir la dosis de medicamentos innecesarios o con una relación riesgo-beneficio desfavorable.
- Es muy probable que las intervenciones de deprescripción de pacientes hospitalizados reduzcan el riesgo de reingreso a corto plazo, aunque su efecto sobre la mortalidad es incierto.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y a los profesionales sanitarios y no sanitarios del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

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. Ramón y Cajal S. "El mundo visto a los 80 años. Impresiones de un arteriosclerótico". En: Obras Literarias Completas. Madrid. Ed. Aguilar 1947: 287-478.
2. Ribera JM. Introducción. En: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna (Farreras/Rozman). XX Edición. Barcelona. Ed. Elsevier 2024: 1305-1311.
3. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy. Geneva: 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11).
4. Ariza G. Principios de la prescripción farmacológica en el anciano. En: Abizanda P y Cano C. Medicina Geriátrica. Una aproximación basada en problemas. 2ª edición. Barcelona. Ed. Elsevier 2020: 53-64.
5. Vallejo I, Cubo P, Mafé MC et al. Recomendaciones sobre la valoración integral y multidimensional del anciano hospitalizado. Posicionamiento de la Sociedad Española de Medicina Interna. Rev Clin Esp 2021; 221:347-358.
6. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: versión 3. Eur Geriatr Med 2023; 14:625-632.
7. Delgado-Silveira E, Molina MD, Montero-Errasquín B et al. Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inadecuada en personas mayores. Rev Esp Geriatr Gerontol 2023; 58:101407.
8. Thompson W, McDonald EG. Polypharmacy and deprescribing in older adults. Annu Rev Med 2024; 75:113-127.
9. Puig T, Leache L, González-Senac NM et al. Prevalence of potentially inappropriate medications and prescription dynamics in elderly hospitalized patients in Spain. BMC Geriatrics 2024; 24:798.
10. Carollo M, Crisafulli S, Vitturi G et al. Clinical impact of medication review and deprescribing in older inpatients: A systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2024; 72:3219-3238.
11. Lee TC, Bortolussi-Courval É, McCarthy LM, McDonald EG. Deprescribing is associated with reduced readmission to hospital: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2024;1-4.
12. Kim DH, Rockwood K. Frailty in older adults. N Engl J Med 2024; 391:538-548.
13. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell 2023; 186:243-278

Si desea citar nuestro artículo:

Vargas Núñez JA. Polimedición en el paciente mayor. An RANM. 2025;142(02): 158-162. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev06

ORIGINAL

TIPO DE INSULINA BASAL Y RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 1: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

BASAL INSULIN TYPE AND RISK OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES: A CASE-CONTROL STUDY

Fernando Sebastian-Valles¹; Victor Navas-Moreno¹; Carolina Sager-La Ganga¹; Maria Sara Tapia-Sanchiz¹; Marta Lopez-Ruano¹; Carmen Martinez-Otero¹; Elena Carrillo-López¹; Juan José Raposo-López¹; Selma Amar¹; Sara González Castañar¹; Jose Alfonso Arranz-Martin¹; Mónica Marazuela¹

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa)

Palabras clave:

Diabetes tipo 1;
Cetoacidosis
diabética;
Insulina basal;
Insulina degludec;
Factores de riesgo.

Keywords:

Type 1 diabetes;
Diabetic
ketoacidosis;
Basal insulin;
Insulin degludec;
Risk factors.

Resumen

Introducción. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación de la terapia basal con insulina en domicilio con en el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en sujetos con diabetes tipo 1 (DM1).

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles emparejado 1:1, incluyendo pacientes con DM1 atendidos por CAD entre 2011 y 2024 en un hospital terciario. Los casos (n = 97) fueron emparejados por edad, sexo, duración de la diabetes y retinopatía diabética con controles sin antecedentes de CAD (n = 97). Se recopiló información clínica y terapéutica, incluyendo el tipo de insulina basal utilizada. Se construyeron modelos de regresión logística multivariable ajustados por variables relevantes, como HbA1c, índice de masa corporal y tratamiento con inhibidores de SGLT-2.

Resultados. El tratamiento con insulina degludec se asoció inicialmente con un menor riesgo de CAD (OR 0,41; IC 95%: 0,20–0,85; p = 0,016), aunque esta asociación perdió significación tras el ajuste multivariable (OR 0,47; IC 95%: 0,18–1,20; p = 0,114), siendo la HbA1c el principal factor de confusión. El uso de bomba de insulina y de inhibidores de SGLT-2 se asoció con un riesgo significativamente mayor de CAD. Los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron menor riesgo en comparación con aquellos con normopeso.

Conclusiones. Nuestros hallazgos sugieren que el tipo de insulina basal puede influir en el riesgo de CAD, aunque este efecto parece estar condicionado por el grado de control glucémico. La posible protección conferida por insulinas de acción prolongada como degludec requiere confirmación en estudios prospectivos.

Abstract

Introduction: This study aimed to evaluate the association between home basal insulin therapy and the risk of diabetic ketoacidosis (DKA) in individuals with type 1 diabetes (T1D).

Methods: We conducted a retrospective 1:1 matched case-control study including patients with T1D admitted for DKA between 2011 and 2024 at a tertiary hospital. Cases (n = 97) were matched by age, sex, diabetes duration, and diabetic retinopathy with controls without a history of DKA (n = 97). Clinical and therapeutic information was collected, including the type of basal insulin used. Multivariable logistic regression models were constructed and adjusted for relevant variables, such as HbA1c, body mass index, and treatment with SGLT-2 inhibitors.

Results: Treatment with insulin degludec was initially associated with a lower risk of DKA (OR 0.41; 95% CI: 0.20–0.85; p = 0.016), although this association lost significance after multivariable adjustment (OR 0.47; 95% CI: 0.18–1.20; p = 0.114), with HbA1c emerging as the main confounder. Insulin pump therapy and SGLT-2 inhibitor use were significantly associated with a higher risk of DKA. Patients with overweight or obesity presented a lower risk compared with those with normal weight.

Conclusions: Our findings suggest that the type of basal insulin may influence the risk of DKA, although this effect appears to be conditioned by the degree of glycemic control. The potential protective effect of long-acting insulins such as degludec requires confirmation in prospective studies.

Autor para la correspondencia

Fernando Sebastian-Valles

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de la Princesa
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa)
C/ Diego de León, 62 · 28006 Madrid, Spain
E-Mail: Fernando.sebastian@estudiante.uam.es

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las principales complicaciones agudas de la diabetes tipo 1 (DM1) y representa una causa frecuente de hospitalización y mortalidad, especialmente en adultos jóvenes⁽¹⁾. Aunque su fisiopatología está bien establecida —marcada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina y un exceso de hormonas contrarreguladoras—, los factores que modulan el riesgo de desarrollar CAD en relación con el tipo de insulina basal utilizada en el tratamiento crónico de la diabetes no han sido suficientemente explorados. En los últimos años, la incidencia de la CAD ha aumentado, cobrando importancia debido a la morbilidad y mortalidad asociadas, y al considerable consumo de recursos sanitarios que conlleva (2-4).

Las insulinas basales modernas difieren entre sí en términos de duración de acción, estabilidad farmacocinética y riesgo de hipoglucemia (5). En particular, la insulina degludec se caracteriza por una vida media más prolongada y un perfil de acción más plano y sostenido, lo que teóricamente podría conferir una mayor protección frente a estados de deficiencia insulínica aguda como la CAD (6,7). Actualmente, la mayoría de los estudios disponibles y citados corresponden a la primera generación, mientras que la evidencia sobre la influencia específica de las formulaciones más recientes (degludec, glargina U300) en el riesgo de CAD aún es limitada, pero está en crecimiento, con algunos estudios recientes que comienzan a aportar datos relevantes (8,9).

Este estudio tiene como objetivo principal evaluar la asociación entre el tipo de tratamiento basal con insulina y el riesgo de desarrollar CAD en personas con DM1, mediante un diseño de casos y controles emparejado por características clínicas clave. En particular, se explora si el uso de insulina degludec se asocia con un menor riesgo de CAD en comparación con otros tipos de insulina basal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo de casos y controles incluyó a todos los pacientes diagnosticados con CAD diagnosticados previamente de DM1 previamente al evento que fueron tratados en el Departamento de Urgencias de un hospital terciario en España entre 2011 y 2024. El presente estudio consiste en un subanálisis de una cohorte de estudios sobre CAD (10-13). Los casos elegibles debían tener 15 años o más y cumplir los siguientes criterios de CAD: glucosa en sangre > 200 mg/dL, β -hidroxibutirato plasmático $\geq$ 3,0 mmol/L y/o cetonas en orina > 2+, y pH < 7,3 y/o bicarbonato sérico < 15,0 mmol/L (1,14). Los pacientes que no cumplieron estos criterios o tenían información incompleta de antecedentes personales fueron excluidos del estudio. Los controles consistieron

en un grupo de sujetos con DM1 que estaban bajo seguimiento en nuestras clínicas ambulatorias y ninguno de los pacientes había experimentado nunca CAD (ni siquiera al diagnóstico). Se emparejaron con los casos por edad, sexo, duración de la enfermedad y presencia de retinopatía diabética, para lo cual se calculó una puntuación de propensión, como se describe en la sección de métodos estadísticos.

El estudio se adhirió a las pautas de Fortalecimiento de la Notificación de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE) y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa (Número de estudio: 5554-06/24), de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Recopilación de datos

Se recopiló un conjunto completo de variables sociodemográficas y clínicas de los historiales médicos de los pacientes, documentadas durante la evaluación inicial en Urgencias. Las variables recopiladas incluyeron edad, sexo, duración de la diabetes (en años), índice de masa corporal (IMC, kg/m²), presencia de retinopatía diabética, cardiopatía isquémica, tabaquismo, dosis de insulina (UI/kg/día) y tratamiento crónico con inhibidores del SGLT-2. Se recogió el tipo de insulina basal, diferenciando, insulina glargina, degludec, detemir, NPH, premezclas, bomba de insulina o ausencia de tratamiento con insulina basal.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se representaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), y las variables categóricas como número de eventos y porcentaje. Para abordar la falta de aleatorización entre los grupos de estudio y minimizar el sesgo de confusión, se empleó el método de emparejamiento de puntuación de propensión del vecino más cercano 1:1 (ancho de calibrador 0,015 de la desviación estándar [DE] de la puntuación de propensión logit (15) para estimar el efecto del tratamiento en el perfil de riesgo de CAD. Las puntuaciones de propensión se estimaron utilizando regresión logística basada en edad, sexo, duración de la diabetes y presencia de retinopatía. El emparejamiento se realizó sin reemplazo, lo que resultó en la exclusión de 20 pacientes tratados para CAD. La muestra emparejada final comprendió 97 individuos en el grupo de CAD, emparejados 1:1 con sujetos del grupo control (n = 97) dentro de una ventana de 6 meses de la fecha del evento para limitar el sesgo de la innovación terapéutica o disponibilidad de distintos tipos de insulina en el mercado. Las diferencias bivariadas entre estos grupos se calcularon mediante pruebas t o pruebas U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, dependiendo de su distribución, y pruebas de Chi-cuadrado para variables categóricas.

Para investigar más a fondo la asociación entre el riesgo de CAD y los distintos tipos de tratamiento con insulina basal, se realizó un modelo de regresión logística, ajustado para las variables de confusión (variables asociadas con CAD en el análisis univariante). Por último se realizó un análisis estratificado del riesgo de CAD en función del tipo de insulina o la modalidad de tratamiento en función las cifras de HbA1c (<7,5%, 7,5-8,5%, >8,5%).

El análisis estadístico se realizó con STATA 17.0 Basic Edition (Lakeway Drive, TX, EE. UU.). La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra inicial consistió en 166 pacientes con diabetes tipo 1 que experimentaron eventos de CAD. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión y eliminar los reingresos, la muestra se redujo a 117 individuos. Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, se excluyeron 20 casos, lo que resultó en una muestra final de 97 casos de CAD y 97 controles, lo que resultó en un total de 194 pacientes con diabetes tipo 1. En la figura 1 se presenta un diagrama de flujo que ilustra este proceso.

La edad media de la muestra fue de $47,4 \pm 17,7$ años, siendo 109 (55,6%) mujeres. La duración media de la diabetes fue de $21,9 \pm 12,6$ años. La HbA1c media fue de $8,8 \pm 2,3\%$, con un promedio del 7,6% en el grupo control en comparación con el 9,9% en el grupo DKA ($p < 0,001$). El tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT2i) fue más prevalente entre los pacientes con DKA (10,3% frente al 2,1% en los controles, $p = 0,017$). Los pacientes con DKA tenían dosis diarias de insulina más altas y un IMC ligeramente inferior ($23,4 \pm 4,5$ frente a $25,0 \pm 4,3$ kg/m², $p = 0,011$). No se observaron diferencias significativas en el índice de privación ni en el hábito de fumar entre los casos y los controles. En relación con la modalidad de tratamiento y el tipo de insulina basal de cada grupo, se observó una distribución diferente del tipo de tratamiento con insulina basal entre los sujetos con y sin antecedentes de cetoacidosis diabética (CAD). Entre los participantes sin CAD ($n = 97$), la mayoría utilizaba insulina glargina (48,5%) o insulina degludec (36,1%), mientras que el uso de mezclas, NPH o detemir fue menos frecuente (12,4%). El empleo de bomba de insulina y la ausencia de tratamiento basal fueron poco comunes en este grupo (2,1% y 1,0%, respectivamente). En contraste, entre los sujetos con antecedentes de CAD ($n = 97$), el uso de insulina glargina fue similar (50,5%), pero la proporción de pacientes tratados con insulina degludec fue marcadamente inferior (15,5%). En este grupo se observó un mayor uso de premezclas/NPH/detemir (15,5%) y

una proporción considerablemente mayor de pacientes en tratamiento con bomba de insulina (9,3%) o sin insulina basal prescrita (9,3%). Las características basales restantes de la muestra se presentan en la Tabla 1.

Se compararon los niveles de HbA1c al ingreso según el tipo de tratamiento basal con insulina mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La mediana de HbA1c fue más alta en los pacientes que no recibían insulina basal (mediana: 10,6%; rango intercuartílico [RIC]: 8,2–13,0), en comparación con quienes utilizaban otros tipos de insulina. En los pacientes tratados con insulina glargina, la mediana de HbA1c fue de 8,3% (RIC: 7,0–10,4), similar a los que utilizaban insulina degludec (7,85%; RIC: 6,95–9,1), premezclas/NPH/detemir (7,9%; RIC: 6,9–10,4), o bomba de insulina (8,0%; RIC: 7,1–8,4) (Figura 2).

La comparación global mediante el test de Kruskal-Wallis mostró una diferencia marginalmente significativa entre los grupos ($\chi^2 = 9,42$; $p = 0,051$), lo que sugiere una posible variación en el control glucémico basal en función del tipo de tratamiento insulínico, con valores más elevados entre aquellos sin insulina basal.

Riesgo de CAD en función del tipo de insulina

Se evaluó la asociación entre el tipo de tratamiento basal con insulina y la presencia de CAD en un modelo de regresión logística. Tomando como referencia a los pacientes tratados con insulina glargina, se observó que el uso de insulina degludec se asoció con una menor probabilidad de presentar CAD (OR 0.41; IC 95%: 0.20–0.85; $p = 0,016$). En contraste, el uso de premezclas, insulina NPH o detemir no mostró una asociación significativa con la presencia de CAD (OR 1.20; IC 95%: 0.51–2.83; $p = 0,679$).

Por otro lado, el tratamiento con bomba de insulina mostró una tendencia hacia una mayor probabilidad de CAD (OR 4.32; IC 95%: 0.89–21.03; $p = 0,070$), aunque esta asociación no alcanzó significación estadística. Finalmente, los pacientes que no recibían insulina basal presentaron un riesgo significativamente mayor de CAD en comparación con aquellos tratados con insulina glargina (OR 8.63; IC 95%: 1.05–70.81; $p = 0,045$). (Figura 3).

En el modelo multivariable ajustado para evaluar la asociación entre diversos factores clínicos y la CAD, se incluyeron el tipo de tratamiento basal con insulina, el uso de inhibidores de SGLT-2, las categorías de IMC y los niveles de HbA1c al ingreso. El modelo explicó un 34,3% de la variabilidad (Pseudo $R^2 = 0,343$) y fue estadísticamente significativo en su conjunto ($p < 0,001$).

En el análisis no ajustado, el tratamiento con insulina degludec se había asociado con una reducción significativa del riesgo de CAD. Sin embargo, tras ajustar por el resto de covariables,

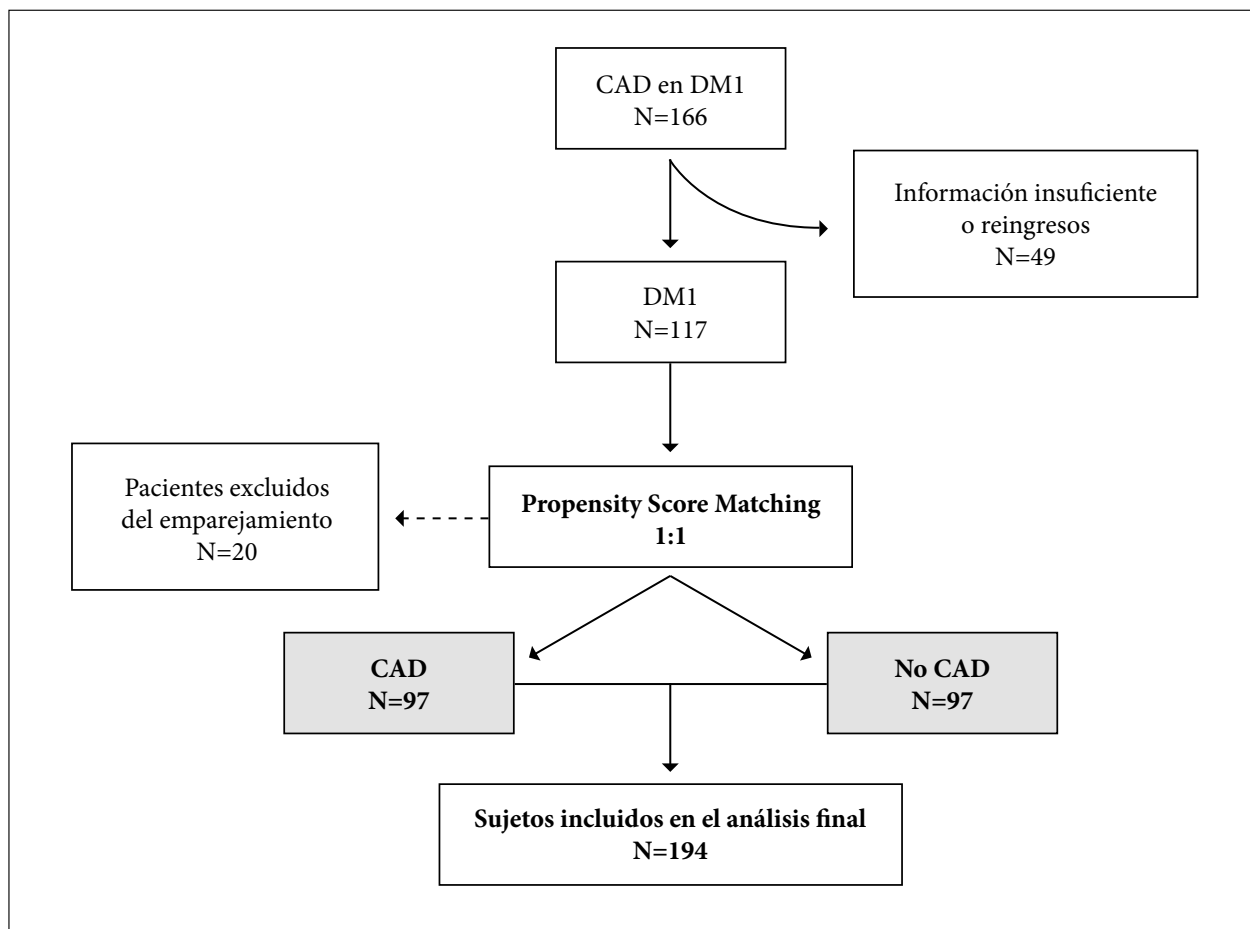


Figura 1. Diagrama de flujo

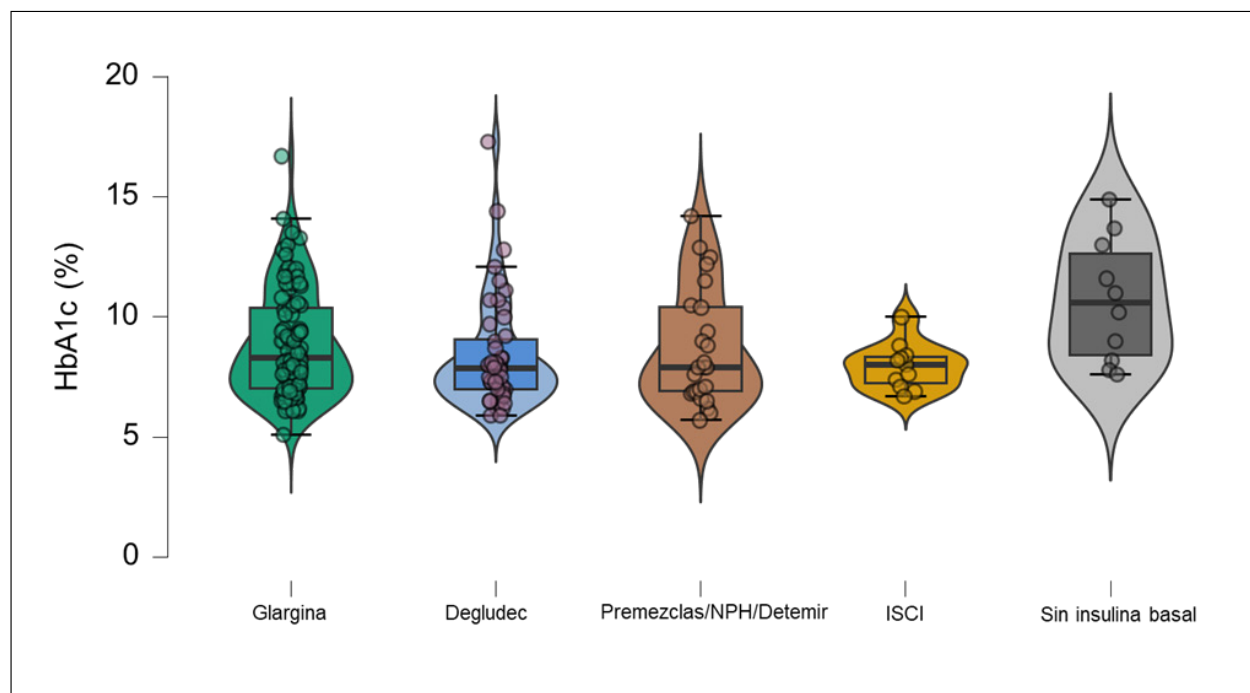


Figura 2. Cifras de hemoglobina glicada al ingreso en función del tipo de tratamiento habitual. ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina. Se observó una tendencia a unas cifras mayores de HbA1c en los sujetos que controlaban su diabetes solo con insulina rápida respecto los sujetos con estrategias bolo-basal, premezclas o bomba de insulina.

