

*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 [03]

DOI: 10.32440/ar.2025.142.03



**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:



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

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

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en Europa.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958  
I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2025. Anales RANM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

**Disponible en internet:**

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

Atención al lector:

[infoanales@analesranm.es](mailto:infoanales@analesranm.es)

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

**Coordinación**

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

**Diseño y maquetación**

M. Nieves Gallardo Collado

Montse López Ferres

**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 Geriatría. Universidad Complutense  
de Madrid

**Editora Jefe**

Ana M<sup>a</sup> Villegas Martínez  
Catedrática de Hematología. Universidad Complutense  
de Madrid.

**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 de la Real Academia Española de Medicina.  
Profesor Emérito, Unidad Traslacional de Cáncer Hospital Clínico  
San Carlos, Universidad Complutense, Madrid. España

Juan Carlos Izpisúa Belmonte

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

Ferry Breedveld

President of FEAM

(Federation of European Academies of Medicine)

Member of the Royal Netherlands Academy  
of Arts and Sciences

Aristides Baltodano Agüero

Pediatra, Hospital Metropolitano. San Jose, Costa Rica.

Presidente Academia Nacional de Medicina de Costa Rica

Presidente de ALANAM

Raúl Carrillo Esper

Presidente Academia Nacional de Medicina de México  
Jefe de División de Áreas Críticas, Unidad de Paciente Quemado,  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital HMG Coyoacán

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 Berrazueta Fernández · Cardiología  
Catedrático de Cardiología. Universidad de  
Cantabria

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

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

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

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

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  
CEMTRON de Madrid

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

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

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

María Trinidad Herrero Ezquerro · Anatomía  
Catedrática de Anatomía  
y 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

Benedicto Crespo Facorro · Psiquiatría  
Catedrático de Psiquiatría. Universidad de Sevilla

Ana Sánchez Fructuoso · Nefrología  
Jefa del Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San  
Carlos

Jesús Argente Oliver · Pediatría  
Catedrático de Pediatría. Universidad Autónoma de  
Madrid

Rubens Belfort · Presidente Academia de Medicina  
de Brasil

Profesor titular Departamento de Oftalmología de la  
Universidad Federal de São 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

Raúl Carrillo Esper · Presidente Academia Nacional  
de Medicina de México

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

# índice

FRAGILIDAD: CONCEPTO Y APLICACIÓN CLÍNICA .....	223
<b>FRAILTY: CONCEPT AND CLINICAL APPLICATION</b>	
Alfonso J Cruz Jentoft	
INCREMENTO DEL MAGNESIO SÉRICO Y EFECTOS METABÓLICOS DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE SGLT2 EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES .....	226
<b>INCREASE IN SERUM MAGNESIUM AND METABOLIC EFFECTS OF SGLT2 INHIBITOR TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS</b>	
Cristina Riaza Ortiz; Ana Isabel Sánchez Fructuoso	
CÓMO MEJORAR LA SALUD MENTAL DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES A TRAVÉS DE INTERVENCIONES EN EL SISTEMA EDUCATIVO .....	233
<b>IMPROVING MENTAL HEALTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS THROUGH EDUCATIONAL SYSTEM INTERVENTIONS</b>	
Álvaro Rodríguez-Torres; Olga Martín; Claudia Ruiz-Zuluaga; María Mayoral; Covadonga M Díaz-Caneja; Isabel Serrano; Ángela Ulloa; Jorge Vidal; Celso Arango	
GERIATRÍA Y CUIDADOS PALLIATIVOS: DOS ESPECIALIDADES MÉDICAS CON NUMEROSOS PUNTOS EN COMÚN .....	239
<b>GERIATRICS AND PALLIATIVE CARE: TWO MEDICAL SPECIALITIES WITH MANY COMMON POINTS</b>	
José Manuel Ribera Casado	
NUEVOS FÁRMACOS DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO DESARROLLADOS 35 AÑOS DESPUÉS DE LA DESCRIPCIÓN DE LA ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA NITROGLICERINA .....	246
<b>NEW NITRIC OXIDE DONOR DRUGS DEVELOPED 35 YEARS AFTER THE DESCRIPTION OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF NITROGLYCERIN</b>	
José Ramón de Berrazueta Fernández	
ESTENOSIS AÓRTICA: PASADO, PRESENTE Y PERSPECTIVAS FUTURAS .....	255
<b>AORTIC STENOSIS: PAST, PRESENT AND FUTURE PERSPECTIVES</b>	
Belén Albaladejo Muñoz; José Luis Zamorano Gómez	
IMPACTO DE LOS AVANCES DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES .....	263
<b>IMPACT OF ADVANCES IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING ON CARDIOVASCULAR DISEASE RESEARCH</b>	
Javier Sánchez-González; Alvaro Navarro Guzman; Carlos Galán Arriola; Borja Ibañez	
FESTINA LENTE. JARDINES Y HUERTOS TERAPÉUTICOS: LUGARES PARA EL BIENESTAR Y LA SALUD .....	270
<b>FESTINA LENTE. THERAPEUTIC GARDENS AND ORCHARDS: PLACES FOR WELLNESS AND HEALTH</b>	
Pilar Chías Navarro	

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA A EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HAILEY-HAILEY RECALCITRANTE EN UN PACIENTE PLURIPATOLÓGICO EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN A IN THE TREATMENT OF RECALCITRANT HAILEY-HAILEY DISEASE IN A MULTIPATHOLOGICAL PATIENT	.....	283
María Isabel Coll-Camps; Blanca García-Agúndez; Esteban Daudén		
MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN ADENOCARCINOMA DE PULMÓN PD-L1 POSITIVO MEDIANTE <sup>18</sup> F- FDG PET/TC MONITORING THE RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN PD-L1-POSITIVE LUNG ADENOCARCINOMA USING <sup>18</sup> F-FDG PET/CT	.....	287
Teresa Escalera Temprado; Gabriela Martínez Arias; Leticia Tardín Cardoso; Montserrat Delgado Castro; Paula Razola Alba; Alejandro Andrés Gracia		
EL LENGUAJE MÉDICO EN ESPAÑOL. UN IDIOMA, UNA MEDICINA, UN DICCIONARIO MEDICAL LANGUAGE IN SPANISH ONE LANGUAGE, ONE MEDICINE, ONE DICTIONARY	.....	291
Antonio Campos		
EL ANIMAL DELIBERANTE TEORÍA Y PRÁCTICA DE LA DELIBERACIÓN MORAL AUTOR: DIEGO GRACIA GUILLÉN EDITORIAL: TRIACASTELA MADRID 2025	.....	297
Francesc Borrell-Carrió		
NORMAS DE PUBLICACIÓN ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA	.....	300



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

# FRAGILIDAD: CONCEPTO Y APLICACIÓN CLÍNICA

## FRAILTY: CONCEPT AND CLINICAL APPLICATION

Alfonso J. Cruz Jentoft<sup>1,2</sup>

1. Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal (IRYCIS). Madrid  
 2. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

El término «fragilidad» comenzó a utilizarse en la literatura médica en la década de 1950 para describir a personas mayores que sufrían enfermedades graves o tenían un importante deterioro físico y mental. Estas personas tienen, evidentemente, un alto riesgo de morir y de sufrir nuevos problemas de salud. Sin embargo, clasificarlas como frágiles probablemente no aporta nada a su atención, pronóstico o calidad de vida frente a la caracterización precisa de sus problemas médicos y funcionales.

En las dos últimas décadas el concepto de fragilidad ha cambiado significativamente. Actualmente, particularmente en nuestro país, se considera una situación previa a la discapacidad, con la que se busca predecir el riesgo de discapacidad o de complicaciones de otras enfermedades en pacientes vulnerables, más que de describir una discapacidad ya presente. La definición más utilizada de fragilidad la describe como un estado de vulnerabilidad de una persona frente a factores estresantes tanto endógenos como exógenos que se relaciona con resultados negativos para la salud, como el deterioro funcional, la dependencia, la institucionalización, la hospitalización, un mayor coste sanitario o la morbimortalidad (1). La fragilidad se debe al agotamiento de los mecanismos compensadores y a la pérdida de homeostasis que se produce por un declive en múltiples sistemas y que provoca una disminución de la reserva funcional. Se trata de un concepto multidimensional que incluye factores biológicos, físicos, psicológicos y sociales. Además, es un estado dinámico que puede ser reversible, ya sea espontáneamente o mediante una intervención, lo que supone un elemento clave para entender su creciente importancia en todas las áreas de la medicina.

En la actualidad existen dos grandes enfoques diferentes, pero complementarios, para entender la fragilidad. La primera, descrita inicialmente por Rockwood, se basa en el desarrollo de los denominados índices de fragilidad (2). Consiste en medir el número de déficits que acumula una persona en al menos 30 variables, que pueden incluir enfermedades, síntomas, discapacidades o valores anormales de laboratorio. Los déficits se resumen en un índice de fragilidad (cociente entre déficits y número de medidas) que va de 0 (ningún déficit) a 1 (déficit en todos los elementos). Este enfoque valora la fragilidad desde un prisma multidimen-

sional, muy relacionado con el envejecimiento, e incluye también los estadios de discapacidad. Se basa en una valoración integral previa de la persona y se puede automatizar para obtenerlo a partir de bases de datos clínicas. Es especialmente útil para su aplicación retrospectiva, pero posiblemente tiene menos valor en la práctica clínica habitual o como método de cribado de la fragilidad. Hay que destacar que los índices de fragilidad son diferentes en función de las variables que incluyen.

Un segundo enfoque, más popular en nuestro entorno, se basa en la determinación de un fenotipo de fragilidad a partir de datos observables. Fue propuesto inicialmente por Fried, analizando datos del estudio estadounidense *Cardiovascular Health Study* y se basa en cinco rasgos definidos con precisión: pérdida involuntaria de peso, debilidad muscular, lentitud al caminar, sensación de cansancio y sedentarismo (3). Según estos criterios, la persona se clasifica como robusta, prefrágil (si cumple uno o dos criterios) o frágil (si cumple tres o más). Esta definición es unidimensional (solo mide la fragilidad física,) pero es sencilla de entender y ha demostrado ser un potente predictor del riesgo de caídas, incidencia de discapacidad, hospitalizaciones y mortalidad. Aunque se usa de forma rutinaria en investigación, requiere tiempo y formación para realizar cada una de las mediciones. Existen otros fenotipos, como la *Clinical Frailty Scale* (4), basada en el juicio clínico del profesional sanitario, que clasifica a la persona en una escala del 1 al 9 y cuya utilidad pronóstica se ha puesto de manifiesto durante la pandemia del COVID-19 (5). No obstante, es discutible que sea una medida de fragilidad, ya que es más bien una medida general del estado clínico y funcional global de la persona.

Entre estos dos extremos existe una pléyade de instrumentos y escalas con características muy diferentes en cuanto al número de dominios explorados, el tiempo que requieren y el entorno en que están validadas (6). Dadas las limitaciones e inconsistencias que pueden provocar las diferentes definiciones y distintos criterios diagnósticos, en los últimos años está creciendo el interés por encontrar biomarcadores de fragilidad, que incluyen aspectos genéticos y metabolómicos, factores de crecimiento, hormonas, medidas de

## Autor para la correspondencia

Alfonso J. Cruz Jentoft

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

inflamación o de metabolismo de oxidación. No obstante, por el momento parece razonable pensar que se necesitaría un panel de varios biomarcadores para caracterizar la fragilidad con precisión (7).

En cualquier caso, la pregunta que se hace cualquier clínico es: ¿de qué sirve a mi paciente que le diagnostique su estado de fragilidad? La respuesta es obvia: la fragilidad, medida con cualquier escala, es un excelente predictor del pronóstico funcional y vital, así como del uso de recursos sanitarios y sociales. Al detectar la fragilidad se puede informar al paciente sobre su pronóstico y, por tanto, tomar decisiones más acertadas a la hora de elegir la indicación de un tratamiento, especialmente si es muy agresivo. Este enfoque ya se utiliza para decidir el tratamiento del cáncer, indicar algunas cirugías o procedimientos (como la implantación percutánea de una válvula aórtica) o determinar si se inicia o no una diálisis, y es preferible al uso de la edad cronológica. El objetivo no es discriminar, sino adaptar los tratamientos a las necesidades del paciente. En general se intenta determinar si el paciente es robusto (*fit*) y, por tanto, se deben seguir los protocolos utilizados en esa enfermedad en cualquier adulto; si es dependiente, beneficiándose normalmente de un enfoque paliativo; o si es frágil, en cuyo caso precisará un tratamiento adaptado.