Tabla 1. Características de la muestra

Variable	Observación n=194	Sin CAD n=97	CAD=97	Valor p
Edad (años)	47,4 ± 17,7	47,3 ± 17,4	47,4 ± 18,2	0,978
Sexo (mujer)	109 (55,6%)	56 (57,7%)	52 (53,6%)	0,563
Duración de la diabetes (años)	21,9 ± 12,6	21,8 ± 11,6	22,2 ± 13,8	0,797
HbA1c (mmol/mol/)	8,8 ± 2,3	7,6 ± 1,5	9,9 ± 2,3	< 0,001
Cardiopatía isquémica (%)	9 (4,6%)	2 (2,1%)	6 (6,3%)	0,140
IMC (Kg/m ²)	24,2 ± 4,4	25,0 ± 4,3	23,4 ± 4,5	0,011
Retinopatía diabética (%)	35 (17,9%)	17 (17,5%)	18 (18,6%)	0,852
Tabaquismo (%)	35 (17,9%)	20 (20,6%)	29 (29,9%)	0,137
Dosis de insulina (UI/kg/día)	0,66 ± 0,28	0,58 ± 0,23	0,77 ± 0,30	< 0,001
Inhibidores de SGLT-2	12 (6,1%)	2 (2,06%)	10 (10,3%)	0,017

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IMC: Índice de masa corporal. SGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

esta asociación perdió significación estadística (OR 0,47; IC 95%: 0,18–1,20; $p = 0,114$). Por el contrario, el uso de bomba de insulina se asoció con un riesgo significativamente mayor de CAD en comparación con insulina glargina (OR 9,15; IC 95%: 1,71–48,97; $p = 0,010$), mientras que el uso de inhibidores de SGLT-2 mostró una fuerte asociación independiente con la presencia de CAD (OR 14,44; IC 95%: 2,07–100,52; $p = 0,007$). Por último, los pacientes con mayor índice de masa corporal presentaron un riesgo significativamente menor de CAD en comparación con los de peso normal, observándose una asociación inversa en los grupos con sobrepeso (OR 0,17; $p = 0,042$) y obesidad (OR 0,06; $p = 0,009$). Los niveles de HbA1c al ingreso se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de CAD (OR 2,01 por cada punto de HbA1c; IC 95%: 1,58–2,57; $p < 0,001$) de forma independiente al resto de covariables.

Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado del riesgo de CAD según el tipo de insulina basal

empleada, utilizando tres categorías de tratamiento: insulina glargina (referencia), insulina degludec y otros regímenes (que incluyen NPH, mezclas, bomba de insulina o ausencia de basal), y estratificando por el grado de control glucémico (HbA1c <7,5%, 7,5–8,5% y >8,5%). Se aplicó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel para evaluar la existencia de una tendencia dosis-respuesta en el riesgo de CAD a lo largo de las categorías ordenadas de tratamiento basal. El análisis global mostró una tendencia marginalmente significativa ($\text{Chi}^2 = 3,46$; $p = 0,063$), aunque con evidencia de desviación de la linealidad ($p = 0,0003$), lo que sugiere que la relación entre el tipo de insulina basal y el riesgo de CAD no es estrictamente lineal. Por estratos de HbA1c, la tendencia fue más pronunciada en el grupo con HbA1c entre 7,5% y 8,5% ($\text{Chi}^2 = 1,94$; $p = 0,16$), con una odds ratio para insulina degludec frente a glargina de 0,20 (IC 95%: 0,04–1,11), mientras que en los otros estratos la asociación fue más débil y no significativa (Tabla 2).

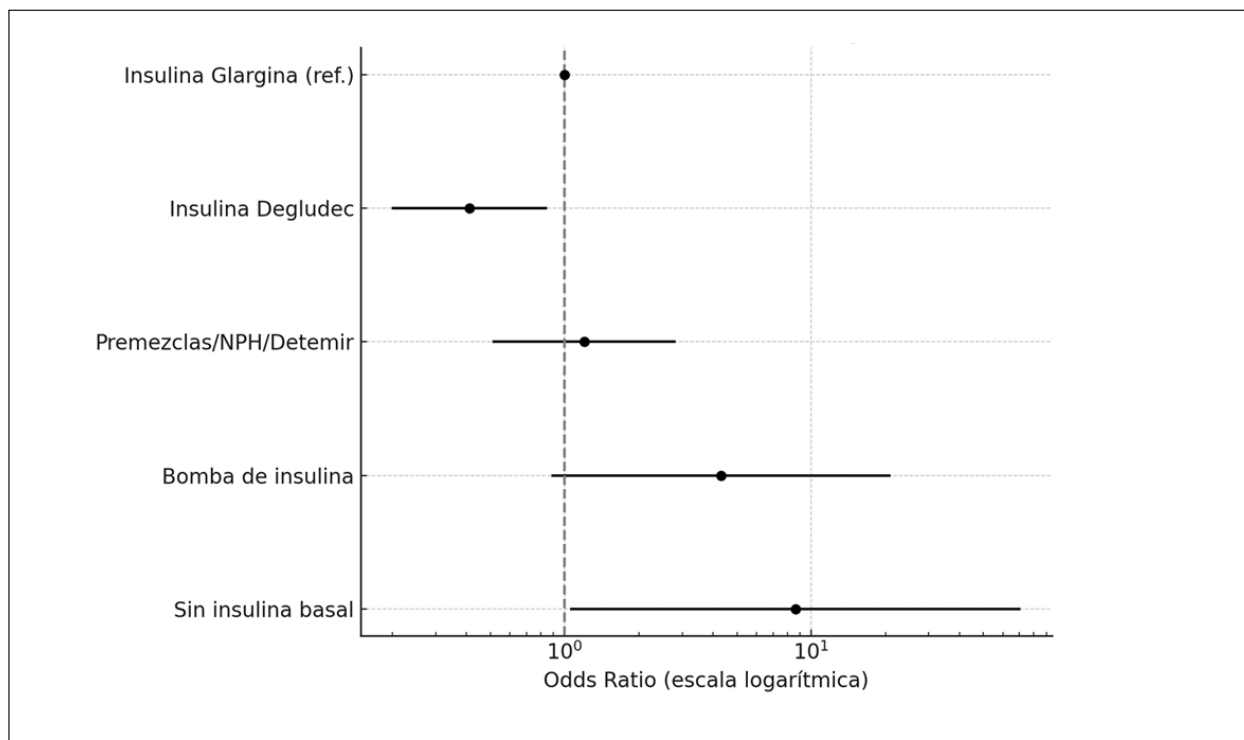


Figura 3. Asociación del riesgo de cetoacidosis diabética según el tipo de tratamiento habitual

Tabla 2. Análisis estratificado con tres tipos de insulina

Estrato HbA1c	OR degludec (IC 95%)	OR otros tipos (IC 95%)	p tendencia lineal
<7.5%	1.10 (0.22–5.57)	3.47 (0.76–15.87)	0.12
7.5–8.5%	0.20 (0.04–1.11)	4.00 (0.86–18.64)	0.16
>8.5%	0.48 (0.14–1.63)	1.71 (0.42–7.02)	0.66

OR: odds ratio. IC interval de confianza. Otros tipos de insulina incluyen Premezclas, detemir, NPH, bomba de insulina y múltiples dosis de insulina sin insulina basal

Como análisis de sensibilidad, se repitió el análisis excluyendo a los pacientes tratados con otras modalidades de insulina no comparables directamente (es decir, se restringió la comparación a glargina vs degludec). En este subanálisis, se observó una tendencia similar, con una reducción del riesgo de CAD asociada al uso de degludec en el estrato de HbA1c 7,5–8,5% (OR 0,20; IC 95%: 0,04–1,11; p de tendencia = 0,057), lo que refuerza la hipótesis de un posible efecto diferencial vinculado al perfil farmacocinético de esta insulina en situaciones de control glucémico subóptimo (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio observacional de casos y controles fue establecer la influencia del tipo de tratamiento habitual en el riesgo de CAD en sujetos con DM1. Nuestros resultados mostraron que el uso de insulina degludec se asoció con una menor probabilidad de CAD en comparación con insulina glargina. Sin embargo, esta asociación se atenúa ostensiblemente tras ajustar por factores de confusión clínicos relevantes, como el control glucémico, el IMC y el uso concomitante de inhibidores

Tabla 3. Análisis estratificado excluyendo otros tipos de insulina (glargina vs degludec)

Estrato HbA1c	OR degludec (IC 95%)	p tendencia lineal
<7.5%	1.10 (0.22–5.57)	0.91
7.5–8.5%	0.20 (0.04–1.11)	0.057
>8.5%	0.48 (0.14–1.63)	0.24

OR: odds ratio. IC interval de confianza. Otros tipos de insulina incluyen Premezclas, detemir, NPH, bomba de insulina y múltiples dosis de insulina sin insulina basal

del SGLT-2. Este estudio aporta evidencia novedosa en un área poco explorada hasta ahora: la posible asociación entre el tipo de insulina basal utilizada en la práctica clínica habitual en adultos y el riesgo de desarrollar CAD, comparando distintos principios activos y modalidades de tratamiento.

La posible asociación protectora observada entre el uso de insulina degludec y un menor riesgo de CAD puede explicarse por sus propiedades farmacocinéticas. A diferencia de otras insulinas basales, la insulina degludec presenta una duración de acción superior a las 42 horas, con una vida media efectiva cercana a las 25 horas, lo que le otorga una cobertura basal más prolongada y estable en comparación con otras insulinas de uso común como glargina, detemir o NPH(6). Además, degludec muestra una variabilidad intraindividual significativamente menor, con coeficientes de variación inferiores al 25%, en comparación con glargina o detemir (7), lo que reduce el riesgo de fluctuaciones insulínicas que podrían comprometer el equilibrio metabólico en situaciones de estrés o enfermedad. Esta farmacocinética más predecible y sostenida confiere a la insulina degludec un perfil especialmente robusto frente a omisiones puntuales de dosis o retrasos en la administración, situaciones que se asocian estrechamente con el desarrollo de CAD (11). En escenarios clínicos como infecciones, vómitos, trastornos de la conducta alimentaria o errores de dosificación —todos ellos reconocidos desencadenantes de CAD—, la prolongada duración de acción de degludec puede ofrecer una cobertura metabólica adicional frente al déficit agudo de insulina, en comparación con insulinas de acción más corta o con mayor variabilidad farmacocinética.

No obstante, en nuestro estudio, la asociación entre degludec y un menor riesgo de CAD se atenuó y perdió significación estadística tras el ajuste multivariable, siendo la HbA1c el principal factor de confusión. Este hallazgo

es coherente con el hecho de que el control glucémico crónico, más que el tipo específico de insulina basal, constituye el determinante más potente del riesgo de CAD(16). De hecho, los resultados de un subanálisis de un estudio prospectivo que incluyó a 10.682 niños y adolescentes con DM1 mostraron que el tipo de insulina basal utilizada (incluidas las de acción prolongada, si bien no degludec) no se asociaba con un menor riesgo de CAD, sugiriendo que factores como la adherencia al tratamiento y el control glucémico mantenido podrían ser determinantes más relevantes (17).

Por otro lado, el uso de bomba de insulina mostró una fuerte asociación con un mayor riesgo de CAD en el análisis multivariado. Aunque a primera vista esto podría parecer paradójico por la solidez del beneficio que aportan al control glucémico (18,19), este hallazgo es coherente con la literatura existente en el pasado, que ha documentado ampliamente la vulnerabilidad de los sistemas de infusión continua de insulina a interrupciones técnicas, desconexiones accidentales o fallos en el catéter, especialmente en el contexto de bombas de asa abierta (20). A diferencia de los esquemas de insulina basal-bolus con múltiples inyecciones, donde una parte significativa de la insulina basal se administra en forma de insulina de acción prolongada, los sistemas CSII utilizan exclusivamente insulina rápida o ultrarrápida. Esto implica que cualquier interrupción en el suministro —incluso durante pocas horas— puede precipitar un estado de deficiencia absoluta de insulina, generando rápidamente una cascada de lipólisis, cetogénesis y acidosis metabólica. Por este motivo, históricamente, las guías clínicas han insistido en la educación del paciente sobre la monitorización frecuente de cetonas en sangre o en orina, especialmente en situaciones de hiperglucemia inexplicada, enfermedad o síntomas de alerta (21). No obstante, actualmente, dada la mejoría general del control glucémico y los nuevos sistemas de infusión han reducido el riesgo de CAD a contextos de fallos técnicos o atención

insuficiente, pero actualmente no se observa un riesgo superior en los entornos clínicos actuales con soporte adecuado (22). Igual que en el caso de las bombas de insulina, el uso de inhibidores del SGLT-2 se asoció con un riesgo aumentado de CAD, en línea con advertencias regulatorias y estudios previos que describen casos de CAD euglicémica en este contexto terapéutico (23,24), lo cual ha llevado que la propia empresa proveedora del fármaco no recomiende su uso en DM1 (25).

Este estudio presenta varias limitaciones. Su diseño retrospectivo impide establecer relaciones causales, y aunque se utilizó emparejamiento por puntuación de propensión, no puede descartarse la presencia de confusión residual. Además, el número reducido de pacientes que no utilizaban insulina basal o que usaban bomba limita la precisión de las estimaciones. Asimismo, no se diferenciaron las presentaciones de insulina glargina (U100 frente a U300) ni las distintas modalidades de terapia con bomba (como sistemas de asa abierta o cerrada), lo cual podría haber introducido una mayor heterogeneidad y reducir aún más la precisión de los resultados. Tampoco se pudieron evaluar variables como la adherencia al tratamiento, infecciones o errores en la administración, que podrían mediar el riesgo de CAD (26, 27). Finalmente, dado que los datos provienen de un único centro, su generalización a otras poblaciones debe realizarse con cautela.

En conclusión, este estudio sugiere que el tipo de tratamiento basal con insulina puede influir en el riesgo de CAD en personas con DM1. No obstante el impacto global del tratamiento basal no es independiente del control glucémico lo que destaca la necesidad de estudios prospectivos que exploren el posible efecto protector vinculado a su perfil farmacocinético.

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. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107797. doi:10.1016/j.diabres.2019.107797
2. Stougaard EB, Amadid H, Søndergaard E, et al. Time Trends in the Incidence of Diabetic Ketoacidosis Leading to Hospital Admission Among Adults With Type 1 Diabetes: A Nationwide Danish Register Study. *Diabetes Care.* 2023; 46(11):1897–1902. https://doi.org/10.2337/dc23-0475
3. Li L, Andrews EB, Li X, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis and its trends in patients with type 1 diabetes mellitus identified using a U.S. claims database, 2007–2019. *J Diabetes Complications.* 2021; 35(7):107932. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107932
4. Kamrath C, Eckert AJ, Lignitz S, et al. Wave in Pediatric Type 1 Diabetes Incidence After the Emergence of COVID-19: Peak and Trough Patterns in German Youth—A Population-Based Study From the Prospective Multicenter DPV Registry. *Diabetes Care.* 2025; 48(4):e47–e48. https://doi.org/10.2337/dc24-2026
5. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(8):1193–1201. doi:10.1517/17425255.2015.1058779
6. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):944–950. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x
7. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):701–712. doi:10.1111/dom.12087
8. Alsofiani W, Alessa B, Alsabaan F, Althemery A, Ghith A, Alfaifi A. Effects of ultra-long-acting insulin compared to long-acting insulin on diabetic ketoacidosis incidence in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:733–739. doi:10.2147/DMSO.S351155
9. Schmitt J, Scott ML. Insulin degludec in adolescents with type 1 diabetes: Is newer better? A retrospective self-control case series in adolescents with a history of diabetic ketoacidosis. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):179–185. doi:10.1159/000504707
10. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147–1154. doi:10.2337/dc18-2316
11. Karges B, Kapellen T, Neu A, et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: A prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1031–1033. doi:10.2337/dc09-2249
12. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(1):77–84. doi:10.1007/s12020-016-1039-x
13. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA.* 2017;318(14):1358–1366. doi:10.1001/jama.2017.13994

14. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835–856. doi:10.1111/pedi.13406
15. Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64–74. doi:10.1111/pedi.12732
16. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA (2013) Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 56(11):2392–2400. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3007-9>
17. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):e003666. doi:10.1136/bmj-drc-2023-003666
18. Umapathysivam MM, Morgan B, Inglis JM, et al. SGLT2 inhibitor-associated ketoacidosis vs type 1 diabetes-associated ketoacidosis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e242744. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2744
19. Mahase E. Type 1 diabetes drug was withdrawn because of a "commercial conflict of interest," charity argues. *BMJ*. 2022;376:o373. doi:10.1136/bmj.o373
20. Takahashi K, Uenishi N, Sanui M, et al. Clinical profile of patients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome in Japan: A multicenter retrospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2024;61(1):117–126. doi:10.1007/s00592-023-02181-1
21. Eledrisi MS, Alkabbani H, Aboawon M, et al. Clinical characteristics and outcomes of care in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;192:110041. doi:10.1016/j.diabres.2022.11004
22. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA (2013) Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 56(11):2392–2400. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3007-9>
23. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):e003666. doi:10.1136/bmj-drc-2023-003666
24. Umapathysivam MM, Morgan B, Inglis JM, et al. SGLT2 inhibitor-associated ketoacidosis vs type 1 diabetes-associated ketoacidosis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e242744. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2744
25. Mahase E. Type 1 diabetes drug was withdrawn because of a "commercial conflict of interest," charity argues. *BMJ*. 2022;376:o373. doi:10.1136/bmj.o373
26. Takahashi K, Uenishi N, Sanui M, et al. Clinical profile of patients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome in Japan: A multicenter retrospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2024;61(1):117–126. doi:10.1007/s00592-023-02181-1
27. Eledrisi MS, Alkabbani H, Aboawon M, et al. Clinical characteristics and outcomes of care in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;192:110041. doi:10.1016/j.diabres.2022.11004

Si desea citar nuestro artículo:

Marazuela M, Navas-Moreno V, Sager-La Ganga C, Tapia-Sanchiz MS, Lopez-Ruano M, Martinez-Otero C, Carrillo-López E, Raposo-López JJ, Amar S, González Castañar S, Arranz-Martin JA, Sebastian-Valles F. Tipo de insulina basal y riesgo de cetoacidosis diabética en personas con diabetes tipo 1: un estudio de casos y controles. *An RANM*. 2025;142(02): 163–171. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.org01

IMPACTO DE LA GONOCOCIA EN LA SALUD PÚBLICA: ANÁLISIS DE LAS HOSPITALIZACIONES EN ESPAÑA DESDE 2016 HASTA 2022

PUBLIC HEALTH IMPACT OF GONOCOCCIA: ANALYSIS OF HOSPITALIZATIONS IN SPAIN FROM 2016 TO 2022

Ana de Juan Hernández¹; Ruth Gil Prieto¹; Valentín Hernández Barrera¹; Ángel Gil de Miguel¹

1. Departamento de especialidades médicas y salud pública, URJC.

Palabras clave:

Gonococia;
Hospitalizaciones;
Epidemiología;
Salud pública.

Keywords:

Gonococia;
Hospitalization;
Epidemiology;
Public health.

Resumen

Introducción y objetivos. La gonococia es una infección de transmisión sexual frecuente a nivel mundial. A pesar de que su incidencia es alta, las hospitalizaciones representan un pequeño porcentaje. El objetivo de este estudio es analizar la carga hospitalaria de gonorrea en España desde 2016 hasta 2022, para poder comprender su impacto en el sistema sanitario y así identificar tendencias epidemiológicas y factores relacionados con las hospitalizaciones.

Material y métodos. Es un estudio epidemiológico descriptivo. Utiliza datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Se incluyeron todas las hospitalizaciones por gonococia (CIE-10: A54) o relacionadas entre 2016 y 2022. Se calcularon el número de ingresos hospitalarios y las tasas de hospitalización por 100.000 habitantes según el año, edad, sexo y Comunidad Autónoma; la duración media de la estancia hospitalaria y la tasa de letalidad, considerando para todas las variables un p-valor <0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados. Se registraron 1.915 hospitalizaciones por gonococia en España, con una tendencia creciente desde 2016 hasta 2022. El 63,08% de las hospitalizaciones fueron mujeres y el 36,91% hombres. La edad media fue de 36,16 años y la estancia hospitalaria media de 7,8 días. La tasa de hospitalización más alta se observó en el grupo de 20-24 años (1,68 por 100.000 habitantes). Se registraron 22 fallecimientos, con una tasa de letalidad del 1,15%, mayor en hombres (1,98%) que en mujeres (0,66%).

Conclusiones. El aumento anual de las hospitalizaciones por gonococia refleja la carga sanitaria de la enfermedad. A pesar de ser una enfermedad leve con buen manejo ambulatorio, la falta de diagnóstico temprano puede producir complicaciones graves que causan ingresos hospitalarios, especialmente en mujeres y jóvenes. Es necesario reforzar las estrategias de prevención, mejorar la vigilancia epidemiológica y desarrollar nuevas terapias contra las resistencias antimicrobianas de *Neisseria Gonorrhoeae*.

Abstract

Introduction and objectives. Gonococia is a common sexually transmitted infection worldwide. Although its incidence is high, hospitalizations represent a small percentage. The aim of this study is to analyze the hospital burden of gonorrhea in Spain from 2016 to 2022, in order to understand its impact on the healthcare system and thus identify epidemiological trends and factors related to hospitalizations.

Material and methods. This is a descriptive epidemiological study. It uses data from the Minimum Basic Data Set (MBDS) of the National Epidemiological Surveillance System. All hospitalizations for gonococia (ICD-10: A54) or related between 2016 and 2022 were included. The number of hospital admissions and hospitalization rates per 100,000 inhabitants according to year, age, sex and Autonomous Community; mean length of hospital stay and case fatality rate were calculated, considering for all variables a p-value <0.05 as statistically significant.