Lo más importante es que mediante la valoración geriátrica integral se pueden detectar y, en muchos casos, corregir los factores reversibles que provocan la fragilidad en estos pacientes (enfermedades no controladas, mala salud bucodental, polifarmacia, sarcopenia, malnutrición, depresión, anemia, hipotiroidismo, etc.)(8). De este modo, es posible mejorar el pronóstico y la capacidad de tolerancia a los tratamientos de las enfermedades graves. Este enfoque ya ha demostrado su utilidad en oncogeriatría, en la cirugía mayor (inicialmente en fracturas de cadera y, posteriormente, en otras cirugías) y en otros entornos clínicos.

Cabe destacar, por último, que detectar la fragilidad en atención primaria y en otros entornos (como recomienda el vigente Plan de Fragilidad del Ministerio de Sanidad(9)) permite prevenir la discapacidad y otros resultados adversos. Además del tratamiento de las causas subyacentes, hay evidencia sólida de que los programas de ejercicio multicomponente que incluyen ejercicios para mejorar la fuerza muscular y una intervención nutricional para aumentar la ingesta de calorías y proteínas pueden prevenir o corregir la fragilidad. La prescripción de ejercicio debe ser individualizada y detallar el tipo de ejercicio, la duración y la frecuencia; y también dinámica, pudiendo modificarse en función de los objetivos que se vayan consiguiendo y las preferencias del paciente. Un ensayo clínico multicéntrico ha demostrado que este enfoque reduce la discapacidad física en más de un 20 % (10).

La fragilidad, entendida como vulnerabilidad, ha llegado para quedarse y se impondrá en la práctica clínica como una herramienta fundamental para mejorar los resultados en los pacientes mayores.

## 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. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:625-634. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x>.
2. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal* 2001;1:323-336. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.58>.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
4. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
5. Dumitrescu F, Branje KE, Hladkowicz ES, Lalu M, McIsaac DI. Association of frailty with outcomes in individuals with COVID-19: A living review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2021;69:2419-2429. <https://doi.org/10.1111/jgs.17299>.
6. Sun Y, Witham MD, Clegg A, et al. A scoping review of the measurement and analysis of frailty in randomised controlled trials. *Age and Ageing* 2024;53:afae258. <https://doi.org/10.1093/ageing/afae258>.
7. Salvioli S, Basile MS, Bencivenga L, et al. Biomarkers of aging in frailty and age-associated disorders: State of the art and future perspective. *Ageing Res Rev* 2023;91:102044. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102044>.
8. Omura T, Sugimoto T, Kamihara T. Global Framework for Comprehensive Geriatric Assessment Implementation Following Frailty Screening. *J Am Med Dir Assoc* 2025;26:105801. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2025.105801>.
9. Ministerio de Sanidad. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022) 2022.
10. Bernabei R, Landi F, Calvani R, et al. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project). *BMJ* 2022;377:e068788. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068788>.

Si desea citar nuestro artículo:

Cruz Jentoft AJ. Fragilidad: concepto y aplicación clínica. *An RANM*. 2025;142(03): 223-224. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.ed01

CONVIÉRTETE EN  
EL SANITARIO QUE  
SUEÑAS SER

## Ciencias de la Salud

### GRADOS UNIVERSITARIOS

Medicina

Bioinformática y Datos Masivos

Biotecnología

Enfermería

Farmacia

Fisioterapia

Genética

Nutrición Humana y Dietética

Odontología

Óptica y Optometría

Psicología



### 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



Estudia nuestro Grado  
en Medicina con  
acreditación WFME.



# INCREMENTO DEL MAGNESIO SÉRICO Y EFECTOS METABÓLICOS DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE SGLT2 EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

## INCREASE IN SERUM MAGNESIUM AND METABOLIC EFFECTS OF SGLT2 INHIBITOR TREATMENT IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

Cristina Riaza Ortiz<sup>1</sup>; Ana Isabel Sánchez Fructuoso<sup>1</sup>

1. Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos Madrid.

**Palabras clave:**  
Hipomagnesemia;  
inhibidores SGLT2;  
Trasplante renal;  
Diabetes post-  
trasplante.

**Keywords:**  
Hypomagnesemia;  
SGLT2 inhibitors;  
Kidney  
transplantation;  
Post-transplant  
diabetes.

### Resumen

La hipomagnesemia es una complicación frecuente y clínicamente relevante en los receptores de trasplante renal, asociada con un mayor riesgo de disfunción del injerto, alteraciones metabólicas y eventos cardiovasculares. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), fármacos utilizados ampliamente en la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad renal crónica, podrían aportar beneficios adicionales en este contexto al mejorar las cifras de magnesio. En este estudio retrospectivo se analizaron 94 pacientes trasplantados renales tratados con iSGLT2, evaluando parámetros bioquímicos y metabólicos antes y después del inicio del tratamiento. Se observó un incremento significativo en las concentraciones séricas de magnesio, de  $1,70 \pm 0,27$  mg/dL a  $1,81 \pm 0,25$  mg/dL ( $p < 0,001$ ), acompañado de una mejoría del control glucémico y del perfil metabólico, con reducciones en la glucemia, hemoglobina glicosilada, ácido úrico, ferritina y peso corporal. El fósforo sérico mostró un aumento discreto ( $p = 0,008$ ) y el bicarbonato una leve disminución ( $p = 0,049$ ), sin impacto clínico ni deterioro del filtrado glomerular estimado. Estos hallazgos son coherentes con la evidencia reciente que señala el efecto beneficioso de los iSGLT2 sobre el magnesio sérico y su seguridad en el trasplante renal. En conjunto, los resultados refuerzan la hipótesis de que los iSGLT2 representan una opción terapéutica prometedora en trasplantados renales con hipomagnesemia, combinando protección metabólica, renal y cardiovascular.