Results. There were 1,915 hospitalizations for gonococia in Spain, with an increasing trend from 2016 to 2022. Of the hospitalizations, 63.08% were women and 36.91% were men. The mean age was 36.16 years and the mean hospital stay was 7.8 days. The highest hospitalization rate was observed in the 20-24 years age group (1.68 per 100,000 population). There were 22 deaths, with a case-fatality rate of 1.15%, higher in men (1.98%) than in women (0.66%).

Conclusions. The annual increase in hospitalizations for gonococia reflects the health burden of the disease. Despite being a mild disease with good outpatient management, lack of early diagnosis can lead to serious complications that cause hospital admissions, especially in women and young people. It is necessary to strengthen prevention strategies, improve epidemiological surveillance and develop new therapies against antimicrobial resistance of *Neisseria Gonorrhoeae*.

Autor para la correspondencia

Ángel Gil de Miguel
Universidad Rey Juan Carlos
Avda. Atenas, s/n · 28922
Tlf.: +34 669 764 023 | E-Mail: angel.gil@urjc.es

INTRODUCCIÓN

La gonococia es una infección de transmisión sexual (ITS) causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* (1). Es un patógeno que afecta exclusivamente al ser humano y en él invade diferentes tipos de mucosas como la uretra del hombre y el cuello uterino de la mujer, aunque también se puede encontrar en el recto, faringe, conjuntiva, vulva y vagina (1,2).

Se transmite principalmente a través del contacto directo entre las mucosas, destacando las relaciones sexuales no protegidas, y de forma menos frecuente por vía perinatal, es decir, a través del conducto del parto en los recién nacidos (1). Los principales factores de riesgo para contagiarse de esta infección incluyen tener múltiples parejas sexuales, no utilizar métodos de protección y haber tenido una infección previa (3). Además, un factor de riesgo significativo que favorece la transmisión e incidencia de gonorrea es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2,3).

La infección por gonococo suele ser localizada dando lugar a una secreción purulenta que caracteriza a la uretritis gonocócica (1). Los síntomas aparecen dos semanas después del contacto sexual con la persona infectada. En general, la gonococia es una enfermedad más sintomática en hombres que en mujeres, se estima que un 95% de los hombres desarrollan uretritis aguda, mientras que el 60% de las mujeres son asintomáticas, por lo general no requiere hospitalización y se resuelve en el ámbito de la atención primaria, pero en un 5% de los casos requieren hospitalización debido a las complicaciones que pueden presentarse. Entre las complicaciones más frecuentes de la infección gonocócica se encuentran prostatitis, abscesos prostáticos y epididimitis en el hombre, que pueden producir infertilidad; y en el caso de la mujer se puede producir cervicitis o enfermedad inflamatoria pélvica con consecuencias graves como infertilidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Además, puede diseminarse al torrente sanguíneo causando bacteriemia (3).

Las ITS se consideran un problema relevante de salud pública, ya que su incidencia aumenta significativamente con los años. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) en 2001 se registraron 340 millones de casos a nivel mundial, siendo 62 millones gonorrea (3) y actualmente se registran aproximadamente 357 millones de casos de ITS curables en personas entre 15 y 49 años (4). En cuanto a la incidencia de gonococia en el período de estudio, según ECDC (*Centro Europeo para la Prevención y el control de las Enfermedades*) en Europa se registraron alrededor de 76.000 casos en 2016 (1,5) y alrededor de 71.000 casos en 2022 (6) sin contar con Reino Unido. En España, según los datos recogidos por el Instituto Carlos III, se observan cifras de 6.366 casos de gonorrea en 2016 con una tasa de 13,71 por

100.000 habitantes aumentando a 23.333 casos en 2022 con una tasa de 49 por 100.000 habitantes (7), posicionando a la gonorrea por delante de la sífilis y por detrás de la *Chlamydia* en el año 2023. (7,8).

A pesar del elevado número de casos de gonococia en la comunidad, las hospitalizaciones por esta enfermedad representan un pequeño porcentaje del total. Sin embargo, la tasa de hospitalización es un indicador útil para evaluar las manifestaciones clínicas más graves y con mayor morbilidad de la enfermedad, así como para medir la efectividad de los programas de prevención del VIH y otras ITS. Por tanto, el objetivo de este estudio es conocer la tasa de hospitalización por gonococia en España desde 2016 a 2022, asumiendo que estos datos reflejan solo aquellas formas graves y complicadas de la enfermedad que son las que requieren hospitalización, y que aunque sean pocos sin embargo representan un elevado coste económico, y de alguna forma un fallo en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio epidemiológico descriptivo observacional. Para el análisis epidemiológico, se empleó la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de datos hospitalarios, específicamente el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), que es elaborado cada año por el Ministerio de Sanidad. Esta base de datos recoge aproximadamente el 98% de las hospitalizaciones en los hospitales públicos de España (9-11).

El CMBD registra información sobre todas las hospitalizaciones, codificadas según la versión española de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM). A partir de esta lista de códigos clínicos, se clasifican las enfermedades y se justifica el diagnóstico del ingreso hospitalario, centrándose en este estudio en el código A54 (enfermedad gonocócica) y todos los relacionados con ellos, sobre todo las complicaciones más frecuentes que son las que requieren hospitalización. (9-11).

Se estima que el Sistema Nacional de Salud ofrece cobertura al 99,5% de la población española, lo que garantiza una alta representatividad de los datos analizados. Para la estimación de las tasas de hospitalización, se tomaron como referencia las cifras poblacionales obtenidas en el censo español para el período 2016-2022, proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (9-11).

Se recopilaron todas las hospitalizaciones registradas en el CMBD entre 2016 y 2022 que incluyeran un diagnóstico de infección gonocócica o cualquiera de sus complicaciones en 1ª posición diagnóstica de tal forma que fuera la causa del

ingreso. A partir de estos datos, se evaluó la carga hospitalaria de la gonorrea en España calculando: las tasas anuales de hospitalización por 100.000 habitantes, el número de ingresos anuales y su distribución según sexo y grupos de edad, dividiendo a los individuos en 8 grupos de diferente rango de edad; a) pacientes menores de 15 años, b) pacientes de 15 a 19 años, c) pacientes de 20 a 24 años, d) pacientes de 25 a 34 años, e) pacientes de 35 a 44 años, f) pacientes de 35 a 44 años, g) pacientes de 45 a 54 años y h) pacientes de 55 años o más. Además, se determinaron la duración media de la estancia hospitalaria, el diagnóstico al ingreso, el número de fallecimientos y la tasa de letalidad (%) definida como el número de muertes por gonococia en relación con el total de pacientes hospitalizados por esta causa. Estos análisis se realizaron tanto de forma global para todo el período de estudio, como desglosados según las variables de edad, sexo y Comunidad Autónoma.

En cuanto al análisis estadístico, para la comparación de medias se emplearon la prueba de t-Student y ANOVA en las variables que siguen una distribución normal, y las pruebas de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis en aquellas que no siguen una distribución normal. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson, mientras que el modelo de regresión de Poisson se utilizó para evaluar diferencias significativas en las tasas de hospitalización según el grupo de edad, sexo y

año de hospitalización. En todos los análisis se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95% y se consideró estadísticamente significativo un p-valor menor de 0,05. Los análisis estadísticos y el procesamiento de los datos se realizaron con el programa STATA en su versión 16.1 (12). El artículo fue presentado al CEI de la URJC y cuenta con su informe favorable.

RESULTADOS

Durante el período de estudio que abarca siete años (2016-2022), se registraron un total de 1.915 hospitalizaciones relacionadas con la gonococia en España. A pesar del pequeño número de ingresos durante el periodo de estudio queremos llamar la atención a la tendencia creciente en el número de ingresos desde 158 casos en 2016 hasta 501 casos en el 2022, con un p-valor <0.001. No obstante, en 2020 se evidenció un ligero descenso a 244 casos en comparación con los 287 en 2019. (Figura 1).

Del total de hospitalizaciones, el 63,08% correspondió a mujeres (1.208 casos) y el 36,91% a hombres (707 casos). La media de edad global fue de 36,16 años (DE: 18,53) siendo ligeramente superior en hombres con una media de edad de 40,74 años (DE: 19,97), en comparación con las mujeres, cuya media fue de 33,48 años (DE:

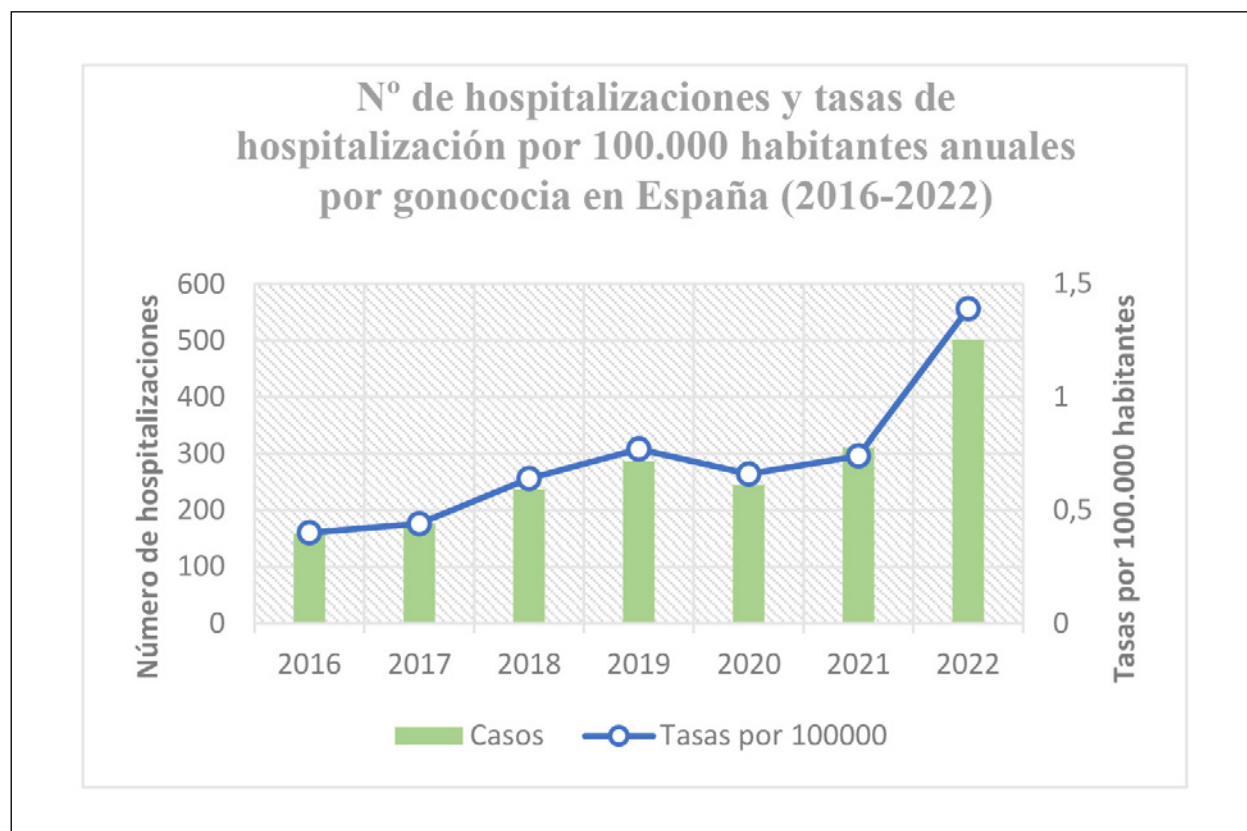


Figura 1. Tasas de hospitalización anuales por 100.000 habitantes y número de casos hospitalizados en España por gonococia según el año (2016-2022).

17,07). La estancia media hospitalaria fue de 7,8 días (DE: 10,41) siendo a su vez superior en los hombres con una media de 10,09 días (DE: 11,49) frente a la media de 6,45 días (D.E: 9,46) en las mujeres. (Tabla 1).

de letalidad: 1,98%; IC 95%: 1,14-3,21) que la de las mujeres con 8 muertes (tasa de letalidad: 0,66%; IC 95% 0,31-1,25) con un p-valor <0.001, lo que refleja una mayor tasa de letalidad por gonorrea en la población masculina. Esto se debe

Tabla 1. Hospitalizaciones y muertes relacionadas con la gonococia, estratificadas por género (2016-2022).

	Nº de hospitaliza- ciones	Nº de muertes	Tasas de hospitalización (por 100.000 habitantes) (IC: 95%)	Tasas de letalidad (%) (IC: 95%)	Edad media (años) (DE)	Estancia media hospitalaria (días) (DE)
Hombres	707	14	0,44 (0,41-0,47)	1,98 (1,14-3,21)	40,74 (19,97)	10,09 (11,49)
Mujeres	1208	8	0,72 (0,68-0,76)	0,66 (0,31-1,25)	33,48 (17,07)	6,45 (9,46)
Total	1915	22	0,58 (0,55-0,61)	1,15 (0,74-1,7)	36,16 (18,53)	7,8 (10,41)

El grupo de edad con mayor frecuencia de hospitalización fue el de 25-34 años con un total de 476 casos (24,86%). En las mujeres, se mantuvo este grupo de edad como el más prevalente con un recuento de 320 casos (26,49%), sin embargo, en los hombres el grupo más numeroso fue el de 55 años o más con un total de 170 casos (24,05%).

La tasa total de hospitalizaciones en España, como era de esperar, fue baja, de 0,58 (IC 95%: 0,55-0,61) por 100.000 habitantes siendo más elevada en las mujeres con una tasa de 0,72 (IC 95%: 0,68-0,76) por 100.000 habitantes que en los hombres (0,44; IC 95%: 0,41-0,47). A lo largo del estudio, las tasas han ido incrementando progresivamente (Figura 1). En términos de edad, la mayor tasa de hospitalización se observó en el grupo de 20 a 24 años (1,68; IC 95%: 1,48-1,88) por 100.000 habitantes, mientras que las tasas más bajas destacaron en los extremos de la vida: menores de 15 años con una tasa de 0,22 (IC 95%: 0,18-0,26) por 100.000 habitantes y en mayores de 55 años con una tasa de 0,27 (IC 95%: 0,24-0,3) por 100.000 habitantes. En los grupos más jóvenes, se aprecia una tendencia positiva que ha ido aumentando a lo largo del período de estudio, sufriendo una bajada evidente en el año 2020, coincidiendo con el fenómeno COVID en todos los grupos de edad menores de 55 años. A partir de esta edad, no se observa ese crecimiento tan destacado, sino que se mantienen estables las cifras de gonorrea anuales. (Figura 2).

Se registraron un total de 22 fallecimientos por gonococia, lo que representa una tasa de letalidad del 1,15% (IC 95%: 0,74-1,7), con una mayor mortalidad en los hombres con 14 muertes (tasa

a que las hospitalizaciones se producen en los casos de infección gonocócica grave con complicaciones y en pacientes con varias comorbilidades asociadas, lo que pone a los pacientes en una situación de alta vulnerabilidad. (Tabla 1).

En cuanto a la distribución por Comunidades Autónomas, la mayor tasa de hospitalización en el período de estudio se registró en Cataluña (0,92 por 100.000 habitantes), seguida de Baleares (0,80 por 100.000 habitantes), La Rioja (0,77 por 100.000 habitantes) y el País Vasco (0,72 por 100.000 habitantes). Por el contrario, las tasas más bajas se observaron en Melilla (0,17 por 100.000 habitantes), Extremadura (0,25 por 100.000 habitantes) y Castilla-La Mancha (0,26 por 100.000 habitantes) (Figura 3). En Ceuta no se ha encontrado ninguna hospitalización.

DISCUSIÓN

La gonococia es una enfermedad que cada vez tiene más impacto en los servicios sanitarios, por tanto se considera un problema importante de salud pública y aunque mayoritariamente su impacto se produce en atención primaria sin embargo queremos llamar la atención de que el retraso en el diagnóstico esta haciendo que aumenten las complicaciones de la enfermedad y esto se vea reflejado en un incremento en las hospitalizaciones([1]). Es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO), por lo que su incidencia se controla a través de la notificación de casos que se realiza semanalmente (1,2). A pesar de ello, este estudio se realiza para estudiar las

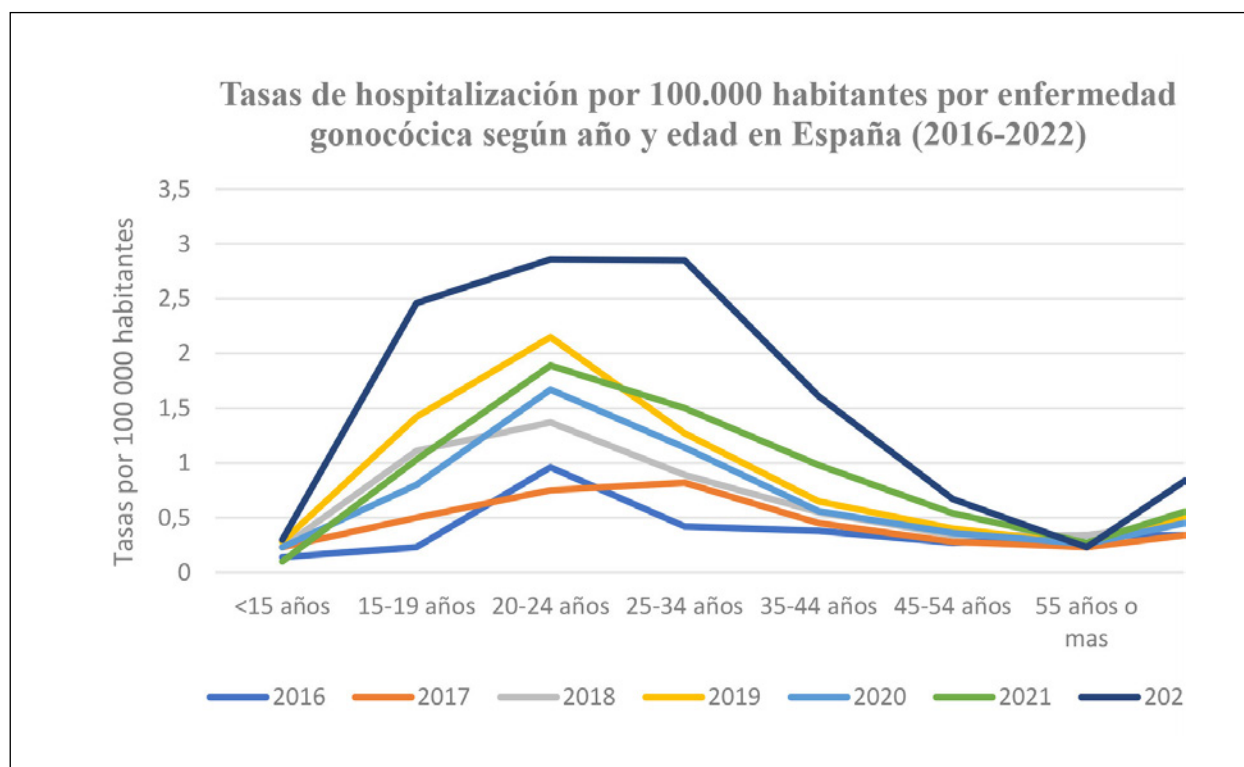


Figura 2. Tasas de hospitalización por 100.000 habitantes por gonococia estratificadas por año y grupos de edad (2016-2022).

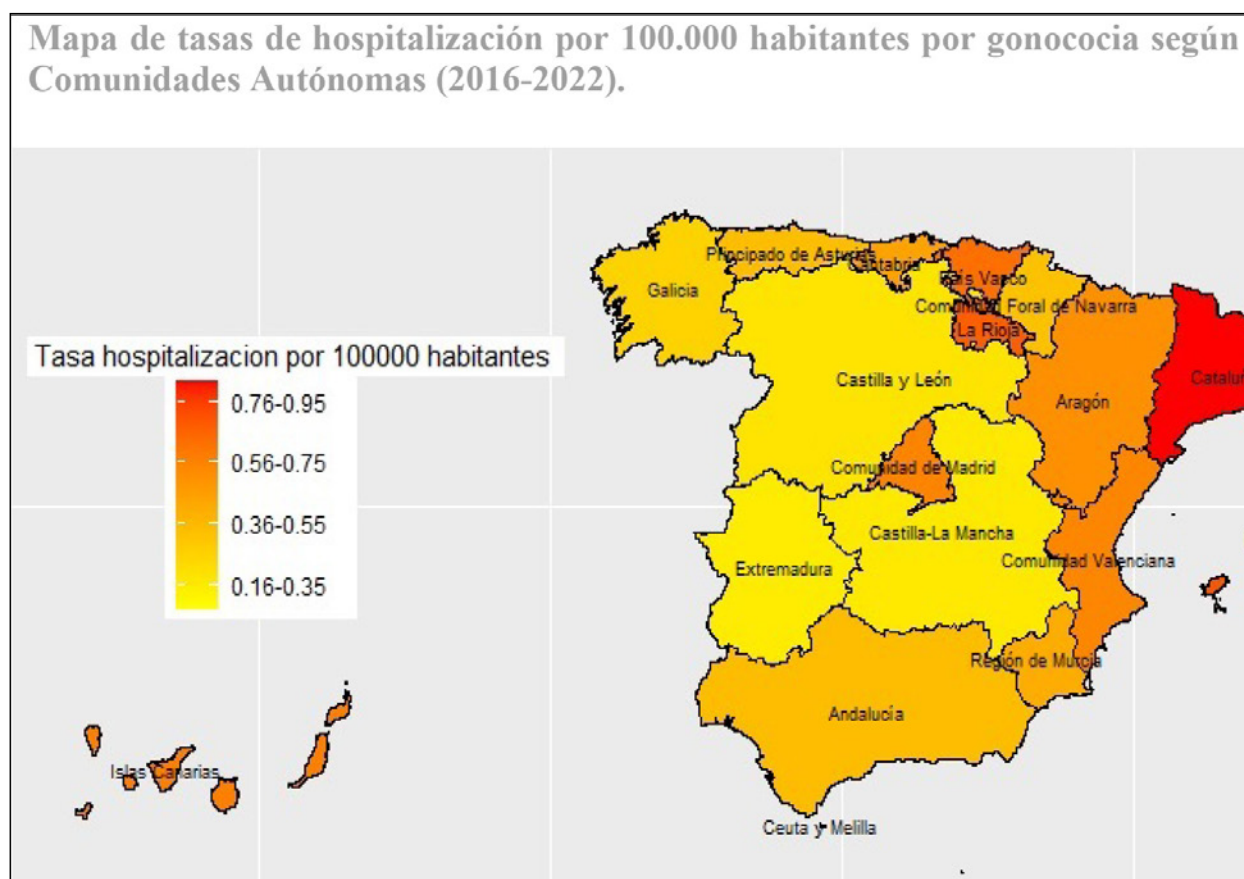


Figura 3. Tasa de hospitalización por gonococia en España según las Comunidades Autónomas (2016-2022).

manifestaciones más graves de la enfermedad, y por tanto el incremento de hospitalizaciones refuerza la importancia de considerar a la gonorrea como un problema sanitario significativo y la necesidad de prestar atención a las formas más severas de la misma, para poder mejorar la situación.

Aunque las hospitalizaciones aumentaron de forma constante cada año, en 2020 se observó un ligero descenso, probablemente asociado a la pandemia por SARS-CoV2 y a las medidas establecidas para su control. Diversos estudios (13,14,15) han demostrado una disminución de casos de ITS durante la pandemia, incluyendo la gonorrea, debido a las restricciones impuestas para limitar el contacto interpersonal, como la reducción de las actividades de ocio, sumado al miedo al contagio y a la alteración del funcionamiento de los servicios sanitarios. Esto provocó una menor asistencia presencial a la consulta y la reducción en la toma de muestras para el diagnóstico (13,14). Además de su impacto en la incidencia general, estas circunstancias también repercutieron en las hospitalizaciones, lo que resultó en una disminución de las mismas tal y como se observa en los resultados obtenidos. Sin embargo, a medida que finalizaba la pandemia volvieron a repuntar los casos, alcanzando en 2022 las cifras más elevadas dentro del período de estudio (13,14,15).

El estudio también analiza la distribución de la gonococia hospitalaria según el sexo, observándose diferencias significativas en el número de hospitalizaciones. Gran parte de los casos correspondieron a las mujeres, especialmente en aquellas en torno a 30 años. Este hecho puede explicarse porque la gonococia en las mujeres frecuentemente se presenta de forma asintomática (3,16), lo que lleva a una detección tardía, y aumenta la probabilidad de que la enfermedad se disemine (16). La diseminación hematógena se relaciona con la menstruación y en las mujeres gestantes se relaciona con el tercio final del embarazo (1), todo ello debido a un aumento fisiológico de la vascularización (16). Como consecuencia de la diseminación se pueden producir complicaciones como gonococemia, artritis gonocócica, endocarditis, enfermedad inflamatoria pélvica o perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) (16) entre otras, siendo todas ellas de alta gravedad lo que llevaría al ingreso hospitalario. En cambio, menos de la mitad de los casos ingresados correspondieron a los hombres, especialmente en mayores de 55 años.

En cuanto a la distribución por edades, los jóvenes destacan como el grupo más afectado, con un notable aumento de las tasas de hospitalización desde 2018 y 2019. Este fenómeno plantea un problema importante para su salud sexual y reproductiva, porque se ha estudiado que la gonorrea, junto con otras ITS, puede desencadenar problemas de fertilidad (17,18).

Un pequeño porcentaje de ingresos corresponden a neonatos y niños menores de 15 años. La transmisión de la gonococia en este caso se debe principalmente a la vía perinatal durante el

embarazo y al abuso sexual en la infancia (1,3). En el caso de los recién nacidos, la infección se suele manifestar como una conjuntivitis, que si no se trata puede derivar en complicaciones más graves como lesiones corneales y ceguera, conocido como *oftalmia neonatorum*. (1). Afortunadamente, en España esta complicación es muy poco frecuente gracias a la profilaxis oftálmica sistemática que se realiza en los neonatos, mediante la administración de nitrato de plata, tetraciclinas o eritromicina (1). Además de los neonatos, si se detecta una ITS en un niño antes de la pubertad, se debe sospechar un posible abuso sexual y debe ser reportado a las autoridades correspondientes (1).

Por tanto, los resultados del estudio analizados previamente evidencian la necesidad de reforzar las campañas de prevención y educación sanitaria para fomentar que los adolescentes puedan vivir una sexualidad sana y responsable. El Ministerio de Sanidad elaboró un Plan Estratégico para la Prevención y Control de la Infección por el VIH y las ITS en España (19), con el objetivo de que el VIH y las ITS no sean un problema de salud pública en 2030. Este plan se basa en implementar diferentes medidas como el uso del preservativo, una mayor disponibilidad de pruebas rápidas de ITS [1]. Además, su objetivo no es sólo disminuir la incidencia sino garantizar una atención integral médica y biopsicosocial para todo tipo de población, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes y eliminar cualquier estigma o discriminación social (1).

CONCLUSIONES

Este análisis epidemiológico evidencia el aumento progresivo de los ingresos hospitalarios por gonococia en España entre 2016 y 2022. A pesar de que la mayoría de los casos por gonococia son leves y pueden ser tratados de forma ambulatoria sin necesidad de hospitalización, la gravedad de algunas manifestaciones clínicas pone de manifiesto la importancia de realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar complicaciones. En el año 2020 con la pandemia del COVID-19 se produjo una reducción temporal de los ingresos, pero los casos volvieron a aumentar en los siguientes años, demostrando así que la enfermedad gonocócica continúa siendo un problema de salud pública en el presente. A pesar de ello, no es una enfermedad muy mortal tal y como demuestra este estudio.

La población más vulnerable de padecer esta enfermedad con necesidad de ingreso son las mujeres jóvenes, debido a que la enfermedad en ellas suele ser asintomática, lo que resalta de nuevo la necesidad de un diagnóstico precoz y estudio de contactos.

Es importante reforzar las campañas de prevención, no solo de gonococia sino también de otras

ITS, ya que se ha demostrado la co-existencia de varias de ellas en el mismo paciente, especialmente en adolescentes y jóvenes. Todo ello sumado a la mejora en la notificación de los casos y el acceso de todos los grupos poblacionales a los servicios de salud sexual contribuirá a controlar la incidencia y reducir las complicaciones de la enfermedad y por tanto a reducir la carga hospitalaria de esta enfermedad en un futuro.

AGRADECIMIENTOS

A la subdirección general de sistemas de información sanitaria del Ministerio de Sanidad por proporcionarnos la base de datos para la realización del estudio.

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. Barberá MJ, Serra-Pladevall J. Infección gonocócica: un problema aún sin resolver. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. 2019;37(7):458-466. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.008>
2. Cáceres K, Salvadó P. Situación epidemiológica de gonorrea (CIE 10: A54). *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(4):403-412
3. Ariza-Mejía MC, García-García L, González-Escalada A, Álvaro-Meca A, Gil-de-Miguel Á, Gil-Prieto R. Epidemiology of gonorrhoea-related hospitalisations in Spain between 1997 and 2006. *Sex Reprod Healthc* [Internet]. 2012;3(2):89-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.srhc.2011.12.001>
4. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las infecciones de transmisión sexual 2016-2021: hacia el fin de las ITS. Ginebra: OMS; 2016. WHO/RHR/16.09. Disponible en: <https://www.who.int>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.
7. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2022. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis, Dirección General de Salud Pública; 2024.
8. Instituto de Salud Carlos III. Se mantiene la tendencia creciente de las infecciones de transmisión sexual (ITS) en España en 2023. 21 de octubre de 2024. Disponible en: <https://www.isciii.es/w/se-mantiene-la-tendencia-creciente-de-las-infecciones-de-transmisi%C3%B3n-sexual-its-en-espa%C3%B1a-en-2023>
9. Ministerio de Sanidad. Nota Metodológica de la Norma Estatal. Madrid: Ministerio de Sanidad; diciembre de 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Nota_Metodologica_Norma_Estatal_Dic_2024.pdf
10. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD): Actividad y resultados de la hospitalización en el SNS. Año 2022. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/RAE-CMBD_Informe_Hospitalizacion_2022.pdf
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada. Boletín Oficial del Estado, núm. 35, de 10 de febrero de 2015, pp. 10789-10809. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/BOE_RD_69_2015_RAE-CMBD.pdf
12. STATA: StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.
13. Casanova-Esquembre A, Fuster Escrivá B, Lorca Spröhnle J, et al. Comportamiento de las principales infecciones de transmisión sexual bacterianas durante la pandemia por SARS-CoV-2. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114:T108-13.
14. Tarín-Vicente EJ, Sendagorta-Cudos E, Servera-Negre G, et al. Sexually transmitted infections during the first wave of the COVID-19 pandemic in Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;113. En prensa.
15. López Corbeto E, Lugo Colón R, Montoro Fernández M, Casabona Barbara J. Situación epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual pospandemia en Cataluña, España. *Med Clin (Barc)*. 2023;161(3):95-100.
16. Rams Aguilo L, Vilouta Romero M, Couso Cambeiro B, Álvarez Silveiras E. Gonococia diseminada y gestación. *Clin Invest Gin Obst*. 2010;37(1):32-34.
17. González Y, Hernández M, Pérez L, Rodríguez A, Sánchez P. Determinación de la incidencia de infecciones de transmisión sexual en adolescentes de La Habana. *Rev Cubana Med*. 2023; 25(5):e8097. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v25n5/1025-0255-amc-25-05-e8097.pdf>
18. Melo LD, Sodré CP, Spindola T, Martins ERC, Nepomuceno de Oliveira André NL, Vieira da

- Motta CV. Prevención de infecciones de transmisión sexual entre los jóvenes e importancia de la educación sanitaria. *Enfermería Global*. 2022;21(65):74-89. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v21n65/1695-6141-eg-21-65-74.pdf>
19. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Plan Estratégico para la Prevención y Control de la Infección por el VIH y otras ITS en España 2021-2030. Madrid, 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planNal-Sida/Plan_de_Prevencion_y_Control1.pdf

Si desea citar nuestro artículo:

de Juan Hernández A, Gil Prieto R, Hernández Barrera V, Gil de Miguel Á. Impacto de la gonococia en la salud pública: Análisis de las hospitalizaciones en España desde 2016 hasta 2022. An RANM. 2025;142(02): 172–179. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.org02

PRINCIPIOS, APLICACIONES Y PROYECCIONES DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE ECOGRÁFICOS

PRINCIPLES, APPLICATIONS AND PROJECTIONS OF ULTRASOUND CONTRAST

Rafael Picó¹; Alejandra Ibarra¹; Pablo Del Solar¹; Adela Batista¹; Luis Martí-Bonmati^{1,2}

1. Servicio de Radiología. Área Clínica de Imagen Médica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

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

Palabras clave:

Ecografía;
Contrastes;
Microburbujas;
Diagnóstico.

Keywords:

Ultrasound;
Contrast;
Microbubbles;
Diagnosis.

Resumen

Los contrastes ecográficos han evolucionado desde su descubrimiento en 1968, consolidándose como herramientas diagnósticas seguras y eficaces gracias a su carácter estrictamente intravascular y su capacidad para potenciar la señal ecográfica mediante microburbujas de gas estabilizadas. Esta revisión explora sus mecanismos de acción, fundamentos físicos, estructura química y principales aplicaciones. La oscilación no lineal de las microburbujas bajo ultrasonido y su fragilidad controlada permiten visualizar la microvascularización en tiempo real, favoreciendo su uso en el diagnóstico de diversas lesiones y en procedimientos intervencionistas guiados por imagen. También destaca su potencial en pediatría, donde su perfil de seguridad ha ampliado su uso a nuevas indicaciones como el reflujo vesicoureteral o el traumatismo abdominal cerrado. A pesar de ciertas limitaciones frente a otras técnicas en sensibilidad o resolución anatómica, la ecografía con contraste representa una alternativa no invasiva, libre de radiación, con un futuro prometedor tanto en el diagnóstico como en posibles usos terapéuticos.

Abstract

Ultrasound contrast agents have evolved since their discovery in 1968, becoming safe and effective diagnostic tools thanks to their strictly intravascular nature and their ability to enhance ultrasound signals through stabilized gas microbubbles. This review explores their mechanisms of action, physical principles, chemical structure, and main clinical applications. The nonlinear oscillation of microbubbles under ultrasound and their controlled fragility enables real-time visualization of microvascularization, supporting their use in the diagnosis of various lesions and in image-guided interventional procedures. Their potential in pediatrics is also noteworthy, as their safety profile has expanded their use to new indications such as vesicoureteral reflux and blunt abdominal trauma. Despite certain limitations in sensitivity or anatomical resolution compared to other imaging techniques, contrast-enhanced ultrasound represents a non-invasive, radiation-free alternative with a promising future in both diagnostic and potential therapeutic applications.

INTRODUCCIÓN

Los contrastes ecográficos se describen por primera vez en 1968 (1) al observarse que las microburbujas de gas generadas tras inyectar solución salina en la aorta producían un efecto de contraste en ecografía. Desde entonces, se ha potenciado este efecto modificando la estructura química de las soluciones y optimizando las secuencias ecográficas para detectarlas. Aunque inicialmente su uso se limitaba al sistema cardiovascular, se ha aprobado su aplicación en muchas más indicaciones dada su alta seguridad y baja tasa de efectos adversos (1,2).

Su permanencia intravascular ha consolidado su uso en la evaluación de múltiples condiciones principalmente cardiovasculares y oncológicas (3). Al permanecer exclusivamente en el espacio intravascular se usan para valorar la perfusión tisular e identificar vasos de muy pequeño calibre (2). Aunque existen distintas presentaciones según su forma física (gas, líquido o sólido) (3), los únicos aprobados clínicamente son las microburbujas de gas (4,5). En España están disponibles SonoVue/Lumason (microburbujas de hexafluoruro de azufre en membrana fosfolipídica), Definity/Luminity (perflutreno en membrana fosfolipídica) y Optison (perflutreno estabilizado en albúmina).

Autor para la correspondencia

Rafael Picó Cantos
Hospital universitario y Politécnico La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell, 106 - 46026 Valencia
Tlf.: +34 645 851 486 | E-Mail: pico_rafcant@gva.es

El uso del contraste ecográfico es menos extenso que el de los contrastes yodados en tomografía computarizada (TC) y los quelatos de gadolinio en resonancia magnética (RM). Esta revisión narrativa recopila los mecanismos de acción y bases físicas del realce ecográfico, revisando sus usos prácticos, contraindicaciones, reacciones adversas y principales diferencias frente a otros medios de contraste.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo está diseñado como una revisión narrativa de las publicaciones científicas, revisiones bibliográficas e informes de organizaciones profesionales sobre los mecanismos de acción de los contrastes ecográficos actualmente disponibles en España, y de sus usos más relevantes.

Se realizó una búsqueda de artículos y revisiones bibliográficas publicadas entre noviembre de 2024 y enero de 2025 en las bases de datos Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) y Research Gate (<https://www.researchgate.net/>). La búsqueda se realizó con los parámetros “best match” y “most cited”, en inglés y usando palabras clave (contrastes ecográficos, mecanismo de actuación, aplicaciones actuales) cruzadas por operadores booleanos “AND” y “OR”, y revisando los primeros 30 resultados obtenidos que fueran artículos de revisión, metaanálisis, ensayos clínicos o revisiones sistemáticas.

Para la extracción y análisis de datos se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar aquellos trabajos que fuesen de mayor utilidad, y se realizó una lectura del título, resumen y, en caso de duda, del artículo completo. Aquellos trabajos que cumplieran los criterios de inclusión, pero no aportaban información relacionada con esta revisión fueron descartados.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS

La estructura básica de un contraste ecográfico consta de una nube de microburbujas en suspensión que interactúa con el haz de ultrasonidos para visualizarse. Estos contrastes cuentan con dos componentes (Figura 1):

- Un núcleo gaseoso formado por un gas inerte de elevado peso molecular que permite su detección ecográfica gracias a la impedancia de la interfase gas-sangre.
- Una membrana estabilizadora que disminuye la tensión superficial del núcleo gaseoso para aumentar su vida media desde pocos segundos hasta los 5 minutos (6). Se han conseguido crear membranas con ligandos específicos a marcadores endoteliales, aumentando así su especificidad en la valoración de lesiones tumorales.

Estas microburbujas tienen un tamaño similar al de los eritrocitos (1-5 μm), lo que les permite

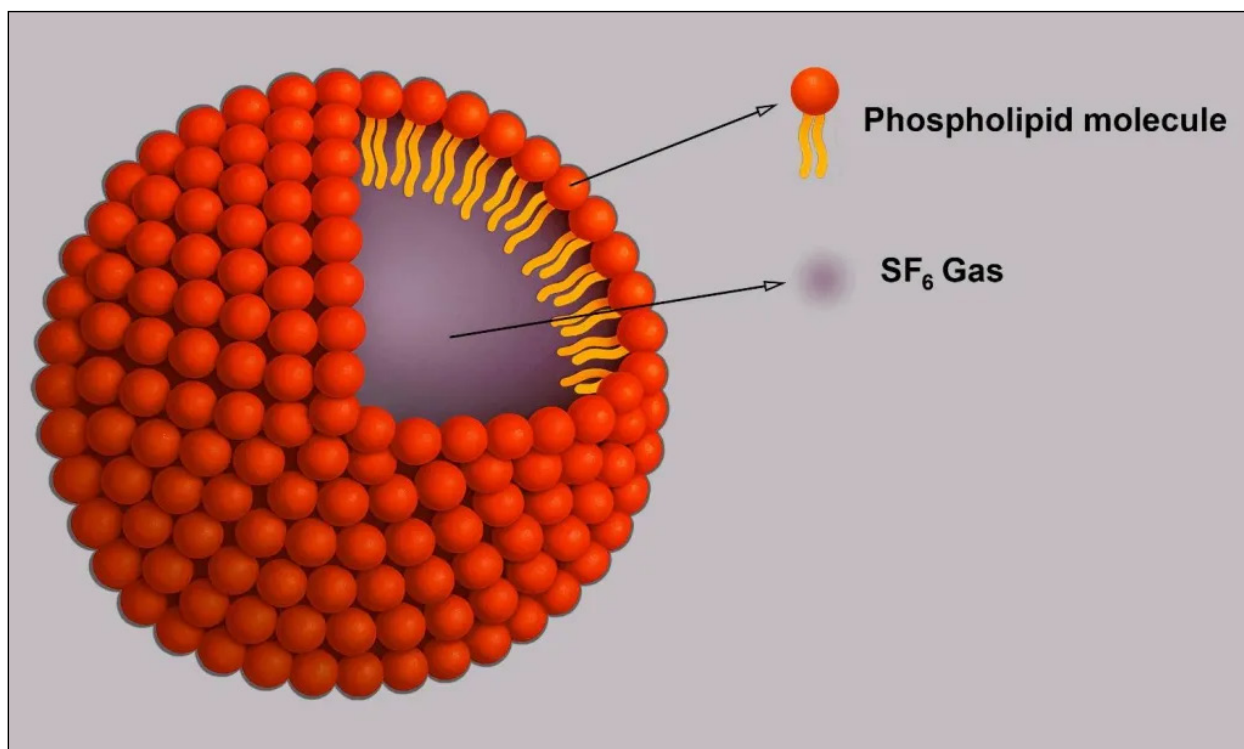


Figura 1. Composición de microburbuja de contraste ecográfico, Sonovue®

circular por el sistema vascular sin extravasarse al espacio intersticial. Al destruirse, sus componentes se eliminan de forma inocua por los pulmones por lo que pueden emplearse en pacientes con insuficiencia renal (2). El componente membranoso es metabolizado a nivel hepático.

PRINCIPIOS FÍSICOS DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS

Oscilación

Los contrastes ecográficos amplifican la señal de la sangre unas 1000 veces, permitiendo visualizar la microvascularización de tejidos, órganos y lesiones. Este incremento de señal se debe a las microburbujas que oscilan por la elasticidad de su membrana bajo la influencia del ultrasonido (6). El fenómeno de oscilación se refiere a la capacidad de las microburbujas de contraerse y dilatarse al recibir la energía del ultrasonido, generando un movimiento oscilatorio no lineal, diferente a la respuesta lineal de los tejidos corporales.

Esta oscilación comporta la emisión de sonidos armónicos que son la base de la formación de la imagen. La oscilación varía según la amplitud de la onda incidente (Fig. 2) que a su vez depende de la potencia acústica (7):

- Potencias muy bajas: las burbujas no oscilan, no se crea señal.
- Potencias más elevadas: las burbujas oscilan de forma no lineal, generando sonidos armónicos y obteniéndose señal
- Potencias muy elevadas: las burbujas oscilan de forma no lineal bruscamente, destruyéndose en el proceso y dando una señal intensa pero fugaz.

Como los ecógrafos convencionales no diferencian bien entre la señal procedente de los contrastes y la de los tejidos, se necesitan programas específicos para registrar esta diferencia. Estos programas permiten que la burbuja resuene sin romperse al emplear un bajo índice mecánico, mejorando su visualización (2). Gracias a la oscilación y a la emisión de frecuencias armónicas, pueden usarse técnicas específicas para el contraste con un pulso único o doble, como describimos a continuación.