### Abstract

Hypomagnesemia is a common and clinically relevant complication in kidney transplant recipients, associated with an increased risk of graft dysfunction, metabolic disturbances, and cardiovascular events. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i), drugs widely used in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, may provide additional benefits in this context by improving magnesium levels. In this retrospective study, 94 kidney transplant patients treated with SGLT2i were analyzed, evaluating biochemical and metabolic parameters before and after treatment initiation. A significant increase in serum magnesium concentrations was observed, from  $1.70 \pm 0.27$  mg/dL to  $1.81 \pm 0.25$  mg/dL ( $p < 0.001$ ), accompanied by improved glycemic control and metabolic profile, with reductions in blood glucose, glycated hemoglobin, uric acid, ferritin, and body weight. Serum phosphorus showed a slight increase ( $p = 0.008$ ) and bicarbonate a mild decrease ( $p = 0.049$ ), without clinical impact or deterioration in estimated glomerular filtration rate. These findings are consistent with recent evidence highlighting the beneficial effect of SGLT2 inhibitors on serum magnesium and their safety in kidney transplantation. Overall, the results support the hypothesis that SGLT2 inhibitors represent a promising therapeutic option for kidney transplant recipients with hypomagnesemia, combining metabolic, renal, and cardiovascular protection.

### Autor para la correspondencia

Ana Isabel Sánchez Fructuoso

Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos Madrid

C/ Isaac Peral, 58 · 28040 Madrid

Tlf.: +34 659 718 244 | E-Mail: sánchezfructuoso@gmail.com

MAGNESIO E INHIBIDORES DE SGLT2

Riaza Ortiz C, et al.

An RANM. 2025;142(03): 226 - 232

## INTRODUCCIÓN

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante, y desempeña un papel fundamental ya que interviene en numerosos procesos fisiológicos del organismo (1). Participa en la excitabilidad cardíaca, la regulación de la tensión arterial, la preservación de la integridad ósea, el metabolismo de la glucosa y la insulina, la síntesis proteica y la estabilidad del ADN, además de modular la respuesta inmunitaria (1,2).

La hipomagnesemia, definida como magnesio ( $Mg^{2+}$ ) sérico  $<1.8\text{mg/dL}$ , es una condición muy frecuente, y potencialmente grave en los pacientes trasplantados renales (3-6). Su elevada prevalencia se atribuye principalmente al tratamiento con fármacos como el tacrolimus, los diuréticos, especialmente las tiazidas, y el cinacalcet, todos ellos asociados con un aumento de la excreción urinaria de magnesio. En contraposición, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado ser un factor protector frente a la hipomagnesemia (3-5).

La hipomagnesemia se ha relacionado con mayor riesgo de mortalidad, disfunción del injerto y complicaciones cardiovasculares (7). Además, puede desencadenar arritmias cardíacas graves como la Torsada de Pointes (8) y alteraciones neuromusculares (parálisis neuromuscular, convulsiones, temblores y coma). También se ha vinculado con un incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), osteoporosis y deterioro progresivo de la función renal (4).

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos recomendados para pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC), habiendo demostrado beneficio tanto a nivel renal como cardiovascular (CV) (9). Sin embargo, la evidencia de su uso en trasplantados renales (TR), todavía se limita a estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis ya que los ensayos clínicos realizados excluían pacientes TR a pesar de su elevado riesgo de complicaciones renales y cardiovasculares (10). La DM es la principal causa de ERC, por lo que un porcentaje considerable de receptores de trasplante renal son diabéticos o desarrollarán diabetes postrasplante (10).

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue ampliar la evidencia sobre los posibles beneficios de los iSGLT2 en pacientes trasplantados renales, evaluando su impacto sobre las concentraciones séricas de magnesio y otros parámetros metabólicos y renales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes trasplantados renales con injerto funcionante en seguimiento en

nuestro hospital. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes trasplantados renales diabéticos que habían recibido tratamiento con iSGLT2. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con función renal estable y datos analíticos completos antes y después del inicio del iSGLT2.

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (tiempo desde el trasplante, fecha inicio iSGLT2, presencia de DM antes y después del trasplante), tratamiento inmunosupresor (tacrolimus, ciclosporina, inhibidores de mTOR, prednisona), tratamiento antidiabético, así como parámetros bioquímicos basales y 6 meses tras el tratamiento con iSGLT2: hemoglobina (Hb), glucosa, HbA1c, ácido úrico, creatinina, filtrado glomerular estimado (CKD-EPI), sodio, potasio, cloro, magnesio sérico, calcio, fósforo, perfil hepático, perfil lipídico, peso corporal y tensión. Todos los datos fueron anonimizados.

Las concentraciones séricas de iones (sodio, potasio y cloruro) se midieron mediante potenciómetría indirecta en un analizador AU 5800 (Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). El calcio, el fósforo, el  $Mg^{2+}$  y la creatinina también se midieron con el analizador AU 5800. La concentración de calcio se determinó mediante el método colorimétrico de Arsenazo III, la de fósforo mediante el método del fosfomolibdato, la de  $Mg^{2+}$  mediante el método del azul de xilidilo y la de creatinina mediante el método estandarizado de picrato alcalino IFCC-IDMS.

No fue necesario consentimiento informado de los pacientes debido a la naturaleza retrospectiva y anónima del estudio. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de nuestro centro.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas. Según su distribución, las variables continuas se describen mediante la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Para comparar las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Para comparar las variables continuas, se empleó la prueba t de Student para muestras relacionadas o el test de Wilcoxon dependiendo de si las variables presentaban o no distribución normal.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete SPSS versión 25 (SPAA Inc, Chicago, IL).

## RESULTADOS

Se incluyeron 94 pacientes trasplantados renales tratados con iSGLT2. El 76,6 % eran varones y el 23,4 % mujeres y la media de edad al inicio del tratamiento

con iSGLT2 fue de  $63,6 \pm 9,6$  años. La mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento con tacrolimus (87,2 %), un 80,9% con ácido micofenólico, un 44,7% estaban en tratamiento con prednisona, 26,6 % con inhibidores de mTOR y un 2,1 % con ciclosporina. De los pacientes incluidos, un 26,6 % presentaban diabetes previa al trasplante y el 73,4 % restante había desarrollado la diabetes posttrasplante.

En la tabla 1 se resume la evolución de los parámetros analíticos. El tratamiento con iSGLT2 se asoció con un incremento estadísticamente significativo de las concentraciones séricas de magnesio: de  $1,69 \pm 0,27$  mg/dL en el momento basal a  $1,82 \pm 0,24$  mg/dL ( $p < 0,001$ ). El aumento en las cifras de  $Mg^{2+}$  se puede ver reflejado en la Figura 1.

Tabla 1. Comparaciones por pares entre los datos registrados al inicio del estudio y a los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento con inhibidores de SGLT2.

	Basal	6 meses post-iSGLT2	P value
Peso (kg), media (DE)	79,2 (15,5)	76,7 (17,3)	0,025
TAS (mmHg), media (DE)	137,1 (17,7)	132,5 (17,2)	0,029
TAD (mmHg), media (DE)	73,9 (9,7)	70,2 (10,4)	0,001
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	13,3 (2,0)	13,7 (1,6)	0,010
Glucemia basal (mg/dl), media (DE)	149,4 (46,0)	135,1 (47,2)	0,007
Hb A1C (%), media (DE)	7,52 (1,08)	7,23 (1,12)	0,001
eGFR (ml (min), mediana (RIC)	46,5 (35,4-66,0)	45,5 (33,6-63,3)	0,222
Total colesterol (mg/dl), media (DE)	149,3 (37,7)	144,3 (28,9)	0,059
Ferritina (ng/ml), mediana (RIC)	97,8 (45,2-209,8)	96,0 (40,3-178,8)	0,001
Indice de saturación transferrina (%), mediana (RIC)	18,2 (15,4-22,9)	17,6 (13,9-22,4)	0,05
Hierro (microg/ml)	63,0 (52,0-80,0)	60,5 (49,3-74,8)	0,042
HDL colesterol (mg/dl), media (DE)	45,6 (12,2)	44,5 (11,6)	0,157
Triglicéridos (mg/dl), mediana (RIC)	156 (128-198)	165 (119-191)	0,557
Ácido úrico (mg/dl), media (DE)	6,40 (1,57)	5,94 (1,63)	0,003
Magnesio sérico (mg/dl), media (DE)	1,70 (0,27)	1,81 (0,25)	<0,001
Sodio sérico (mEq/l), media (DE)	138,0 (9,7)	139,2 (2,4)	0,261
Potasio sérico (mEq/l), media (DE)	4,64 (2,72)	4,45 (0,53)	0,493
Calcio sérico (mg/dl), media (DE)	9,61 (0,50)	9,61 (0,49)	0,939
Fósforo sérico (mg/dl), media (DE)	3,24 (0,64)	3,40 (0,70)	0,008
Bicarbonato (mEq/l), media (DE)	23,8 (3,2)	23,3 (3,1)	0,049
Glucosuria (mg/dl), mediana (RIC)	0 (0-50)	500 (500-1000)	<0,001

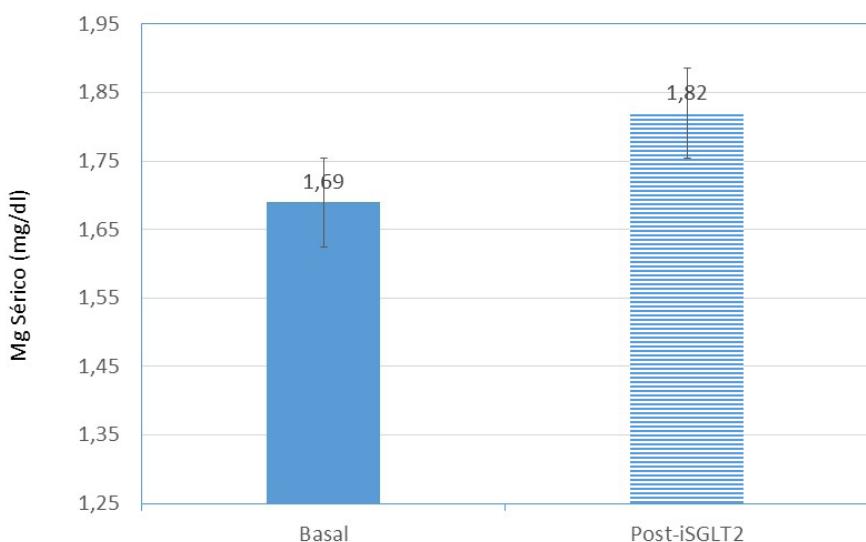


Figura 1. Representación gráfica de la evolución de las cifras de magnesio sérico antes y 6 meses después del inicio de tratamiento con iSGLT2. (medias e intervalo de confianza al 95%).

La glucemia basal disminuyó de  $149,4 \pm 46,1$  mg/dL a  $135,1 \pm 47,2$  mg/dL ( $p = 0,007$ ), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se redujo de  $7,68 \pm 1,35$  % a  $7,07 \pm 1,71$  % ( $p = 0,001$ ) y el ácido úrico sérico ( $6,40 \pm 1,57$  mg/dL vs.  $5,94 \pm 1,64$  mg/dL;  $p = 0,003$ ).

Asimismo, se objetivó un aumento de la hemoglobina de cifras basales de  $13,3 \pm 2,0$  a  $13,7 \pm 1,6$  g/dL con disminución de la ferritina, el hierro y del índice de saturación de la transferrina.

También se registró una reducción del peso corporal ( $79,2 \pm 15,5$  kg vs.  $76,8 \pm 17,3$  kg;  $p = 0,025$ ) y mejor control tensional (Tabla 1 y Figura 2).

Por otro lado, el filtrado glomerular estimado (CKD-EPI) mostró una ligera disminución no significativa. El fósforo sérico aumentó modestamente y el bicarbonato sérico se redujo ligeramente, mientras que no se observaron variaciones significativas en los niveles de sodio, potasio, calcio ni cloro.

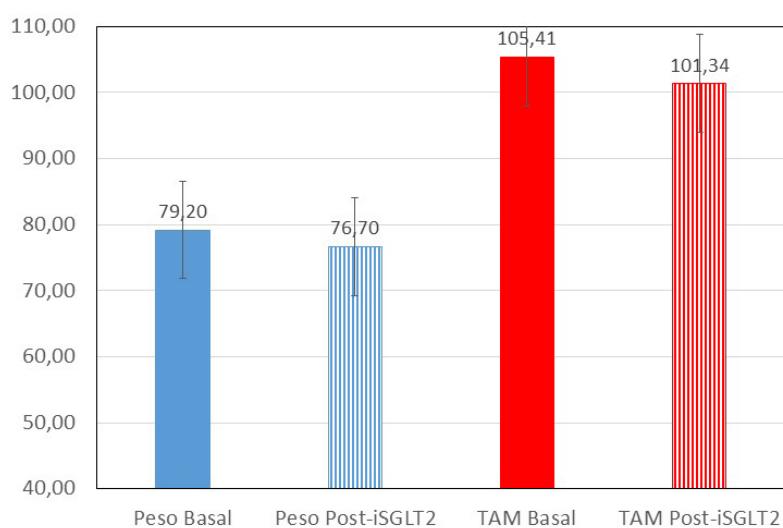


Figura 2. Representación gráfica de la evolución del peso (Kg) y tensión arterial media (TAM) (mmHg) antes y 6 meses después del inicio de tratamiento con iSGLT2. (medias e intervalo de confianza al 95%).