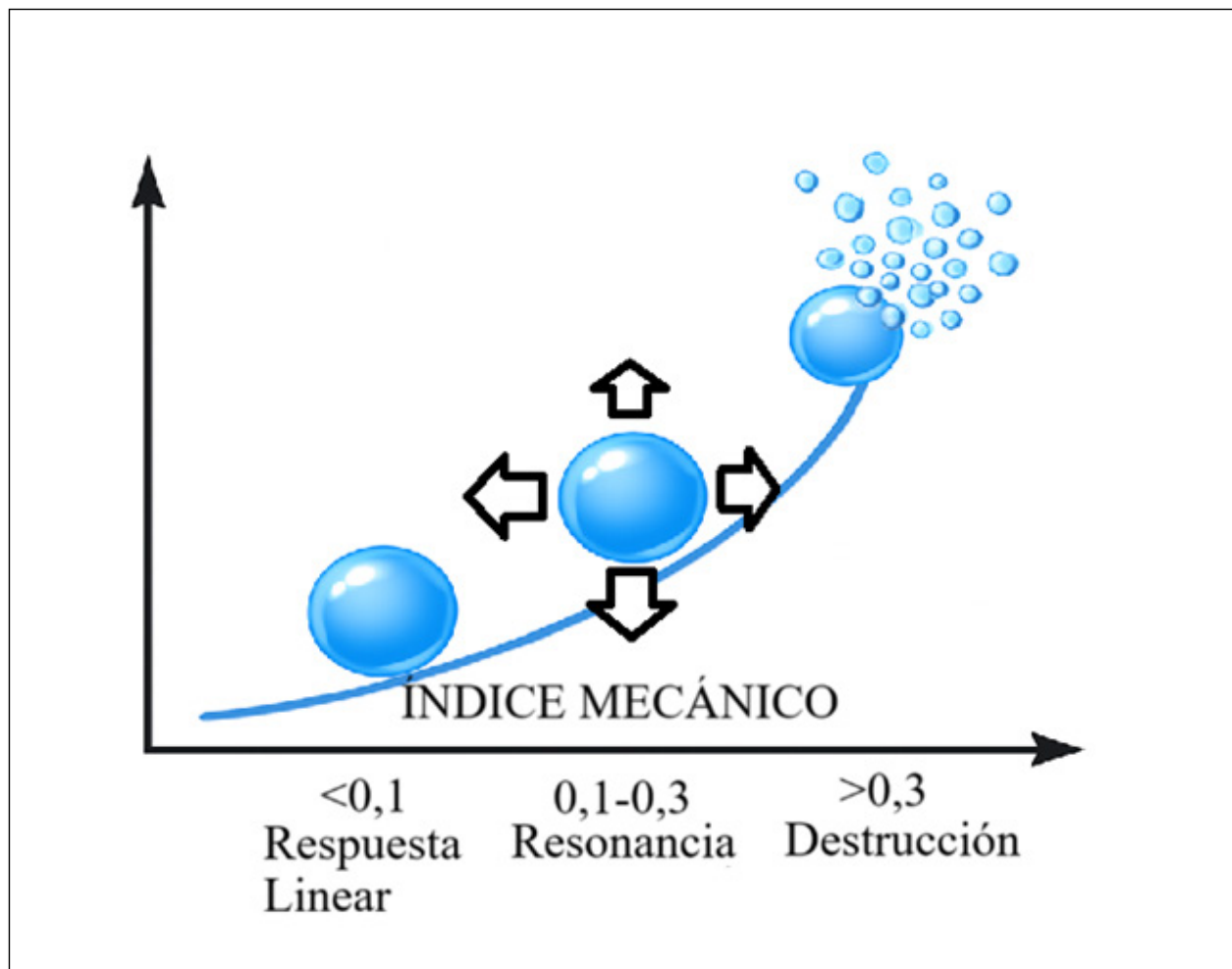


Figura 2. Respuesta de las microburbujas a diferentes índices mecánicos

Las técnicas ecográficas por pulso único diferencian los ecos de frecuencias armónicas producidos por los contrastes de los producidos por los tejidos que son de menor frecuencia. Entre estas técnicas se encuentran la imagen armónica que filtra los ecos de manera que sólo sean visibles aquellos de frecuencia más alta a la original; las de imagen superarmónicas que filtran los ecos de frecuencia mucho más alta a la original; y las técnicas de imágenes subarmónicas, que filtran los ecos para que sólo sean visibles aquellos de frecuencia más baja a la original (8).

Por otro lado, las técnicas de imagen por pulsos múltiples exacerban las diferencias entre los ecos de los contrastes con respecto a los tejidos mediante secuencias de fase y fuera de fase que usan dos pulsos consecutivos, siendo el segundo especular al primero, lo que produce una ausencia de eco por parte de los tejidos (al ser la suma de ambos ecos producidos igual a 0) (Fig. 3). Sin embargo, la respuesta no lineal de los contrastes ecográficos hace que la suma de sus ecos sea diferente a cero, siendo captados por el transductor (9).

Fragilidad

Los primeros contrastes ecográficos se fragmentaban rápidamente con los pulsos de ultrasonidos, dando una imagen inestable que desaparecía a los pocos segundos. Actualmente, para preservar las microburbujas, se usan índices mecánicos (IM, parámetro que mide la intensidad acústica aplicada al cuerpo) bajos para mantener su integridad y prolongar su vida media.

Esta misma fragilidad puede aprovecharse con IM altos, como en la técnica de destrucción-reperusión, que usa distintos IM en diversas fases para visualizar de manera dinámica el contraste: Primero se aplica un IM bajo que nos permite ver el contraste ecográfico en la circulación macro y microvascular. Luego, se aplica un IM alto que destruye las microburbujas, desapareciendo la imagen del contraste, y finalmente, se aplica de nuevo un IM bajo que permite al contraste acumularse en la circulación, facilitando la monitorización de la reperusión en tiempo real.

Las oscilaciones a altos IM pueden producir efectos adversos como hemólisis y daño celular, por lo que se estudian como terapias combinadas en quimioterapia al aumentar la permeabilidad capilar o en la trombólisis (2).

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Los contrastes ecográficos tienen una seguridad mayor que la de los usados en RM o TC gracias a su distribución exclusivamente intravascular y su eliminación completa. Aun así, pueden presentar efectos adversos comunes a otros tipos de contraste, como náuseas, vómitos, erupción cutánea o hipotensión. Muchos de estos efectos adversos se presentan en los pacientes de los grupos placebo (10), lo que implicaría una patogenia no relacionada con los componentes de los contrastes. Es importante resaltar la muy baja incidencia de reacciones anafilácticas (0,006%).

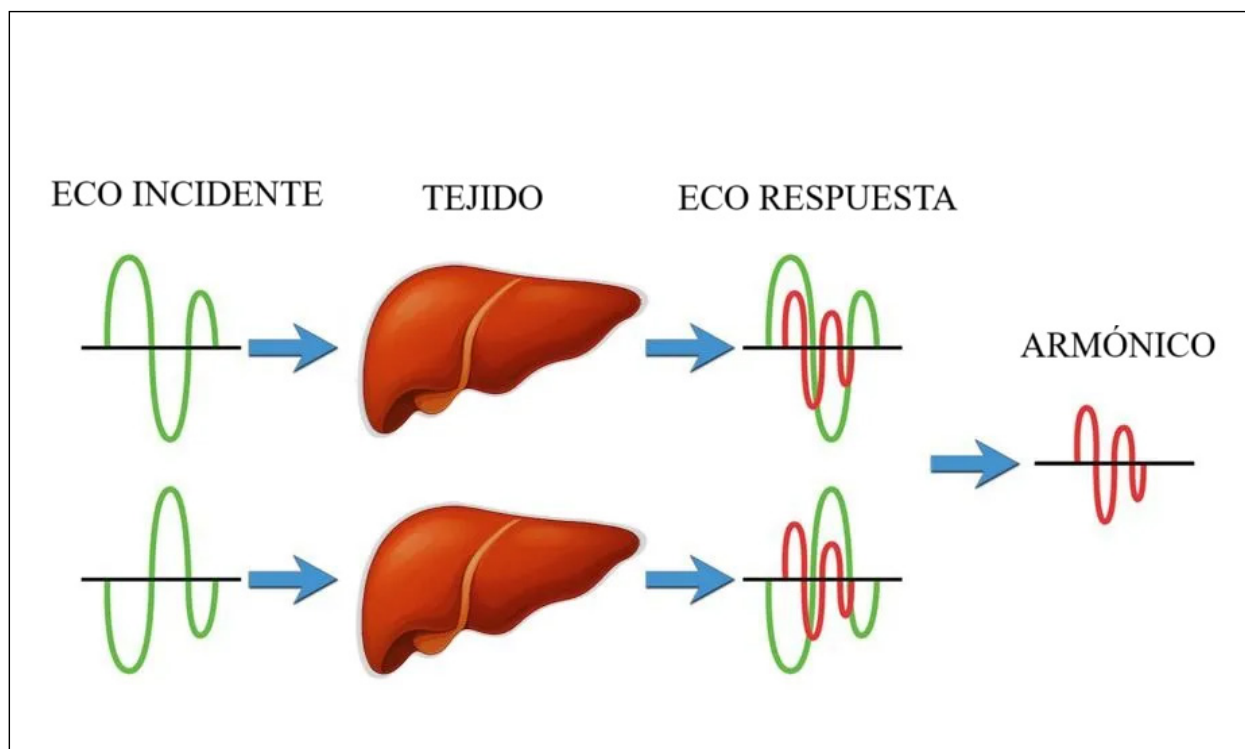


Figura 3. Esquema de uso de secuencia fase y fuera de fase en la visualización de contrastes ecográficos

Estudios *in vitro* han relacionado el uso de contrastes ecográficos con efectos sobre hemólisis y agregación plaquetaria, dependiendo del número de microburbujas y el IM usado (10). Además, la presencia o sospecha de shunt cardíaco es una contraindicación al uso de todos los contrastes ecográficos. En estudios con roedores se observó que los que presentaban derivación intracardiaca desarrollaban estenosis arteriolar por las microburbujas mayores a 5 micras que pasaban a la circulación sistémica (11). Esta contraindicación está cuestionada al haberse observado sólo en roedores con efectos limitados, ya que solo el 1,2% de los roedores presentaron oclusión vascular, resuelta en un 85% de los casos en los primeros 10 minutos (11).

Su eliminación respiratoria y nula interacción con la vía urinaria permiten su uso aún en pacientes con insuficiencia renal grave, donde se contraindica el uso de contrastes en TC o RM. Múltiples estudios han demostrado su seguridad en poblaciones pediátricas y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar y otras enfermedades cardiovasculares (11).

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS

Valoración hepática

Se describen distintas fases de realce según el tipo de tejido y su aporte vascular. La fase arterial ocurre a los 10-20 segundos tras la inyección, la fase portal venosa entre los 30-120 segundos, y la fase tardía desde los 120 segundos hasta la desaparición del contraste (4-8 minutos). Existe una fase reticuloendotelial a partir de los 8 minutos sólo con el contraste Sonazoid (no comercializado en España), que se incorpora a las células de Kupffer. Los tumores suelen presentar un defecto de realce en esta fase (12-14).

Los patrones de realce ecográfico permiten diferenciar lesiones benignas y malignas, (Tablas 1 y 2), con sensibilidad y especificidad comparables a las de TC y RM. Las guías recomiendan su uso de primera línea ante lesiones incidentales, independientemente de la presencia de factores de riesgo de malignidad (14).

Tabla 1. Patrones de realce tumorales en el estudio con contrastes ecográficos. Los patrones P1 y P4 se relacionan con un riesgo de probabilidad del 0%, los patrones P2 y P3 se relacionan con fenómenos de neovascularización maligna.

Lesión	Fase arterial	Fase portal	Fase tardía	Fase post-vascular
Hemangioma	Realce nodular periférico	Llenado centrípeto	Realce incompleto o completo	Iso/leve hiporealce
HNF	Hiperrealce centrífugo, completo y precoz, en "rueda de carro"	Hiperrealce. Presencia de cicatriz central sin realce	Iso/hiperrealce. Presencia de cicatriz central sin realce.	Hipo/iso/hiper realce.
Adenoma hepatocelular	Hiperrealce completo.	Isorealce	Isorealce.	Isorealce
Infiltración grasa focal	Isorealce	Isorealce	Isorealce	Isorealce
Área de respeto graso	Isorealce	Isorealce	Isorealce	Isorealce
Abceso	Realce periférico sin realce central. Septos con realce, si los tiene. Segmento hepático con hiperrealce.	Bordes con hiper/iso realce, sin realce central. Septos con realce, si los tiene. Segmento hepático con hiperrealce	Bordes con hiporealce, sin realce central	Bordes con hiperealce, sin realce central
Quiste simple	Sin realce	Sin realce	Sin realce	Sin realce

Tabla 2. Patrones de realce de lesiones focales hepáticas malignas en el hígado no cirrótico.

TUMOR	Fase arterial	Fase portal	Fase tardía	Fase post-vascular
Metástasis	Realce de bordes. En ocasiones, realce completo o realce heterogéneo	Hiporealce heterogéneo.	Hipo/sin realce	Hipo/sin realce
CHC	Hiperrealce heterogéneo	Isorrealce heterogéneo	Hipo/sin realce, heterogéneo	Hipo/sin realce, heterogéneo
Colangiocarcinoma	Realce de bordes con hiporealce central. Realce heterogéneo	Hiporealce, heterogéneo	Hipo/sin realce	Hipo/sin realce

La interpretación de la lesión focal hepática mediante ecografía con contraste difiere según se trate de un hígado sano o un hígado cirrótico. En un hígado sano, el objetivo principal es diferenciar si se trata de una lesión benigna para evitar pruebas adicionales. En el hígado cirrótico, la ecografía con contraste puede utilizarse como primera línea para establecer un diagnóstico de malignidad (CEUS LR-M), específicamente del carcinoma hepatocelular (CEUS LR-5) (14), si bien la valoración por TC o RM sigue siendo necesaria para una caracterización precisa de la lesión.

También permite diferenciar trombosis portal benigna de maligna en pacientes con HCC: En la trombosis maligna se observa realce intravascular en la fase arterial debido a la neoangiogénesis tumoral, mientras que en la benigna no hay realce (14, 15).

Valoración renal

Las arterias renales principales y sus ramas realizan primero, seguidas del parénquima renal en dos fases. En la fase cortical (15-30 s tras inyección) la corteza renal presenta mayor realce que las pirámides medulares, mientras que en la fase medular (30 s a 5 min): se realza antes la porción externa de la pirámide medular, seguido de su llenado gradual hasta que el realce cortical y medular se igualan.

La Tabla 3 resume los principales patrones de realce de algunas lesiones como angiomiolipomas (AML), carcinomas de células renales (CCR), oncocitoma y pseudotumores. Dado que existe una superposición significativa en las características de imagen entre AML y CCR, la ecografía con contraste no debe ser empleada como única

herramienta para diferenciarlos y no reemplaza otros estudios (16). En cuanto a los oncocitomas renales, la ecografía con contraste presenta importantes limitaciones para diferenciarlos de neoplasias renales sólidas malignas de bajo grado (al igual que con TC y RM) (16). En cuanto a las neoplasias no renales como metástasis o linfomas, algunos reportes los identifican como lesiones hipovasculares en todas las fases, si bien hay pocos estudios al respecto (16).

Los pseudotumores son falsas lesiones que imitan procesos neoplásicos, generalmente por variantes de desarrollo y otras etiologías benignas. La ecografía con contraste es útil para caracterizarlos y diferenciarlos de lesiones malignas, al demostrar en la fase arterial temprana una arquitectura normal del parénquima renal sin interrupción de los vasos o vasos aberrantes (16,17).

También ha mostrado ser eficaz en la caracterización de lesiones quísticas complejas mejorando la detección de septos, engrosamiento de paredes y realce de componentes sólidos, superando a la TC en algunos casos (si bien la presencia de calcificaciones puede impedir la correcta valoración de lesiones). El hallazgo de realce en componentes nodulares o sólidos debe generar sospecha de malignidad. Los criterios de Bosniak, originalmente desarrollados para TC, pueden emplearse para caracterizar las lesiones quísticas complejas mediante la ecografía contrastada (16,18). Puede usarse también para caracterizar lesiones renales indeterminadas, siendo más sensible que la TC para detectar el flujo sanguíneo en lesiones hipovasculares (17).

En cuanto a infecciones, los hallazgos que sugieren pielonefritis incluyen defectos de perfusión y realce heterogéneo (15). En el riñón trasplantado, al igual que en los riñones nativos, el contraste

Tabla 3. Patrones de realce de lesiones renales sólidas en relación a la corteza renal en el ultrasonido con contraste.

Lesión	Fase arterial	Fase portal	Fase tardía
CCR de células claras	Hiperrealce	Lavado precoz	Lavado
CCR papilar	Hiporealce	Hiporealce	Hiporealce
AML	Variable	Variable	Variable
Oncocitoma	Variable	Variable	Variable
Pseudotumor	Isorealce	Isorealce	Isorealce
Pielonefritis	Hiporealce	Hiporealce	Hiporealce
Abceso renal	Sin realce	Sin realce	Sin realce
Metástasis y Linfoma	Hiporealce	Hiporealce	Hiporealce

ecográfico puede aportar información adicional acerca de la naturaleza de la lesión, siendo útil para identificar características sospechosas de malignidad. Además, permite la valoración vascular del trasplante (16).

En los casos en que el estudio de una masa renal requiere de biopsia, el contraste ecográfico puede ser útil para guiar la aguja hacia las partes más vascularizadas de la lesión, evitando componentes sin realce, potencialmente necróticos (16).

Valoración vía urinaria

En el diagnóstico de reflujo vesicoureteral en niños mediante ha mostrado utilidad la administración intracavitaria de contraste (17). De hecho, SonoVue™ (Bracco SpA, Milan) está aprobado por la A.E.M.P.S. para este propósito, presentando un perfil de seguridad favorable en pacientes pediátricos (16).

La principal utilidad del contraste ecográfico es orientar el diagnóstico diferencial entre cáncer vesical versus hematoma en pacientes con hematuria. En las lesiones neoplásicas

encontraremos focos de captación, al contrario de los hematomas. No obstante, presenta importantes limitaciones ya que hay otras condiciones que pueden presentar realce focal de la pared vesical simulando lesiones malignas (16).

Valoración del sistema musculoesquelético

El principal uso de la ecografía con contraste en este ámbito es guiar la biopsia percutánea transtorácica con aguja. Si bien los estudios al respecto son heterogéneos, los resultados sugieren que mejora la precisión diagnóstica de las biopsias en comparación con el ultrasonido simple (precisión diagnóstica promedio de 95.4 % vs 80.8%) (19).

Su uso fuera de los procedimientos intervencionistas es seguro, pero menos investigado (19). Permite el diagnóstico precoz de cambios en la microcirculación de los pacientes con enfermedades inflamatorias u oclusivas, en las que encontramos una disminución del flujo capilar y un aumento del tiempo de llegada del contraste a los tejidos musculares al ejercicio. También

Tabla 4. Patrones de realce tumorales en el estudio con contrastes ecográficos. Los patrones P1 y P4 se relacionan con un riesgo de probabilidad del 0%, los patrones P2 y P3 se relacionan con fenómenos de neovascularización maligna.

P1	Sin realce, o realce de pseudocápsula
P2	Realce periférico
P3	Realce heterogéneo
P4	Realce homogéneo

sirve para caracterizar patologías que afecten a la circulación arterial como el síndrome compartimental crónico (20,21).

Sin embargo, su especificidad y sensibilidad siguen siendo menores que las de resonancia magnética en muchos casos como la miositis (en la que el aumento de vascularización por sí solo no resulta de suficiente ayuda diagnóstica), o la sacroileitis (en la que no es posible valorar adecuadamente los cambios en estructuras profundas) (21).

Se ha encontrado uso para el estudio de tendinopatías, encontrando aumento de la microvascularización de tendones afectados en situaciones en las que el estudio Doppler no había resultado diagnóstico (22).

También tienen utilidad diagnóstica en la valoración de patología articular inflamatoria activa al mejorar la visualización de los cambios en la vascularización (21), o el crecimiento anormal del pannus sinovial. Ayuda a diferenciar entre enfermedades activas e inactivas, permitiendo un seguimiento más preciso y un mejor control del tratamiento, especialmente en la artritis reumatoide.

Finalmente, uno de sus usos más ampliados es la caracterización tumoral según el patrón de perfusión de las lesiones (Tabla 4). En los últimos años se ha extendido su aplicación en la escisión de masas y biopsias tumorales, en las que resulta de mayor utilidad en casos de heterogeneidad de la lesión o sospecha de necrosis (22) (Tabla 4).

Valoración testicular

En la torsión testicular, pueden confirmar la ausencia de vascularización, sin aportar grandes ventajas sobre el Doppler color. Ayudan a diferenciar infartos segmentarios de tumores

poco vascularizados al mostrar áreas isquémicas separadas por vasos normales.

En casos de traumatismo testicular, la ecografía con contraste permite evaluar con mayor precisión qué zonas del tejido siguen siendo viables, diferenciar fracturas o hematomas y facilitar un tratamiento más conservador.

Valoración pancreática

En el páncreas, el contraste ecográfico ayuda a diferenciar tumores neuroendocrinos- hipervasculares en la fase arterial- de otras lesiones como el adenocarcinoma - hipervasculares en todas las fases. También permite diferenciar los tumores quísticos pancreáticos del pseudoquistes (17).

Valoración gastrointestinal

Los contrastes ecográficos se han utilizado principalmente en la enfermedad inflamatoria intestinal, donde permiten evaluar la microvascularización producida por la neoangiogénesis inflamatoria, sin interferencias del peristaltismo (a diferencia del Doppler color que solo detecta vasos macroscópicos). También permiten valorar la extensión y presencia de actividad inflamatoria, facilitando la evaluación de la respuesta al tratamiento (14).

Valoración sistema vascular

El ultrasonido con contraste es útil en la evaluación del sistema vascular extracerebral mejorando la detección de flujo sanguíneo lento y la visualización de estructuras vasculares. Aumenta la sensibilidad del Doppler, permitiendo diferenciar entre oclusión total y estenosis suboclusiva, evaluar reestenosis post-stent e identificar disecciones carotídeas y patología vascular.

Uso en Intervencionismo

Ha mostrado utilidad para guiar procedimientos como biopsias, ablaciones o drenajes, o para monitorizar la respuesta terapéutica en quimioembolización transarterial (TACE) (14,15). Permite evitar la biopsia de tejido necrótico al dirigir la aguja hacia áreas vascularizadas dentro de la lesión, aumentando la precisión diagnóstica. También es útil en la biopsia de lesiones poco visibles en ultrasonido convencional, haciendo más evidentes las lesiones identificadas en otros estudios (17).

Indicaciones en pediatría

En pediatría, el contraste ecográfico ha ganado aprobación por su perfil de seguridad y eficacia. Aunque hay pocas publicaciones que describen sus aplicaciones en niños, la EFSUMB reconoce su potencial en indicaciones renales comparables a las de adultos. Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) solo ha aprobado su uso en niños para evaluar el reflujo vesicoureteral (SonoVue y Levovist). Por ello, su administración pediátrica sigue siendo poco indicada en Europa, y en Estados Unidos solo está aprobada para lesiones hepáticas focales (13,14,17,23).

El ultrasonido con contraste permite estudios sin radiación, lo que lo hace atractivo en pediatría para evaluar abscesos, pielonefritis o malformaciones vasculares, especialmente en el sistema renal y genitourinario, mejorando la detección y planificación quirúrgica (13,17). En tumores renales sólidos infantiles no se han descrito patrones de realce específicos, por lo que se recurre a TC o RM para su caracterización y estadificación (13,17).

En la artritis idiopática juvenil se observa realce articular por inflamación en formas precoces (21). También se ha estudiado su uso en la necrosis avascular idiopática de la epífisis femoral proximal (Legg-Calvé-Perthes), con mayor sensibilidad para detectar la revascularización arterial (21). Presenta resultados similares a la RM en displasia de cadera (21).