En dos pacientes, se suspendió el tratamiento con iSGLT2 por infecciones urinarias. No hubo ningún caso de cetoacidosis euglucémica.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se observó que el tratamiento con iSGLT2 en pacientes trasplantados renales se asoció con un incremento significativo de las concentraciones séricas de magnesio, acompañado de una mejoría en parámetros metabólicos como la glucemia, la hemoglobina glicosilada, el ácido úrico y el peso corporal, sin deterioro aparente de la función renal. Estos hallazgos son consistentes con la creciente evidencia que sugiere que los iSGLT2 pueden ejercer efectos favorables más allá del control glucémico, incluyendo una modulación beneficiosa del metabolismo mineral, particularmente del magnesio (3,4,11).

La hipomagnesemia es una alteración frecuente en pacientes trasplantados renales, atribuida principalmente al uso de diuréticos e inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus o la ciclosporina, que interfieren con la reabsorción tubular de magnesio en el túbulo contorneado distal (5,6). Diversos estudios han mostrado que hasta un 40–60 % de los receptores de trasplante renal presentan hipomagnesemia crónica, lo que se asocia a un mayor riesgo de disfunción endotelial, alteraciones metabólicas, resistencia a la insulina y eventos cardiovasculares adversos (6). En este contexto, la capacidad de los iSGLT2 para aumentar el magnesio sérico representa un hallazgo clínicamente relevante.

Los resultados de nuestro análisis se alinean con los de investigaciones previas. En un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que incluyó a 339 trasplantados renales, se demostraron mejorías significativas a los 6 y 12 meses de tratamiento con iSGLT2 en múltiples parámetros, incluyendo control glucémico, peso corporal, tensión arterial, anemia, magnesio sérico, ácido úrico y proteinuria. De forma similar, Díaz-Tocados et al. (4) revisaron la relación entre el metabolismo del magnesio y el uso de iSGLT2, destacando que estos fármacos incrementan las concentraciones séricas de magnesio tanto en pacientes con o sin diabetes mellitus, y que este efecto parece independiente del tipo específico de fármaco dentro de la clase. Secondulfo et al. (12), evaluaron a 63 receptores renales de los cuales la mitad recibía suplementos orales de magnesio y la otra mitad no (por intolerancia o coste económico), demostrando que tras iniciar dapagliflozina 10 mg, los niveles de magnesio aumentaron de forma significativa tanto a los 3 meses ( $p < 0.001$ ) como a los 6 meses ( $p = 0.039$ ), independientemente del estado diabético (12).

Hasta el momento la mayor parte de la literatura disponible documentaba este efecto de aumento de magnesio sérico principalmente en pacientes

diabéticos tratados con iSGLT2 (13), siendo más limitada la evidencia en trasplantados renales no diabéticos.

El efecto de los iSGLT2 sobre el magnesio se ha documentado también en estudios realizados en pacientes no trasplantados. Un metaanálisis de 24 ensayos clínicos con 17.820 pacientes tratados con iSGLT2, observó un aumento promedio de 0,08 mmol/L en las concentraciones séricas de magnesio frente a placebo, lo que respalda la existencia de un efecto de clase (14). Osawa et al. estudiaron retrospectivamente 62 pacientes con DM2 y ERC que iniciaron tratamiento con iSGLT2, observando un incremento significativo del magnesio sérico ya desde el primer mes, que se mantuvo a los 6 meses, con una media de incremento de 0.13 mg/dL. De forma interesante, el incremento del magnesio resultó más pronunciado en individuos con hipomagnesemia basal, lo que sugiere que el efecto podría depender del estado inicial del paciente, siendo mayor en aquellos con déficit preexistente (15).

Estos hallazgos amplían la aplicabilidad de los iSGLT2 como posible herramienta terapéutica en la hipomagnesemia postrasplante. De hecho, el estudio de Lee et al. (3) y el metaanálisis de Mahalwar et al. (16) confirman que los iSGLT2 son seguros y eficaces en este contexto, con mejoras metabólicas sostenidas sin impacto negativo sobre la función del injerto.

El mecanismo fisiopatológico que explica el incremento del magnesio sérico inducido por los iSGLT2 se considera multifactorial. En primer lugar, la inhibición del cotransportador SGLT2 en el túbulo proximal reduce la reabsorción de sodio y glucosa, lo que provoca un aumento del flujo de sodio hacia el túbulo distal. Este incremento puede estimular la reabsorción de magnesio en el túbulo contorneado distal a través del canal TRPM6 (4,17). Además, la mejoría de la resistencia a la insulina producida por los iSGLT2, contribuye a restaurar la actividad del TRPM6, reduciendo así la excreción urinaria de magnesio. Por otra parte, dado que la insulina promueve el desplazamiento del magnesio extracelular hacia el espacio intracelular, la reducción de los niveles de insulina inducida por los iSGLT2 se traduce en un incremento del magnesio extracelular. En conjunto, estos efectos explican el aumento sostenido de la magnesemia y podrían contribuir al beneficio cardiovascular observado con estos fármacos, dado que el magnesio sérico más elevado se asocia a menor riesgo de arritmias cardíacas (17). Otro factor implicado es el aumento del glucagón plasmático, el cual también potencia la reabsorción de magnesio en el TCD (17).

Tradicionalmente, la hipomagnesemia se ha tratado mediante suplementos orales de magnesio, aunque con eficacia limitada debido a la pérdida renal y la baja absorción intestinal (6). Además, los efectos secundarios gastrointestinales, especialmente la diarrea, son frecuentes y pueden agravar la pérdida de

magnesio, complicando aún más su manejo (5). En este contexto, los iSGLT2 emergen como una alternativa terapéutica innovadora y potencialmente más eficaz para corregir la hipomagnesemia refractaria.