La ecografía con contraste muestra potencial en el traumatismo abdominal cerrado infantil, con alta sensibilidad (88.5%) y especificidad (98.5%) para lesiones de órganos sólidos, siendo una alternativa en niños hemodinámicamente estables tras traumatismos leves a moderados (24,25,26). No es útil para detectar lesiones en la vía excretora ni en el mesenterio, intestino, diafragma o retroperitoneo, donde su visualización es limitada. Se requieren más estudios para validar su uso diagnóstico y reducir la exposición a radiación (24,25,27).

Limitaciones del uso del contraste ecográfico

Aunque los contrastes han aportado numerosas ventajas a la ecografía, existen limitaciones que pueden agruparse en 3 categorías (17):

- Limitaciones propias de la ecografía: Requiere de una ventana ecográfica aceptable. La obesidad, interposición de gas o la presencia de lesiones profundas dificultan o imposibilitan la visualización del contraste (17, 28,29). Es una técnica operador dependiente con una gran variabilidad inter-observador (28,29), existiendo hasta un 10% de solapamiento en las características de la imagen de quistes renales de categorías 2, 2F y 3 (28).
- Limitaciones técnicas y de formación: Al ser una técnica relativamente nueva y que requiere de equipos avanzados, es necesario profesional entrenado que no siempre está disponible en la práctica habitual (28). Existen diversos errores que el personal puede realizar y que podrían llevar a un error diagnóstico, como usar un IM elevado pensando que mejoraría la visualización de estructuras profundas (consiguiendo el efecto contrario al aumentar la destrucción de las microburbujas), usar dosis de contraste elevadas para aumentar la ecogenicidad de las lesiones (impidiendo la visualización de estructuras distales por bloqueo del haz ecográfico) o usar secuencias de pulsos a un frame rate que no sea lo suficientemente elevado como para permitir el estudio de lesiones de rápida captación de contraste (30).
- Limitaciones debidas al propio contraste: Al no eliminarse por vía urinaria, no son útiles para visualizar lesiones pielocaliciales o de la vía excretora renal (28). Tampoco permiten evaluar simultáneamente lesiones distantes entre sí, al tener que administrar un bolus de contraste para el estudio de cada lesión individual (28,30).

CONCLUSIONES

Los contrastes ecográficos utilizan microburbujas que interactúan con los ultrasonidos para hacerse visibles con técnicas específicas. Los comercializados en España presentan una mayor seguridad que los contrastes de TC y RM, lo que justifica su aplicación en muy diversas patologías, tanto en adultos como pacientes pediátricos, mejorando significativamente la sensibilidad y especificidad de la ecografía y el Doppler. Pese a sus limitaciones, representan una herramienta diagnóstica con constantes exoanisiones en su uso clínico.

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

- Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol*. 1968; 3(5):356–366.
- Chong WK, Papadopoulou V, Dayton PA. Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future. *Abdom Radiol N Y*. 2018 Apr;43(4):762–72.
- Tarighatnia A, Fouladi MR, Nader ND, Aghanejad A, Ghadiri H. Recent trends of contrast agents in ultrasound imaging: a review of the classifications and applications. *Mater Adv*. 2022 May 11;3(9):3726–41.
- Yang Z, Lv M, Yu Z, Sang L, Yang M, Tang R, et al. A bibliometric analysis of contrast-enhanced ultrasound over the past twenty years. *Quant Imaging Med Surg*. 2024 Aug 1;14(8):5555570–5555570.
- Frinking P, Segers T, Luan Y, Tranquart F. Three Decades of Ultrasound Contrast Agents: A Review of the Past, Present and Future Improvements. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Apr;46(4):892–908.
- Stride E, Saffari N. Microbubble ultrasound contrast agents: a review. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 2003;217(6):429–47.
- Greco A, Mancini M, Gargiulo S, Gramanzini M, Claudio PP, Brunetti A, et al. Ultrasound biomicroscopy in small animal research: applications in molecular and preclinical imaging. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:519238.
- Calliada F, Campani R, Bottinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: basic principles. *Eur J Radiol*. 1998 May;27 Suppl 2:S157–160.
- Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: what is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Jul;193(1):55–60.
- Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of ultrasound contrast agents. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):941–5.
- Parker JM, Weller MW, Feinstein LM, Adams RJ, Main ML, Grayburn PA, et al. Safety of ultrasound contrast agents in patients with known or suspected cardiac shunts. *Am J Cardiol*. 2013 Oct 1;112(7):1039–45.
- Mandai M, Koda M, Matono T, Nagahara T, Sugihara T, Ueki M, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. *Br J Radiol*. 2011 Jun;84(1002):499–507.
- Back SJ, Acharya PT, Bellah RD, Cohen HL, Darge K, Deganello A, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys and adrenals in children. *Pediatr Radiol*. 2021 Nov;51(12):2198–213.
- Dietrich CF, Nolsoe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol*. 2020 Oct;46(10):2579–604.
- Pang EHT, Chan A, Ho SG, Harris AC. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver: Optimizing Technique and Clinical Applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Feb;210(2):320–32.
- Kazmierski B, Deurdulian C, Tchelepi H, Grant EG. Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney. *Abdom Radiol N Y*. 2018 Apr;43(4):880–98.
- Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med Stuttg Ger*. 2018 Apr 1;39(2):154–80.
- Cantisani V, Bertolotto M, Clevert DA, Correias JM, Drudi FM, Fischer T, et al. EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization - Position Statement. *Ultraschall Med Stuttg Ger*. 2021 Apr;42(2):154–66.
- Jacobsen N, Pietersen PI, Nolsoe C, Konge L, Graumann O, Laursen CB. Clinical Applications of Contrast-Enhanced Thoracic Ultrasound (CETUS) Compared to Standard Reference Tests: A Systematic Review. *Ultraschall Med Stuttg Ger*. 2022 Feb;43(1):72–81.
- Davidson BP, Hodovan J, Mason OR, Moccetti F, Gupta A, Muller M, et al. Limb Perfusion During Exercise Assessed by Contrast Ultrasound Varies According to Symptom Severity in Patients with Peripheral Artery Disease. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2019 Sep;32(9):1086–1094.e3.
- Ntoulia A, Barnewolt CE, Doria AS, Ho-Fung VM, Lorenz N, Mentzel HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound for musculoskeletal indications in children. *Pediatr Radiol*. 2021 Nov;51(12):2303–23.
- Chen SY, Wang YW, Chen WS, Hsiao MY. Update of Contrast-enhanced Ultrasound in Musculoskeletal Medicine: Clinical Perspectives – A Review. *J Med Ultrasound*. 2023 Jun;31(2):92.
- Dietrich CF, Augustiniene R, Batko T, Cantisani V, Cekuolis A, Deganello A, et al. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB): An Update on the Pediatric CEUS Registry on Behalf of the “EFSUMB Pediatric CEUS Registry Working Group.” *Ultraschall Med Stuttg Ger*. 2021 Jun;42(3):270–7.
- Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound in traumatic solid organ injuries in children: a systematic review and meta-analysis | Pediatric Radiology [Internet]. [cited 2025 Apr 4]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-024-06127-9>.

25. Pegoraro F, Giusti G, Giacalone M, Parri N. Contrast-enhanced ultrasound in pediatric blunt abdominal trauma: a systematic review. *J Ultrasound*. 2022 Sep;25(3):419–27.
26. Paltiel HJ, Barth RA, Bruno C, Chen AE, Deganello A, Harkanyi Z, et al. Contrast-enhanced ultrasound of blunt abdominal trauma in children. *Pediatr Radiol*. 2021 Nov;51(12):2253–69.
27. Jannatdoust P, Valizadeh P, Hassankhani A, Amoukhteh M, Ghadimi DJ, Heidari-Foroozan M, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound in traumatic solid organ injuries in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2025 Feb;55(2):226–41.
28. Cokkinos DD, Antypa EG, Skilakaki M, Kriketou D, Tavernaraki E, Piperopoulos PN. Contrast Enhanced Ultrasound of the Kidneys: What Is It Capable of? *BioMed Res Int*. 2013;2013:595873.
29. Chiorean L, Tana C, Braden B, Caraiani C, Sparchez Z, Cui XW, et al. Advantages and Limitations of Focal Liver Lesion Assessment with Ultrasound Contrast Agents: Comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Guidelines. *Med Princ Pract*. 2016 Aug;25(5):399–407.
30. Dietrich CF, Ignee A, Hocke M, Schreiber-Dietrich D, Greis C. Pitfalls and artefacts using contrast enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol*. 2011 Mar;49(3):350–6

Si desea citar nuestro artículo:

Picó R, Ibarra A, Del Solar P, Batista A, Martí-Bonmatí L. Principios, aplicaciones y proyecciones de los medios de contraste ecográficos. *An RANM*. 2025;142(02): 180–190. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev07

REVISIÓN

BASES CONCEPTUALES Y FILOSÓFICAS DEL EJERCICIO DE LA MEDICINA DE FAMILIA

CONCEPTUAL AND PHILOSOPHICAL BASES THE PRACTICE OF FAMILY MEDICINE

Julio Zarco Rodríguez¹

1. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús de Madrid.

Palabras clave:

Atención Primaria;
Medicina de Familia;
Medicina General.

Keywords:

Primary Care;
Family Medicine;
General Medicine.

Resumen

Este es un artículo que, mediante una revisión bibliográfica, pretende relatar el origen de la medicina de familia en los albores de la tradición médica griega y cómo sus principios fundamentales fueron desarrollándose a lo largo de los siglos, hasta los inicios del siglo XX. La innovación tecnológica y los avances científicos acontecidos entre las dos guerras mundiales originó una gran especialización de la medicina, en detrimento de las concepciones generalistas. No obstante, grandes figuras médicas como William Osler y otros, recuperaron los conceptos de medicina general, la integrabilidad y holismo de los procesos, centrando sus actuaciones no en la enfermedad, sino en el enfermo. A partir de los años 50 del siglo XX, se produce un movimiento de recuperación de la visión médica generalista desde una perspectiva biopsicosocial, incorporando aspectos preventivos, sociales y comunitarios que sientan las bases conceptuales y filosóficas de una medicina general que, tanto en el Reino Unido como en Estados Unidos y Canadá, se vertebran entorno a una nueva especialidad médica denominada Medicina de Familia y Comunitaria. En este artículo se relata cómo los primeros médicos de familia sientan las bases conceptuales de una nueva especialidad entorno a varios pilares fundamentales, como la dimensión biopsicosocial, la visión integral del paciente en su entorno familiar, social y ambiental y la incorporación de principios humanísticos en el ejercicio del médico a la cabecera del paciente.

Abstract

This article, through a bibliographic review, aims to recount the origins of family medicine in the early days of Greek medical tradition and how its fundamental principles evolved over the centuries up to the early 20th century. Technological innovation and scientific advances between the two world wars led to a high degree of medical specialization, to the detriment of generalist approaches. However, prominent medical figures such as William Osler and others revived the concepts of general medicine, integrability, and holism, focusing their practice not on the disease but on the patient. From the 1950s onward, a movement emerged to reclaim the generalist medical perspective from a biopsychosocial standpoint, incorporating preventive, social, and community aspects. These laid the conceptual and philosophical foundations of a new medical specialty known as family and community medicine in the UK, the US, and Canada. This article describes how the first family physicians established the conceptual bases of this specialty around several core pillars: the biopsychosocial dimension, a comprehensive view of the patient within their family, social, and environmental context, and the incorporation of humanistic principles into bedside medical practice.

INTRODUCCIÓN

Los Sistemas Sanitarios modernos necesitan un dispositivo sanitario cercano a la población, que realice una importante labor de prevención, promoción y educación para la salud, para conseguir poblaciones más sanas y dotar a los ciudadanos de herramientas de autogestión de la propia salud (1). Esto compromete a un

trabajo cercano a los ciudadanos y dotar a estos dispositivos de salud de equipos socio-sanitarios interdisciplinares con una clara dimensión preventiva y social.

El enfoque debe de ser más preventivo que curativo, aunque también se debe abordar un trabajo con las enfermedades más prevalentes y también con las de mayor complejidad. Estos dispositivos deben de coordinar toda la atención

Autor para la correspondencia

Julio Zarco Rodríguez

Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús de Madrid

Avenida Menéndez Pelayo, 65 - 28009 Madrid

Tlf.: +34 91 574 70 58 | E-Mail: juliozarcorodriguez@gmail.com

a las personas que buscan su atención y deben de aunar una visión personalizada y centrada, no en la enfermedad sino en la persona, junto con una visión panorámica y sistémica del entorno del individuo (2). Tener en cuenta la visión, no solo biológica sino también la psicosocial y trascendente de la persona en su propio hábitat, le da la posibilidad de intervenciones planificadas de alto impacto en la salud global. Esta visión integral de la persona si la acompañamos desde el nacimiento hasta la muerte, junto con la coordinación e integración de todos los cuidados que se requieran, hacen que la atención sea más costo/eficiente, así como humaniza y personaliza el cuidado. En definitiva, este tipo de atención será más eficaz, eficiente, efectiva y humana.

Esta es la visión y el compromiso que adquiere una de las especialidades médicas de más reciente creación (segunda mitad del siglo XX), pese a que los valores que la sustenta están anclados en los orígenes del saber médico. Esta especialidad que comenzó denominándose Medicina General (MG) en el ámbito británico, es denominada en Europa, América y resto del mundo, Medicina familiar y comunitaria (MFYC) y se ejerce en el ámbito extrahospitalario, un ámbito que definió la Conferencia Internacional de Alma Ata en el año 1978 como Atención Primaria (AP) (3). La AP no solo se ejerce en dispositivos sanitarios cercanos a la población que recibe su atención y cuidados, sino que amplía esta atención al domicilio del ciudadano y adopta una perspectiva poblacional. Esta especialidad médica en la actualidad posee una formación reglada posgraduada y además de la formación y la incorporación paulatina al ámbito universitario, accede a la investigación y la innovación tecnológica y organizativa.

En la actualidad, la MFYC se está desvitalizando por el enorme auge de la tecnología y la superespecialización de las disciplinas médicas, situación que ya aconteció en otras épocas donde la visión generalista fue cediendo paso al especialista hospitalario. En este artículo veremos la historia de la MFYC para entender mejor los determinantes sociales y sanitarios que influyen en nuestra visión del hombre enfermo y analizaremos las bases conceptuales y filosóficas de la MFYC para poner en valor la visión generalista que no solo no se contrapone a la tecnología y la especialización, sino que otorga un mayor valor humano y holístico al conocimiento de la persona enferma.

SEMBLANZA HISTORICA DEL ORIGEN DE LA MEDICINA GENERAL

El origen de la MG hay que rastrearla en los propios orígenes de la medicina griega (4). La escuela de Cnido fue una escuela médica que en los años 700 a.C. surgió en el mediterráneo e hizo un importante esfuerzo por abordar desde un punto de vista biológico y físico la enfermedad. Su

máximo representante fue *Alcmeon de Crotona* y bebiendo de fuentes egipcias y pitagóricas comenzó a contemplar el organismo humano como un todo integrado. Su gran rival fue *Hipócrates de Cos*, que en la misma región y en los años 460 a.C. creó una escuela con un enfoque más biopsicosocial podríamos decir, donde se contemplaba el enfermar y el enfermo desde un punto de vista más integral. Ambos, tanto Alcmeon como Hipócrates tuvieron una gran influencia de la escuela pitagórica y debido a ello su cosmogonía y su pensamiento están impregnados de una visión holista e integral (5). El mundo pitagórico resalta una visión sistémica, donde la realidad es más un proceso que un elemento material y concreto y las interrelaciones mutuas son fundamentales para entender la realidad. Es de destacar que estos mismos principios, el sistémico, integral e interrelacional, junto a la realidad como proceso, son fundamentos básicos de la MFYC y en estos momentos nos acercan al pensamiento contemporáneo de la filosofía participativa de pensadores como *Henryk Skolimowski* (6).

A lo largo de los siglos y apoyándose en una medicina de base egipcia y griega, los conocimientos médicos avanzan a gran velocidad y el ejercicio del médico es un ejercicio generalista hasta prácticamente los comienzos del siglo XX. Entre la revolución francesa y la revolución industrial comienza a acuñarse el término “*médico de cabecera*”, en clara alusión a los médicos generales con gran compromiso social, que acuden a los domicilios para atender a los pacientes sin recursos de la beneficencia. Por aquel entonces los médicos de cabecera atendían a familias completas y su gran componente social y político les hacía adoptar un rol definido de líderes comunitarios, consejeros, epidemiólogos, etc. Ya por aquel entonces, el ejercicio médico se apoya en los conocimientos científicos y el desarrollo de competencias humanísticas. Aunque comienza tímidamente a producirse una especialización incipiente de la medicina, la proporción de MG versus médicos especialistas (ME) es de 80/20. Sin embargo, al albor de las guerras mundiales y el consecuente esfuerzo tecnológico e innovador del mundo bélico, se comienza a producir una gran especialización de la medicina y la proporción se invierte, siendo de 20 MG versus 80 ME. El auge de la tecnología aplicada al mundo médico genera una importante literatura que hace que los médicos deban especializarse en áreas parceladas para poder controlar todos los avances.

En el año 1910 se publica el **Informe Flexner**: “*Medical Education in the United States and Canada*”, donde se resalta esta especialización de la medicina por los descubrimientos científicos y la innovación tecnológica (7). Además, se produce una división del conocimiento en las universidades en órganos, aparatos y sistemas. Por aquel entonces no existe formación posgraduada en MG, así como tampoco cátedras ni departamentos.

Según se producía esta especialización de la medicina, seguía existiendo una corriente de pensamiento médico que algunos conocen como la “*medicina hipocrática moderna*”, que se centra más en la persona y no tanto en la enfermedad. Quizás uno de los mayores representantes de este modelo de medicina centrada en la persona fue *William Osler*, que en 1907 y siguientes décadas comienza a publicar sus tratados de medicina recuperando la visión sistémica e integral del ejercicio médico (8).

En los años 20 del siglo XX se publica el **Informe Dawson**, donde se trata la importancia social del médico y se establecen las primeras definiciones de los centros de salud y el futuro de los servicios médicos en el Reino Unido. El concepto de MG, con gran tradición social sigue avanzando en el Reino Unido, mientras también en América y Canadá confluye con la medicina de Osler y otros. En 1946 la Asociación Médica Americana (AMA) crea por primera vez una sección de medicina general. Producto de ello, en 1947 se crea la primera sociedad científica de medicina de familia en Estados Unidos, donde se huye del concepto de MG, por creer que define peor sus cometidos y se adopta el término MFYC.

En 1950 aparece en *Lancet* una publicación de *J. Collings*, que es una referencia y cuyo título es: “*General Practitioners in England today: A reconnaissance*.” (9). En este artículo se plantea la necesidad de potenciar la MG para poder manejar la mayor parte de las necesidades de la población y muy vinculado espacialmente a las enfermedades más prevalentes y a las personas con patologías de alta complejidad. Esta publicación fue el acicate para que en 1952 se creara el *Royal College of General Practitioners* en Reino Unido y en 1963 la primera cátedra de MG en Edimburgo.

J.P. Horder publicó en 1965 “*Special Vocational Training of general Practitioners*” que fue el primer documento consistente sobre la formación posgraduada de la MG (10). Esta sensibilización sobre la formación específica pregrado y posgrado de la MFYC llevó a que, en 1967, en la Universidad Western Ontario de Canadá el médico escocés *Ian Mcwhinney* fuera el primer profesor de MFYC. Sus objetivos, como después veremos, fue restaurar los valores humanísticos del ejercicio de la medicina y crear un cuerpo único de conocimientos con habilidades clínicas específicas (11).

En 1969 se crea la especialidad de MFYC en Estados Unidos y en 1970 se crea la *Asociación Mundial de MFYC* (WONCA). En 1978 se produce la **Conferencia de Alma Ata**, vinculada a la OMS, que establece las bases de un nuevo ámbito de trabajo médico para los MF, que es la Atención Primaria (AP). En España, en el año 1972, se crea la primera sociedad científica de MG que aglutina los MG y rurales de España, denominada SEMER, actualmente SEMERGEN (12).

En 1978 por el impulso entre otros del *Dr. Segovia de Arana*, se crea la especialidad en España a

través del RD 2015/1978 (13). En 1982 se crea la segunda sociedad científica de MFYC en España, la SEMFYC y en 1988 la tercera, la SEMG. En su esencia y planteamiento las tres comparten los mismos presupuestos conceptuales, pero difieren en sus distintos orígenes históricos.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA MEDICINA DE FAMILIA

En 1977 *George Engel* recogió la teoría general de sistemas para volver a la concepción pitagórica de procesos y holismo aplicada a la atención de las personas enfermas. Escribió un artículo de gran impacto titulado: “*The need for a new medical model. A Challenge for biomedicine*” (14). En este artículo se recogen las bases filosóficas y conceptuales de la MFYC. De igual manera, el MG escocés *Julian Tudor Hart*, escribe en *Lancet*, en el año 1971 otro artículo de gran impacto para la definición de la MG que es: “*The Inverse care law*” (15).

En 1981 *Ian Mcwhinney* escribe en la revista canadiense de medicina de familia otro artículo señero que recoge la primera definición de la MFYC, como aquella especialidad clínica que se ocupa del mantenimiento y la resolución de los problemas de salud frecuentes en los individuos, familias o comunidades, independientemente de la edad, el sexo, órgano o sistema afectado. En este artículo se recoge la esencia de la MFYC, cuyo objetivo es garantizar la calidad de la vida del individuo y la comunidad y garantizar una muerte digna. Para ello Mcwhinney habla sobre la integración de la ciencia, la tecnología y el arte al servicio de la persona (16).

Los principios básicos de la medicina de familia pueden esquematizarse del siguiente modo, siguiendo las bases conceptuales de los primeros pensadores médicos de esta especialidad:

1. Enfoque biopsicosocial y trascendente

Utilizando la teoría de sistemas, el enfoque de la MF es entender que el ser humano es una integridad y unidad de dimensiones biológicas, psicológicas, sociales y existenciales. La salud es un elemento pluridimensional, donde las armonías de todas estas dimensiones generan integridad y salud. Por ello para preservar la salud debemos tratar al ser humano en todas estas dimensiones. El ser humano es algo más que la interpenetración de todas estas facetas (17).