También objetivamos una mejoría en la serie roja. Esto hallazgo sido referido en los grandes ensayos clínicos en población general (18-20) describiéndose un aumento del hematocrito de 2-4 puntos y de la hemoglobina de 0.5-1.0 g/dL. Existe evidencia sustancial de que este aumento puede atribuirse a un incremento de la eritropoyesis debido a la mejora de la hipoxia renal y a una producción más eficiente de eritropoyetina con el tratamiento con iSGLT2 (21). La reducción significativa de la ferritina y del índice de saturación de transferrina observada en nuestro estudio, puede ser debida, por lo tanto, a una mayor utilización de los depósitos de hierro. Así, se ha descrito que el uso de iSGLT2 se asocia con una disminución de los marcadores inflamatorios y del estrés oxidativo, así como a una mejora en el metabolismo del hierro (22-24).

Pese a sus ventajas, los iSGLT2 no están exentos de riesgos. El principal temor en el contexto del trasplante renal ha sido el posible incremento en la incidencia de infecciones urinarias y genitales, especialmente en mujeres, así como la aparición de cetoacidosis euglucémica (11). No obstante, estudios recientes han mostrado que la incidencia de infecciones urinarias en pacientes trasplantados tratados con iSGLT2 no difiere significativamente de la observada en aquellos que no los reciben (10,11,25). Diker Cohen et al. (10) y Hisadome et al. (25) confirmaron la seguridad y eficacia de los iSGLT2 en receptores de trasplante renal con diabetes, sin aumento de infecciones ni deterioro del injerto. Estos datos, junto con los hallazgos del presente estudio, apoyan la utilización prudente y monitorizada de los iSGLT2 en este grupo de pacientes.

En nuestro análisis, los iSGLT2 también demostraron mejoras metabólicas consistentes, incluyendo la reducción de la glucemia, la hemoglobina glicosilada, el ácido úrico y el peso corporal, resultados coherentes con lo descrito previamente en otros estudios. (11,26). Dichos efectos, sumados a la estabilidad del filtrado glomerular estimado, refuerzan la hipótesis de que los iSGLT2 no sólo son metabólicamente beneficiosos sino también seguros en pacientes trasplantados renales con función estable del injerto.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que deben reconocerse. En primer lugar, su diseño observacional limita la capacidad de establecer causalidad directa entre el tratamiento con iSGLT2 y el aumento del magnesio. Asimismo, el tamaño muestral relativamente reducido y la ausencia de un grupo control limitan la generalización de los resultados. Sin embargo, la consistencia de los resultados y su concordancia con la literatura existente fortalecen la validez de las conclusiones.

## CONCLUSIÓN

En conjunto, la evidencia actual sugiere que los iSGLT2 representan una alternativa terapéutica prometedora en pacientes trasplantados renales con hipomagnesemia. Su acción combinada, protección cardiovascular y renal junto con aumento del magnesio sérico, sin impacto negativo evidente en la función renal a corto plazo, los convierte en fármacos de interés creciente en el ámbito del trasplante renal, que podrían contribuir a mejorar el pronóstico global de estos pacientes. Se necesitan, sin embargo, ensayos clínicos específicos que evalúen la eficacia y seguridad de estos fármacos en esta población.

## 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. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
2. Touyz RM, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ. Magnesium Disorders. *N Engl J Med*. 2024;390(21):1998-2009. doi: 10.1056/NEJMra1510603. PMID: 38838313.
3. Lee SA, Verhoeff R, Hullekes F, et al. SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonist in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2025. doi: 10.1097/TP.0000000000005496. Epub ahead of print.
4. Díaz-Tocados JM, Lloret MJ, Domínguez-Coral JD, et al. Magnesium Balance in Chronic Kidney Disease: Mineral Metabolism, Immunosuppressive Therapies and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2025;26(12):5657, doi: 10.3390/ijms26125657.
5. Shah CV, Sparks MA, Lee CT. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Magnesium Homeostasis: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2024; 83(5):648-658. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.11.006.
6. Riaza Ortiz C, Fernández Fernández C, Pujol Pujol M et al. Prevalence, Risk Factors and Potential Protective Strategies for Hypomagnesemia in Kidney Transplant Recipients. *Int J Mol Sci* 2025; 26(13):6528. doi: 10.3390/ijms26136528.
7. Yin Y, Cheng Y, Zullo AR, et al. Serum Magnesium, Prescribed Magnesium Replacement and Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes: A National Cohort Study in U.S. Veterans. *Nutrients* 2025;17(13):2067. doi: 10.3390/nu17132067.

8. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89(11):1363-1372. doi: 10.1136/heart.89.11.1363.
9. Vart P. From Kidney to Heart - and Beyond - SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. *NEJM Evid.* 2025;4(11):EVIDe2500255. doi: 10.1056/EVIDe2500255.
10. Diker Cohen T, Polansky A, Bergman I, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in kidney transplant recipients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2025;51(3):101627, doi: 10.1016/j.diabet.2025.
11. Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J* 2023;16(6):1022-1034. doi: 10.1093/ckj/sfad007.
12. Secondulfo C, Vecchione N, Russo D, et al. Impact of SGLT2 Inhibitors on Magnesium in Kidney Transplant Patients with and Without Diabetes. *Int J Mol Sci* 2025; 26(7):2904. doi: 10.3390/ijms26072904.
13. Song CC, Brown A, Winstead R, et al. Early initiation of sodium-glucose linked transporter inhibitors (SGLT-2i) and associated metabolic and electrolyte outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 4(2):e00185. doi: 10.1002/edm2.185.
14. Zhang J, Huan Y, Leibensperger M, Seo B, Song Y. Comparative Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Serum Electrolyte Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney360* 2022; 3(3):477-487. doi: 10.34067/KID.0006672021.
15. Osawa K, Ohya M, Yamamoto S, et al. SGLT2 inhibitors increase low serum magnesium levels in patients with chronic kidney disease immediately after treatment. *Clin Exp Nephrol* 2025; 29(4):452-459. doi: 10.1007/s10157-024-02590-8.
16. Mahalwar G, Mathew RO, Rangaswami J. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiorenal outcomes in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024; 33(1):53-60. doi: 10.1097/MNH.0000000000000948.
17. Cianciolo G, De Pascalis A, Gasperoni L, et al. The Off-Target Effects, Electrolyte and Mineral Disorders of SGLT2i. *Molecules* 2020;25(12):2757. doi: 10.3390/molecules25122757
18. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2020;141(8):704-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
20. Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, et al. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(4):617-628. doi: 10.1002/ejhf.2132. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33615642; PMCID: PMC11497230.
21. Ekanayake P, Mudaliar S. Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors - Hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia? *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(2):102702. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102702.
22. Osonoi T, Shirabe S, Saito M, et al. Dapagliflozin Improves Erythropoiesis and Iron Metabolism in Type 2 Diabetic Patients with Renal Anemia. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023;16:1799-1808. doi: 10.2147/DMSO.S411504.
23. Wang D, Liu J, Zhong L, et al. The effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on biomarkers of inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2022;13:1045235. doi: 10.3389/fphar.2022.1045235.
24. Bray JJH, Foster-Davies H, Stephens JW. A systematic review examining the effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108368. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108368.
25. Hisadome Y, Mei T, Noguchi H, et al. Safety and Efficacy of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Kidney Transplant Recipients With Pretransplant Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective, Single-center, Inverse Probability of Treatment Weighting Analysis of 85 Transplant Patients. *Transplant Direct* 2021;7(11):e772. doi: 10.1097/TXD.0000000000001228.
26. Kanbay M, Demiray A, Afsar B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: Review of the current evidence. *Nephrology (Carlton)* 2021;26(12):1007-1017. doi: 10.1111/nep.13941.