2. Atención integral

Precisamente, reconocer la pluridimensionalidad del ser humano nos exige una atención integral en los campos físico, psicoafectivo, social, familiar,

ambiental y en la esfera existencial del individuo. El buen MF debe de explorar y tratar todas estas dimensiones en igualdad de condiciones.

3. Interdisciplinaridad

La complejidad del ser humano solo puede hacerse desde equipos interdisciplinarios que aborden todas las dimensiones del ser humano. Es por ello que se deben de constituir equipos de trabajo donde en el centro este el paciente y donde pueda realizarse esa visión multiprofesional. Tenemos que pasar del ejercicio solitario del médico, al equipo integrado y coordinado que dé una respuesta cohesionada a las demandas del individuo (18).

4. Longitudinalidad

Los equipos interdisciplinarios de MF abordan de una manera integrada la salud de la familia, entendiendo ésta como una unidad orgánica y por ello debe de realizar el acompañamiento de la familia y todos sus miembros, desde el nacimiento, hasta la muerte de sus miembros. Esta longitudinalidad aporta visión al MF de la dinámica familiar y le permite conocer internamente los determinantes de la salud en sus distintas dimensiones (19).

5. Continuidad

El MF debe de ser garante de la continuidad de los cuidados de sus pacientes. Es por ello que se convierte en puerta de entrada del ciudadano en el sistema sanitario (generalmente es un problema puntual el que hace que el ciudadano consulte con su MF) y en puerta de salida cuando ya ha fallecido. No es una cuestión de “medicalizar” cualquier actuación, sino de desplegar una labor pedagógica y preventiva sobre el ciudadano y su familia, para hacerles corresponsables de su salud y facilitarles herramientas para conseguirlo. De la misma manera el MF coordinará con otros profesionales, especialistas y ámbitos asistenciales la atención de sus pacientes. El MF es el hilo conductor de la salud del ciudadano, sea cual sea el ámbito asistencial al que acuda, siendo el coordinador, el garante de la continuidad y el compañero de viaje. El MF atiende en su consulta del centro de salud, en el domicilio e incluso se constituye como un elemento más del equipo hospitalario (20).

6. Accesibilidad

El ciudadano necesita acceder de una manera rápida y eficaz al sistema sanitario, utilizando como puerta de entrada el ámbito de la AP. Por

ello es necesario una planificación sanitaria previa para zonificar los equipos de AP y acercarlos lo máximo posible a la población. Los MF deben de estar siempre próximos a los ciudadanos, trabajando en pequeños equipos interdisciplinarios sin listas de espera y a un coste económico aceptable (21).

7. Enfoque humanista

La forma de entender el mundo de la persona y la visión que tenemos de la misma como un todo orgánico e integrado exige una mirada antropológica anclada en los principios del *humanismo médico*. En el MF se encarnan los principios humanísticos que dotan de una mirada “especial” su atención a la persona, reconociéndole como ser humano, no como enfermedad. Es quizás una de las señas de identidad más importante del ejercicio de la MF. Podríamos sintetizar que el MF es un conocedor del ser humano al que atiende y nada de él, le debe de ser ajeno. Es un testigo cualificado de historias de vida y eso le hace ser un especialista en vínculos y relaciones. Todo MF debe de poseer un modelo de mundo, es decir una forma de entender al ser humano en la vida y en la existencia que le dote de una visión filosófica de la existencia. Igual que los primeros grandes médicos de la historia fueron en esencia pitagóricos y que Galeno y otros se enmarcaron en presupuestos estoicos, el MF debe de elegir una visión y una filosofía de vida. En la actualidad hablamos de “*reflective practitioners*”, en alusión a este marco conceptual y filosófico (22).

8. Relación médico-paciente

Las llamadas competencias relacionales, muy ligadas a la comunicación que establezcamos con el paciente y la familia, son elementos esenciales no solo para la exploración y conocimiento del individuo y su entorno, sino también como elementos terapéuticos. Las habilidades comunicacionales, la empatía, la compasión, la escucha activa y tantas otras destrezas y habilidades, son elementos que forman parte del arsenal del MF (23).

9. Dimensión social

El MF desde sus orígenes ha tenido un gran componente social. Esta faceta social, no solo se demuestra en ser conocedor del entorno del individuo y la familia, sino que debe convertirse en un miembro activo de esa comunidad, como consejero, líder de opinión y un pilar fundamental de las comunidades. Este rol fue muy importante durante el periodo entre la revolución francesa y la revolución industrial y se ha ejercido de una manera impecable en las zonas rurales. El MF se convierte en un vector de salud en sí mismo. La

comprensión del contexto de la enfermedad es muy importante para poder conocer los determinantes de salud, los factores sociales, económicos y ambientales. En la actualidad diríamos que estos principios se anclan en el concepto “one health”.

10. Dimensión de Salud Pública

El énfasis en la prevención, es un elemento nuclear en la MF. No existe MFYC sin prevención, promoción y educación para la salud. Todos estos elementos se recogen en un término acuñado en los años 70 del siglo XX, en la **Conferencia de Ottawa**, que es *Cultura de la salud*. Determinante fue la publicación de Archie Lemon Cochrane: “*Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services*.” Esto lleva a que el médico se convierta en parte de la red comunitaria buscando siempre aliados estratégicos sociales (líderes sociales, autoridades religiosas, etc.) (24).

Estos principios fundamentales del ejercicio de la MFYC se convierten en imprescindibles, de lo que se deduce que, sin ellos, no existe MFYC, de ahí que tengamos que preservar su esencia. Uno de los autores más prolíficos en tratar de reforzar estos principios como señas de identidad del MF fue Ian McWhinney. Este autor parte del principio de que los pacientes quieren ser tratados como personas y por ello quieren que sus médicos se muestren interesados y comprometidos con ello, compartiendo decisiones y mostrando respeto. Estos son principios irrevocables de la ética de cualquier médico, pero que en el MF cobran una mayor preponderancia. Para que esto acontezca se debe producir una relación de confianza y por ello se debe cultivar la dimensión humana y humanística. Como McWhinney decía, debemos trabajar con el “*Watchful waiting*”, es decir, con el diagnóstico secuencial, con una ponderación sindrómica y una espera atenta. Esta es quizás una de las “artes”, más complejas de implementar en el ejercicio médico (25).

El ejercicio de la MFYC es una práctica centrada en la persona donde se produce un reconocimiento de la humanidad de la persona y nos acercamos a los llamados “*pacientes tierra de nadie*”, es decir aquellos pacientes que no se encuadran en perfiles bien establecidos, como son los adolescentes, los pacientes paliativos, etc. Las importancias de los aspectos subjetivos cobran fuerza en la MF. Como hemos visto, la valoración de los sentimientos del paciente, sus creencias y su mundo imaginario, así como garantizar una adecuada relación médico/paciente son fundamentales. En toda esta cuestión es fundamental la importancia que cobra el rol de la personalidad del médico y por supuesto, la importancia de asignar un rol activo al paciente. Un paciente informado y formado es fundamental para la adecuada resolución de los problemas.

Uno de los aspectos más desconocidos a la vez que peor interpretados en el ejercicio de la MFYC es el papel del MF como gestor de recursos. El

modelo británico de MG tenía otorgado un papel regulador y controlador del gasto sanitario, puesto que el modelo británico establece que el responsable de todo el proceso sanitario de un paciente incluido sus atenciones hospitalarias es el MG. El médico es “responsable” del coste que se deriva de la atención sanitaria, las pruebas complementarias, la atención e ingreso hospitalario, etc. Este modelo no se ha generalizado a otros países y eso ha llevado a malinterpretar que el MFYC es un controlador y fiscalizador del gasto sanitario de cada uno de sus pacientes. Quizás deberíamos resaltar más que el MF es el profesional que dada su visión holista de todo el proceso de su paciente, tiene la capacidad de buscar una mayor eficacia, eficiencia y efectividad de sus procesos dentro de una Ética médica y de una equidad poblacional. El MF no debe de convertirse en un fiscalizador de ahorro de costes de las administraciones sanitarias, pero si debe de aplicar políticas de equidad y sostenibilidad dentro de la ética de su ejercicio (26).

CONCLUSIONES

La MF es una especialidad médica que, pese a lo reciente de su creación, está anclada en los valores y preceptos de la medicina clásica.

Aunque se puede usar el término de MG y de MFYC de manera indistinta, en la actualidad el primer concepto solo permanece en los países de influencia británica, siendo el concepto más generalizado el de MFYC.

Los países tractores de esta especialidad han sido Reino Unido, Canadá y Estados Unidos. Las bases conceptuales y filosóficas de esta especialidad se pusieron durante las décadas de los años 50 a los 80 del pasado siglo XX y desde entonces no han existido reformulaciones, análisis ni nuevos planteamientos sobre los mismos.

Los principios fundamentales sobre los que se asienta la MFYC son principios de integralidad, planteamientos biopsicosociales, accesibilidad, trabajo interdisciplinar en centros de salud, continuidad asistencial, atención a la persona en su entorno familiar y ambiental y muy especialmente el ejercicio de los principios humanísticos del saber médico.

Estos principios deben de ser irrenunciables y constituyen “*el Core de la especialidad*”, de tal suerte que cualquier planteamiento que socave estas bases conceptuales, desvirtúan y deterioran el ejercicio profesional.

En estos momentos de las primeras décadas del siglo XXI, ha surgido aun con más fuerza la polarización entre una medicina tecnificada, al servicio de la eficiencia, la eficacia y la efectividad y una visión generalista anclada en estos principios tradicionales de la práctica médica.

Pese a que la incorporación tecnológica al ejercicio médico es imparable y viene precedida por un pensamiento transhumanista, donde el big data, la inteligencia artificial y el meta verso, son realidades en clara expansión y desarrollo, el conocimiento epistemológico y filosófico de la realidad nos hacen contemplar que la realidad no puede ser fragmentada y se requiere de otros modelos más próximos a los presupuestos tradicionales.

Nuestra mirada del ser humano pasa por una revisión en profundidad de los principios de la MFYC para re-actualizarla en base a los principios de la filosofía participativa con una mirada ecológica y fenomenológica. Esto requiere reflexión, valentía y una visión amplia, además de un amplio debate social para analizar las necesidades sociales e individuales del ser humano contemporáneo.

Los médicos y más específicamente los MF, deben incorporar un pensamiento filosófico de vanguardia, al análisis y reflexión de su quehacer y práctica médica y ser capaces de aunar técnica y humanismo en un todo integrado al servicio del ser humano.

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. Starfield B. Is primary care essential? *Lancet* 1994;22;344(8930):1129-1133. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90634-3. PMID: 7934497.
2. Casado V, Planes A, Thomas V, Vazquez JR. La medicina de familia y comunitaria. Valores profesionales y perfil profesional del médico de familia. En Casado V et al. Tratado de familia y comunitaria. Vol. 1. 2 ed. Barcelona. SEMFYC ediciones; 2012, pp.3-29
3. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. Informe de la conferencia sobre Atención Primaria de Salud. Alma-Ata, URSS, 1978. Serie salud para todos. Reimpresión 1984. En Internet <https://apps.who.int>
4. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Salvat editores. Barcelona, 1990
5. Rivero Canto O, Marty Jiménez I, Morales Rojas M, Salgado Fonseca AE, Acosta Alonso N. Antecedentes históricos de la Medicina Familiar. *Mediciego* [Internet]. 2010 [citado 4 de junio de 2025];16(2). Disponible en: <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1196>
6. Skolimowski H. La mente participativa. Ediciones Atalanta, 2016.
7. Flexner A. Medical education in the United States and Canada. From the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching,

- Bulletin Number Four, 1910. Bull. W.H.O 2002;80(7):594-602. Epub 2002 Jul 30. PMID: 12163926; PMCID: PMC2567554.
8. Osler W. Osler. Modern Medicine. Philadelphia: Lea Brothers, 1907.
 9. Collins J. General Practitioners in England today: a reconnaissance. *Lancet*, 1950: 555-585
 10. Horder JP. Special vocational training for general practice. (Internet). (citado el 29 de mayo de 2025). Disponible en: <http://pmj.bmj.com/content/postgradmedj/42/484/103.full.pdf>
 11. MacWhinney I. Orígenes de la medicina de familia. En MacWhinney I. Medicina de familia. Barcelona: Mosby/Doyma, 1994.
 12. Urculo J. Semergen 50 años contigo. Fundacion Iberian livemed institute. Madrid, 2024.
 13. Campos A, Jose Maria Segovia de Arana "in memoriam". Actualidad médica. *Actual. Med*, 2016;101(797):5
 14. Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 1977;196:129-136
 15. Tudor Hart J. Going to the doctor. In: Cooter, R. Pickstone J. Medicine in the twentieth century. Amsterdam: Harwood Acad, 2000: 543-557
 16. McWhinney I.R. Primary care: core values. Core values in a changing world. *BMJ*. 1998; (316): 1807-1809
 17. Hjortdahl P. The influence of general practitioners knowledge about their patients on the clinical decision making process. *Scand J Prim Health Care*, 1992; (10): 290-294
 18. Morgan S, Pullon E, McKinlay E. Observation of interprofesional collaborative practice in primary care teams: An integrative literatura review. *Int J Nurs Stud*, 2015; (52): 217-1230
 19. Lakhani M, Baker M. Good general practitioners will continue to be essential. *BMJ*, 2006 (332): 41-43
 20. Hjortdahl P, Borchgrevik CF. Continuity of care: Influence of general practitioners knowledge about their patients on use of resources in consultations. *BMJ*, 1991 (303): 1181-1184
 21. Pellegrino E.D. Thomasma D.C. The virtues in Medical Practice. Oxford University Press, 1993.
 22. Zarco J. No es lo mismo humanización que humanismo: hacia el humanismo sociosanitario. El blog de Julio Zarco: Paseos con Thoreau. 2017. En <https://juliozarco.com>
 23. Zarco J. El arte de ser médico. Madrid. Ed Península, 2013.
 24. Zarco J. Ser y estar sano: La cultura de la salud. Madrid. Ed Península, 2010
 25. Lovo J. Ian McWhinney: los nueve principios de la medicina familiar. *Arch. Med. Fam*; 2021;23 (2):101-108.
 26. Starfield B Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q*, 2005 83(3):457-502

Si desea citar nuestro artículo:

Zarco Rodríguez J. Bases conceptuales y filosoficas del ejercicio de la medicina de familia. *An RANM*. 2025;142(02): 191-196. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.rev08

CASO CLÍNICO

SCHWANNOMA COMO FUENTE DE FALSO POSITIVO EN PET/TC: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICAS EN UN CASO CLÍNICO

SCHWANNOMA AS A SOURCE OF FALSE POSITIVE IN PET/CT: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN A CLINICAL CASE

Javier Gatón Ramírez¹; Niletys Disotuar Ruiz¹; Fernando López-Bermejo García¹; Francisco José Pena Pardo¹; María del Prado Talavera Rubio¹; Víctor Manuel Pobleto García¹

1. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Servicio de Medicina Nuclear.

Palabras clave:

Fluorodesoxiglucosa F18;
Diagnóstico
diferencial;
Neurilemoma /
diagnóstico por
imagen.

Keywords:

Fluorodeoxyglucose F18;
Diagnosis Differential;
Neurilemmoma /
diagnostic imaging.

Resumen

Varón de 48 años que acudió a su Médico de Atención Primaria tras un año y medio con molestias y picor en hombro izquierdo, con posterior aparición de cuadro de dolor en axila izquierda y palpación de nódulo. Se decide realizar ecografía que evidencia un nódulo hipoeecogénico avascular bien delimitado en planos profundos y, a continuación, se realizó TC con contraste intravenoso que evidencia una lesión focal axilar izquierda inespecífica. En ambos informes se recomienda biopsia de la lesión por su tamaño y su localización, realizándose un mes después una biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada con ecografía. A la espera de los resultados del análisis histopatológico, se decidió realizar PET/TC para descartar malignidad. La lesión mostró moderada avidéz por la FDG, algo superior a la del parénquima hepático de referencia, que orientaba a benignidad. Finalmente, la anatomía patológica fue compatible con schwannoma benigno

Abstract

A 48-year-old male presented to his Primary Care Physician after experiencing discomfort and pruritus in the left shoulder for one and a half years, followed by the onset of pain in the left axilla and the palpation of a nodule. An ultrasound was performed, revealing a well-defined, avascular, hypoechoic nodule located in the deep tissue planes. Subsequently, a contrast-enhanced CT scan was carried out, which identified a nonspecific focal lesion in the left axilla. Both imaging reports recommended a biopsy of the lesion due to its size and location. One month later, an ultrasound-guided core needle biopsy was performed. While awaiting histopathological analysis results, a PET/CT scan was conducted to rule out malignancy. The lesion demonstrated moderate FDG uptake, slightly higher than that of the reference liver parenchyma, suggesting a benign etiology. Ultimately, the histopathological examination confirmed the diagnosis of a benign schwannoma.

INTRODUCCIÓN

El schwannoma es un tumor benigno originado en la vaina de mielina de los nervios periféricos a partir de las células de Schwann. Aunque su localización más común incluye el cuello, cabeza y superficies extensoras de las extremidades, su presentación en la región axilar es extremadamente infrecuente, representando aproximadamente el 5% de los casos reportados. Estos tumores suelen ser de lento crecimiento y bien delimitados, manifestándose clínicamente como masas palpables o síntomas relacionados con el

territorio de inervación del nervio afectado. El diagnóstico se basa habitualmente en estudios de imagen como ecografía y tomografía computarizada (TC), que permiten identificar características sugestivas de la lesión y, por otra parte, análisis histopatológico que aportará el diagnóstico definitivo.

Este caso clínico aborda la presentación inusual de un schwannoma axilar en un paciente varón joven, destacando su diagnóstico diferencial y el papel de la tomografía por emisión de positrones con TC de baja dosis (PET/TC) en la evaluación de estas lesiones.

Autor para la correspondencia

Javier Gatón Ramírez

Hospital General Universitario de Ciudad Real

C/ Obispo Rafael Torija, s/n · 13005 Ciudad Real

Tlf.: +34 926 27 80 00 | E-Mail: jgaton@sescam.jccm.es

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 48 años que acudió a su Centro de Salud tras un cuadro de aproximadamente un año y 5 meses de duración, caracterizado por hormigueo y calambres en el hombro izquierdo, seguido por la aparición de un bultoma acompañado de dolor axilar homolateral.

En la exploración física se identificó un bultoma axilar izquierdo doloroso, blando y adherido a planos profundos, con características sugestivas de adenopatía. Se solicitó la realización de ecografía y se remitió al paciente a Medicina Interna.

En la ecografía se evidenció un nódulo hipoecogénico, con escasa vascularización con Doppler color, bien delimitado en planos profundos del tejido celular subcutáneo, de 39x32x36 mm, con características que impresionaban como primera posibilidad de nódulo mesenquimal, aunque dadas las dimensiones y la localización se

recomendó biopsia (FIGURA 1). Se completó el estudio con tomografía computarizada torácica con contraste intravenoso (FIGURA 2), que mostró una lesión redondeada de contenido hipodenso sin captación de contraste, de unos 35x34x40mm, que fue catalogada como inespecífica, sin poder descartar etiologías como la linfoproliferativa o la infecciosa, desde el punto de vista morfológico.

A continuación, y dado que los hallazgos referidos tanto en la ecografía como en la TC con contraste intravenoso practicados no fueron concluyentes (en la primera se hablaba de un posible nódulo mesenquimal y el segundo fue un estudio inespecífico) se decidió biopsiar la lesión. Para ello se practicó una biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía. En esta segunda, la morfología ovalada, los contornos nítidos, la semiología sólida y ecoestructura interna homogénea de la lesión junto con su escasa vascularización proporcionaron al radiólogo datos suficientes para sospechar como primera posibilidad un tumor neurogénico.

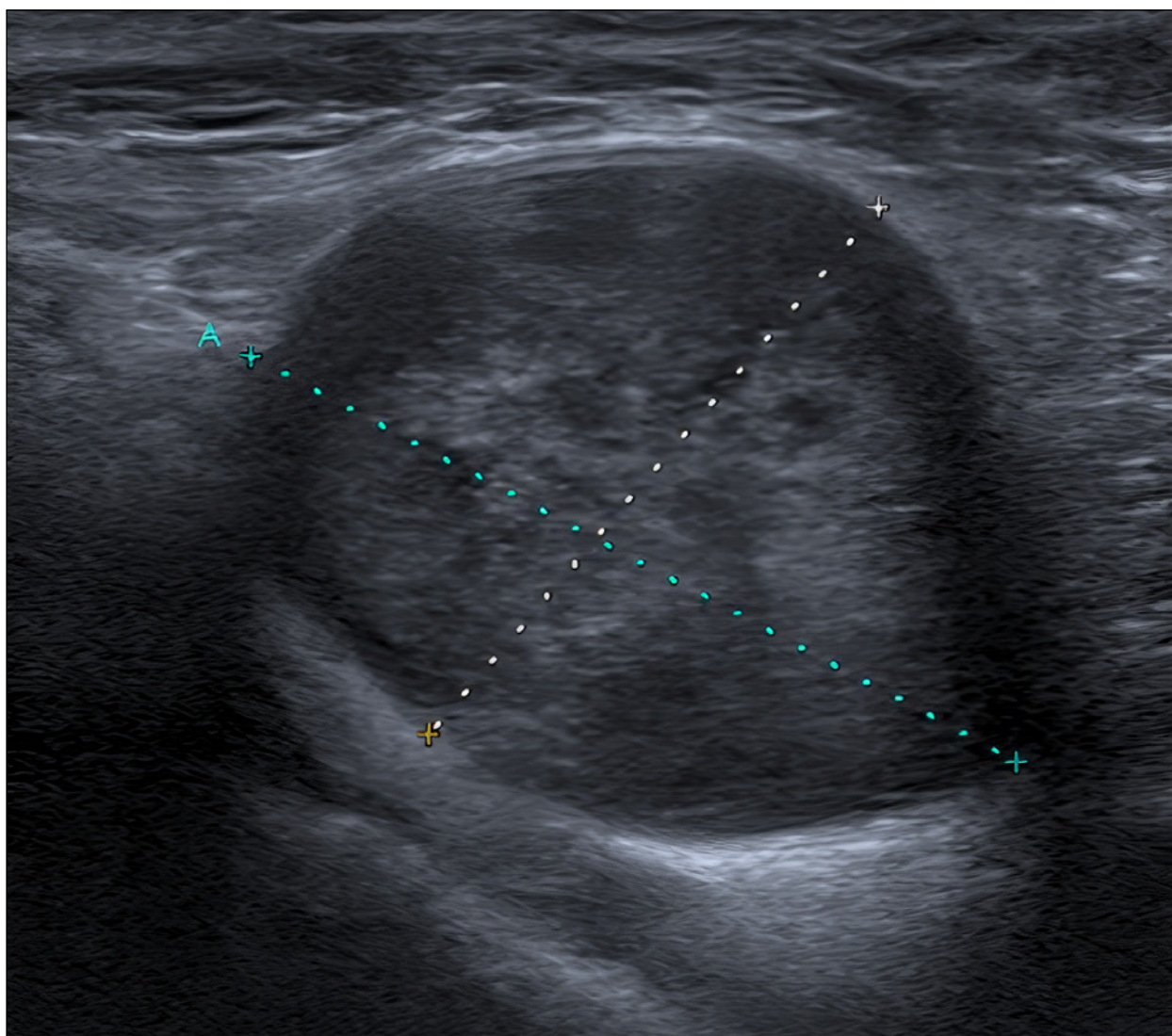


Figura 1.



Figura 2.

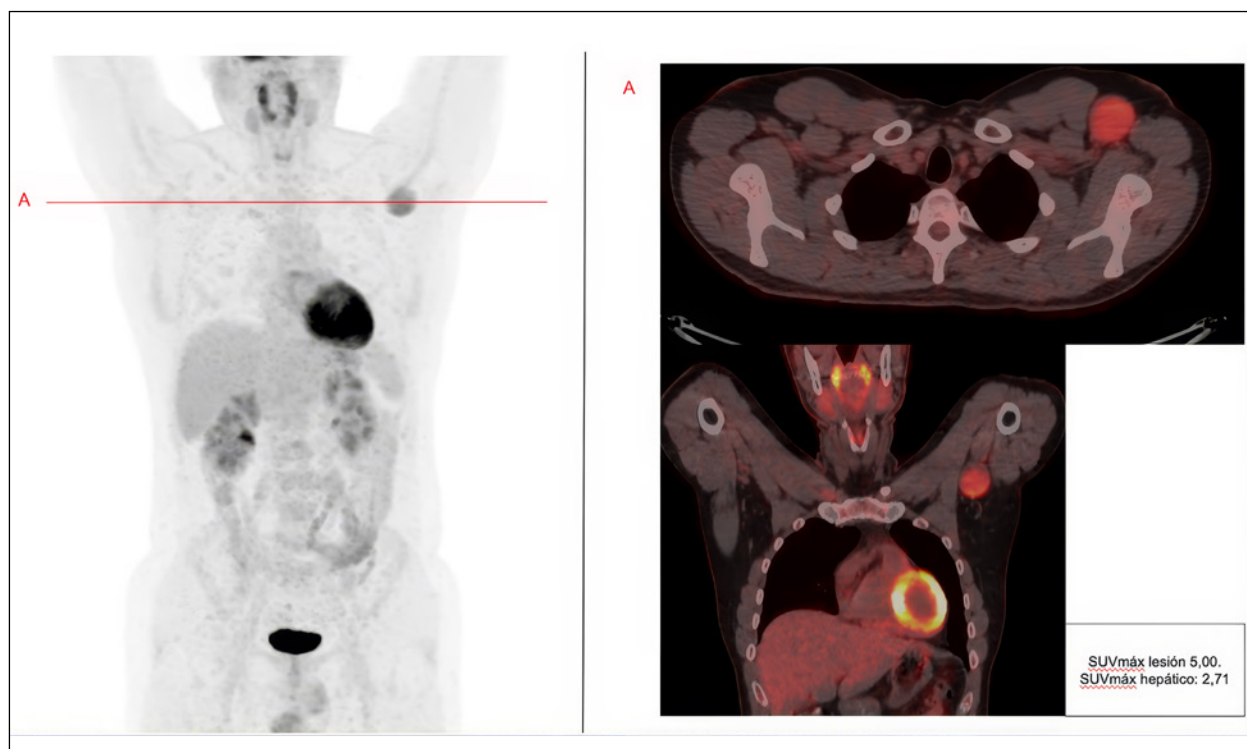


Figura 3.

Sin embargo, ante la falta de concordancia de las pruebas referidas previamente y que no se había podido descartar por completo un cuadro linfoproliferativo, se decidió desde Medicina Interna solicitar un estudio PET/TC con [18F]-FDG (FIGURA 3) a la espera de los resultados de la biopsia. Este estudio reveló una lesión nodular con distribución homogénea del radiotrazador y un SUVmax de 5.0 sin otros hallazgos relevantes. Finalmente, el análisis histológico confirmó el diagnóstico de schwannoma benigno.

DISCUSIÓN

El schwannoma es una neoplasia benigna poco frecuente en localizaciones axilares. Aunque generalmente tiene un comportamiento benigno, se han reportado casos con transformación maligna, aunque esta probabilidad es extremadamente baja. Los schwannomas malignos verdaderos son entidades extraordinariamente raras que representan solo el 0.2% de estos tumores.

Desde el punto de vista histopatológico, los schwannomas son una entidad que puede presentar un reto diagnóstico dado que existen algunas variantes como el schwannoma celular (variante benigna caracterizada con mayor celularidad y actividad mitótica comparada con schwannomas convencionales) o el schwannoma antiguo (con histologías que pueden incluir atipia nuclear degenerativa con núcleos irregulares, cambios quísticos y áreas de necrosis, hemorragia) que, siendo histologías benignas, presentan características que podrían llevar al diagnóstico erróneo de malignidad. Además, también se ha recogido en la bibliografía la existencia de una gran heterogeneidad en estos tumores que pueden presentar zonas con diferentes índices proliferativos, hecho que puede suponer un desafío cuando se realiza una biopsia de este tipo de tumores dada la limitación del muestreo.

En este contexto, el PET/TC con 18F-FDG puede ser útil para diferenciar entre histologías malignas y benignas mediante el cálculo del ratio entre el SUVmax de la lesión y el SUVmax hepático. Según algunos trabajos publicados, como el realizado por el grupo de Broski y cols., un ratio inferior a 3.0 tiene alta sensibilidad (90%) y especificidad (83%) para benignidad en estos tumores. En este caso, el SUVmax hepático fue de 2.71 y el ratio obtenido fue 1.84, lo que concuerda con los hallazgos histológicos benignos.

La presentación clínica inicial del schwannoma puede confundirse con adenopatías malignas u otras lesiones neurogénicas debido a su localización y características radiológicas similares. Por ello, es fundamental incluir esta entidad en el diagnóstico diferencial al evaluar masas axilares o supraclaviculares detectadas mediante PET/TC. Aunque los resultados del PET/TC no son definitivos para distinguir entre schwannomas benignos y malignos debido a la alta captación de FDG que

pueden presentar ambos tipos, este caso destaca la importancia de esta técnica para una aproximación diagnóstica que permita descartar con alto valor predictivo negativo las histologías más agresivas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al equipo médico por su colaboración en la atención del paciente y en la recopilación de los datos clínicos. Asimismo, expresan su agradecimiento a la revista por considerar este caso de interés y brindarle un espacio para su difusión científica.

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. Wang SY, Liu JH, Yao S, Wang SX, Shao D. PET/CT and contrast-enhanced CT imaging findings in benign solitary schwannomas. *Eur J Radiol.* 2021;141:109820. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109820.
2. Hilton DA, Hanemann CO. Schwannomas and their pathogenesis. *Brain Pathol.* 2014;24(3):205-20. doi:10.1111/bpa.12125. PMID:24450866; PMCID:PMC8029073
3. Venkataramana CG, Gupta S, Nayak R, Km S, Rai S, Rao R. Comprehensive study of ancient schwannoma: Exploring histomorphological diversity and diagnostic challenges. *Rare Tumors.* 2024;16:20363613241274259. doi:10.1177/20363613241274259. PMID:39314234; PMCID:PMC11418358.
4. Broski SM, Johnson GB, Howe BM, Spinner RJ, Amrami KK, Kaufmann TJ. Evaluation of 18F-FDG PET and MRI in differentiating benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Skeletal Radiol.* 2016;45:1097-1105

Si desea citar nuestro artículo:

Gatón Ramírez J, Disotuar Ruiz N, López-Bermejo García F, Pena Pardo FJ, del Prado Talavera Rubio M, Poblete García VM. Schwannoma como fuente de falso positivo en PET/TC: implicaciones diagnósticas en un caso clínico. *An RANM.* 2025;142(02): 197-200. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.cc01

CASO CLÍNICO

APLASIA LINFÁTICA COMO CAUSA DE EDEMA DEL PIE
DETECTADA MEDIANTE LINFOGAMMAGRAFÍALYMPHATIC APLASIA, AS A CAUSE OF FOOT EDEMA, DETECTED BY
LYMPHOSCINTIGRAPHYGerardo Molina-Mendoza¹; Francisco Nicolás-Ruiz²

1. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

2. Clínica de Medicina Nuclear "GammaCámara Murcia SL", Hospital HLA La Vega, Murcia, España.

Palabras clave:Linfogammagrafía;
Edema;
Linfedema;
Aplasia linfática;
Infancia.**Keywords:**Lymphoscintigraphy;
Edema;
Lymphedema;
Lymphatic aplasia;
Childhood.**Resumen**

Presentamos el caso de una paciente de 10 años sin antecedentes familiares. Presentó edema recurrente en el pie izquierdo de varios meses de evolución. Todas las pruebas previas fueron negativas. La linfogammagrafía realizada con ^{99m}Tc-Nanocoll mostró ausencia de drenaje linfático en toda la pierna izquierda. El diagnóstico definitivo fue aplasia linfática en la pierna izquierda. De esta manera, se demostró la importancia de la linfogammagrafía en el diagnóstico del linfedema en niños, ya que un diagnóstico precoz permite un tratamiento temprano.

Abstract

We present the case of a 10-year-old patient with no previous or family history. She presented a recurrent left foot edema of several months of evolution. All previous tests are negative. The lymphoscintigraphy performed with ^{99m}Tc-Nanocoll showed an absence of lymphatic drainage throughout the entire left leg. The definitive diagnosis was lymphatic aplasia in the left leg. In this way, the importance of lymphoscintigraphy in the diagnosis of lymphedema in children was demonstrated, because an early diagnosis allows early treatment.

INTRODUCCIÓN

La aplasia linfática es una causa poco frecuente de linfedema, que generalmente aparece en la infancia. Forma parte de los linfedemas primarios, y puede ir asociado en ocasiones a enfermedades como el síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner o el de Milroy, entre otras.

CASO CLÍNICO

A continuación, se presenta el caso de una paciente niña de 10 años, sin antecedentes personales ni familiares conocidos, que presentaba un edema progresivo de la pierna izquierda de larga evolución. Fue remitida desde el cirujano cardiovascular a Medicina Nuclear para descartar un linfedema, debido a que todas las pruebas realizadas hasta el momento habían sido negativas.

A la exploración física, se detectaba un edema de la pierna izquierda que alcanzaba el muslo, con respecto a la contralateral (Figura 1). Presentaba

signo de Stemmer positivo, signo de Cuff negativo y signo de Simarro negativo.

La linfogammagrafía se realizó administrando 18.5 MBq (0.5 mCi) por vía intradérmica en cada extremidad, en el hueco entre el primer y segundo dedo de los pies. Se realizó la imagen a la hora, a las 2 y 3 horas de su administración, analizando desde la región torácica hasta los pies, y comparando ambas imágenes entre sí (Figura 2A, B y C respectivamente). En las imágenes realizadas se observó una ausencia del radiotrazador a lo largo de todo el sistema linfático del miembro inferior izquierdo. En el resto del estudio no se detectaron otras anomalías en el sistema linfático, haciendo que los hallazgos gammagráficos fueran compatibles con un linfedema probablemente de origen primario por aplasia linfática.

El linfedema consiste en una hinchazón progresiva de las piernas debido a una alteración de la circulación linfática, que provoca una acumulación intersticial de un líquido rico en proteínas (1). En nuestra paciente el único hallazgo presente en la exploración es el signo de Stemmer. Es un hallazgo casi patognomónico del linfedema. Consiste en la incapacidad de pellizcar la piel del dorso del segundo dedo del pie(3). Una persona sana

Autor para la correspondencia

Gerardo Molina-Mendoza

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario de Ciudad Real

C/ Obispo Rafael Torija s/n · 13005 Ciudad Real, España

Tlf.: +34 678 292 746 | E-Mail: molmenger@gmail.com



Figura 1. En la imagen se aprecia un edema en los dedos de los pies y parte del dorso del pie izquierdo (flecha negra), sobre el cual al realizar la exploración física se apreció el signo de Stemmer positivo.

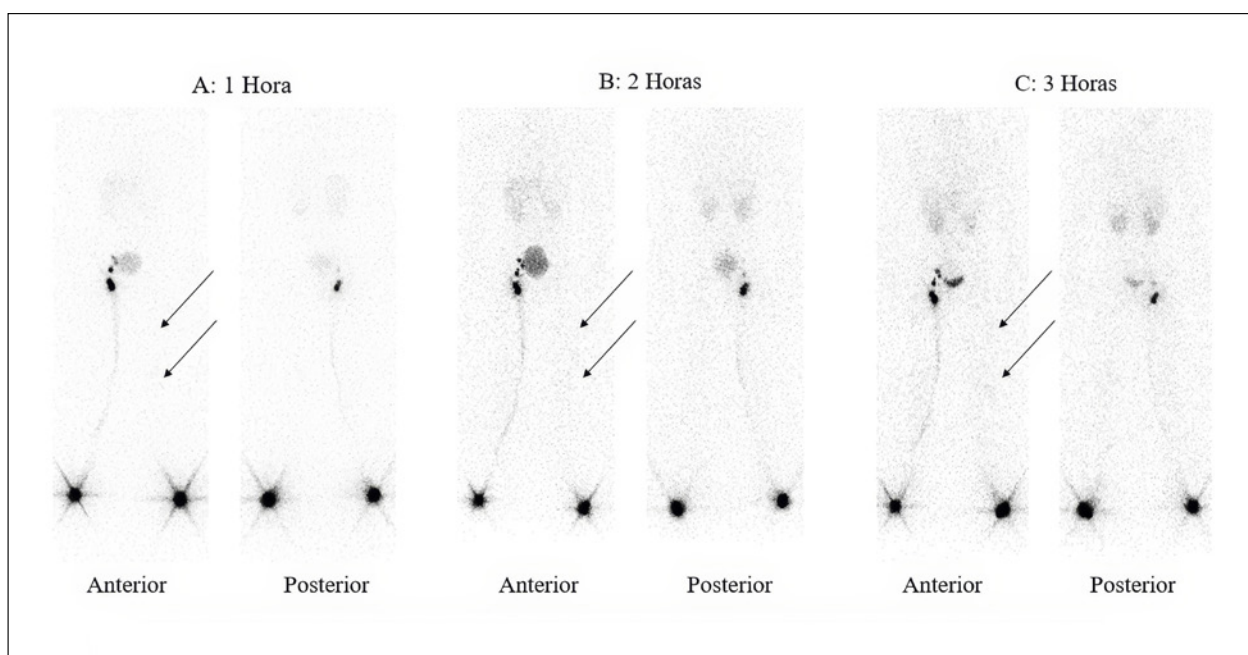


Figura 2. Linfogammagrafía de miembros inferiores en proyecciones anterior y posterior realizada a la hora (A), a las 2 (B) y 3 h (C) de la administración del radiotrazador, en las que se aprecia una ausencia de presencia de actividad a lo largo de toda la extremidad izquierda y ausencia de actividad ganglionar, patrón gammagráfico compatible con aplasia linfática.

puede hacerlo sin problema (2). Otros signos que pueden orientarnos a diagnosticar y/o descartar el linfedema son el signo de Cuff, que consiste en la interrupción brusca del edema en la articulación de los tobillos (ausente en el linfedema y presente en el lipedema) y el signo de Simarro, que se define como la aparición de dolor al pellizcar profundamente en la parte interna de la pierna por debajo de la rodilla (habitual en el lipedema y generalmente no presente en el linfedema).

El linfedema puede estar causado por una alteración en el desarrollo del sistema linfático (primario) o por una alteración adquirida en los ganglios linfáticos y vasos (secundario)(4). En ambos casos, los síntomas suelen ser un engrosamiento progresivo de una parte del cuerpo de consistencia elástica y progresivamente dura(2). Sin tratamiento, el linfedema puede agravarse debido a complicaciones cutáneas (infecciones, fibrosis) y, en los casos más graves, puede derivar en neoplasias (linfangiosarcoma o enfermedad de Stewart-Treves)(2).

En este caso, el origen del linfedema fue probablemente primario. Aunque la linfogammagrafía no puede diferenciar el origen del linfedema, hay algunas diferencias: en el linfedema primario, es típico visualizar el transporte retardado o ausente del radiotrazador y la ausencia de ganglios linfáticos desde las primeras imágenes, mientras que en el linfedema secundario, los hallazgos más comunes son la presencia de circulación colateral, linfangiectasia, disrupción de los vasos linfáticos, transporte retardado del radiotrazador y reflujo dérmico (5). El linfedema primario a veces puede asociarse con enfermedades sindrómicas, pero es una asociación rara y previamente estudiada(6). La linfogammagrafía es un procedimiento no invasivo para el diagnóstico y la diferenciación del linfedema(7). En muchos casos, la linfogammagrafía cualitativa es suficiente para el diagnóstico, pero en ocasiones ha demostrado una capacidad diagnóstica inferior a la del método semicuantitativo o cuantitativo tras la corrección de la causa(8). La detección temprana mediante linfogammagrafía es fundamental, ya que permite un tratamiento temprano y una mejor evolución de la enfermedad. En la población infantil, es fundamental establecer un diagnóstico precoz mediante linfogammagrafía para evitar el desarrollo de complicaciones derivadas(9).

AGRADECIMIENTOS

A mi mujer y mi hija, ya que sin ellas nada en mi vida tendría sentido.

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. Howman-Giles, R., Pascual, T. & Uren, R. Lymphoscintigraphy in paediatric and adolescent patients. *Clin Transl Imaging* 2016; 4, 103–117. <https://doi.org/10.1007/s40336-016-0165-z>.
2. Arias-Cuadrado A, Álvarez-Vázquez M, Martín-Mourelle R, Villarino-Díaz Jiménez C. Rehabilitación 2010;44(supl.1): 29-34.
3. Vignes S. Prise en charge des lymphœdèmes des membres. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier SAS—Paris, tous droits réservés), Techniques chirurgicales—Chirurgie Vasculaire*, 43-225, Kiné sithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-570-A-10, 2003, 10p
4. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Grant FD, Greene AK. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1571-81. doi: 10.1097/PRS.0b013e31820a64f3. PMID: 21187804.
5. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Br J Radiol*. 2007;80(951):219-26. doi: 10.1259/bjr/68256780. Epub 2006 May 25. PMID: 16728412.
6. Northup KA, Witte MH, Witte CL. Syndromic classification of hereditary lymphedema. *Lymphology* 2003;36:162-189.
7. Villa G, Campisi CC, Ryan M, Boccardo F, et al. Procedural Recommendations for Lymphoscintigraphy in the Diagnosis of Peripheral Lymphedema: the Genoa Protocol. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(1):47-56. doi:10.1007/s13139-018-0565-2. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30828401; PMCID: PMC6377575.
8. Baulieu F, Bourgeois P, Maruani A, et al. Contributions of spect/ct imaging to the lymphoscintigraphic investigations of the lower limb lymphedema. *Lymphology*. 2013;46:106–119.
9. Bellini C, Boccardo F, Campisi C, et al. Lymphatic dysplasias in newborns and children: the role of lymphoscintigraphy. *J Pediatr*. 2008;152(4):587-589, 589.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.018. PMID: 18346521

Si desea citar nuestro artículo:

Molina-Mendoza G, Nicolás-Ruiz F. Aplasia linfática como causa de edema del pie detectada mediante linfogammagrafía. *An RANM*. 2025;142(02): 201–203. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.cc02

CONVIÉRTETE EN
EL SANITARIO QUE
SUEÑAS SER

Ciencias de la Salud

GRADOS UNIVERSITARIOS

Medicina

Bioinformática y Datos Masivos

Biotechnología

Enfermería

Farmacía

Fisioterapia

Genética

Nutrición Humana y Dietética

Odontología

Óptica y Optometría

Psicología



Estudia nuestro Grado
en Medicina con
acreditación WFME.



MÁSTERES UNIVERSITARIOS

Biomecánica Deportiva (SportsBE)

Enfermería en Urgencias y Cuidados
Críticos Intrahospitalarios

Fisioterapia en Pediatría

Fisioterapia Invasiva (MVClinic)

Gestión de Empresas Biotecnológicas
de la Salud

Investigación Clínica y Aplicada en
Oncología

Psicología General Sanitaria

MÁSTERES EN FORMACIÓN PERMANENTE

Cirugía Bucal e Implantología

Medical Affairs (Amife)

Modelos Avanzados en Gestión y
Dirección Sanitaria

Ortodoncia Multidisciplinar Avanzada



Visita toda **nuestra
oferta** del área de
Ciencias de la Salud

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

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

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

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

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

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

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

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

verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicinas-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 financieras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

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

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

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

permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 14 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

CASOS CLÍNICOS

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

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

EDITORIALES

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

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

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

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores. En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

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

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

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

LISTADO DE COMPROBACIÓN

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

Sobre el Manuscrito verificar: • Que contiene la lista de palabras clave • Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes • Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes) • Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía. • Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color. • Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución. También tener presente: • Realizar una corrección ortográfica y gramatical. • Todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa. • Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet. • Realizar las declaraciones de conflicto de intereses. • Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía. • Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

* Ejemplos de referencias bibliográficas Normas Vancouver:

Libro: Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison principles of 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/10.1017/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.

EL CUIDADO QUE ESPERAS, SIN ESPERAS



En **Grupo Hospitalario HLA** estamos centrados en ti, en cuidar tu salud y tu tiempo. Por eso, contamos con una red asistencial y un equipo de profesionales en constante crecimiento para **atenderte en el momento en que lo necesites, sin esperas**. Y siempre con la calidad y la excelencia que mereces.

+ 40 años de experiencia

18 hospitales

38 centros médicos

1278 camas

+ 3M consultas

300M invertidos en 10 años

ALBACETE - ALICANTE - ALMERÍA - BARCELONA - CÁDIZ - GRANADA - GUADALAJARA
HUELVA - LLEIDA - MADRID - MÁLAGA - MURCIA - SEVILLA - ZARAGOZA

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