Si desea citar nuestro artículo:

Riaza Ortiz C, Sánchez Fructuoso AI. Incremento del magnesio sérico y efectos metabólicos del tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes trasplantados renales. *An RANM.* 2025;142(03): 226-232. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.org01

## REVISIÓN

# CÓMO MEJORAR LA SALUD MENTAL DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES A TRAVÉS DE INTERVENCIONES EN EL SISTEMA EDUCATIVO

## IMPROVING MENTAL HEALTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS THROUGH EDUCATIONAL SYSTEM INTERVENTIONS

Álvaro Rodríguez-Torres<sup>1</sup>, Olga Martín<sup>1</sup>, Claudia Ruiz-Zuluaga<sup>1</sup>, María Mayoral<sup>2</sup>, Covadonga M. Díaz-Caneja<sup>1</sup>, Isabel Serrano<sup>3</sup>, Ángela Úlloa<sup>4</sup>, Jorge Vidal<sup>1</sup>, Celso Arango<sup>1</sup>

1. Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.
2. Servicio de Psiquiatría, Psicología Clínica y Salud Mental, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
3. Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid.
4. Fundación Alicia Koplowitz.

**Palabras clave:**

Salud mental;  
Infancia y  
adolescencia;  
Acoso escolar;  
Entorno escolar;  
Prevención.

**Keywords:**

Mental health;  
Childhood and  
adolescence;  
Bullying;  
School Environment;  
Prevention.

**Resumen**

La salud mental de la población infanto-juvenil ha adquirido una visibilidad sin precedentes en los últimos años. Datos recientes indican que el 48,4% de los trastornos mentales aparecen antes de los 18 años, con una edad media de inicio de 14,5 años. El acoso escolar y su expresión digital, el ciberacoso, constituyen factores de riesgo clave para la aparición y agravamiento de estas patologías. La Comunidad de Madrid ha impulsado una serie de intervenciones dirigidas a formar en materia de salud mental a profesionales de la educación, reducir la victimización, mejorar la convivencia, el aprendizaje socioemocional y prevenir trastornos mentales, con énfasis especial en los colectivos vulnerables. Entre ellas, destacan el programa escolar digital LINKlusive y el Programa de Enlace de Salud Mental y Educación. Ambas estrategias se basan en estudios que han mostrado coste-efectividad, además de haberse revelado como bien valoradas por la comunidad educativa. En este artículo se analizan los principales hallazgos derivados de su aplicación, así como los retos y oportunidades para su implementación generalizada.

**Abstract**

The mental health of children and adolescents has gained unprecedented visibility in recent years. Recent data indicate that 48.4% of mental disorders appear before the age of 18, with an average age of onset of 14.5 years. School bullying and its digital manifestation, cyberbullying, are key risk factors for the emergence and worsening of these conditions. The Community of Madrid has promoted a series of interventions aimed at training education professionals in mental health, reducing victimization, improving coexistence, promoting socio-emotional learning, and preventing mental disorders, with a special emphasis on vulnerable groups. Among them, the web-assisted school program LINKlusive and the Mental Health Clinical Liaison Programme for Schools. Both strategies are based on studies that have demonstrated cost-effectiveness, and have also been highly valued by the educational community. This article analyzes the main findings derived from their implementation, as well as the challenges and opportunities for their widespread adoption.

**Autor para la correspondencia**

Celso Arango López

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

## INTRODUCCIÓN

La salud mental infantojuvenil se ha convertido en una prioridad creciente en las agendas públicas, educativas y sanitarias. La evidencia científica señala que el 48,4% de los trastornos mentales se inician antes de los 18 años, con una edad media de aparición en torno a los 14,5 años (1). La infancia y la adolescencia, por tanto, representan un periodo crítico para detectar precozmente síntomas, prevenir el empeoramiento y actuar sobre los factores de riesgo (1,2).

En los últimos años, distintos estudios epidemiológicos alertan de un aumento en los problemas de salud mental entre los jóvenes. Estos estudios incluyen datos de malestar emocional autopercebido y datos de diagnósticos clínicos. La Encuesta Nacional de Salud de España muestra una prevalencia creciente de sintomatología depresiva y ansiosa en menores de 18 años, especialmente entre las adolescentes. Un estudio reciente con más de 2.000 jóvenes revela que un 16,34% considera que su salud mental es insatisfactoria y otro 28,67% la califica como regular (3). Además, la conducta suicida ha experimentado un repunte y ha pasado a constituir la principal causa de muerte entre los 12 y los 29 años en nuestro país (4).

A nivel global, se estima que los trastornos mentales afectan a uno de cada siete adolescentes; la depresión, la ansiedad y los trastornos del comportamiento son los más frecuentes (5). El suicidio es la cuarta causa de muerte entre jóvenes de 15 a 19 años a nivel mundial y más del 50% de los trastornos mentales no se detectan ni se tratan a tiempo (5). La carga de enfermedad mental en la adolescencia no solo compromete el bienestar presente, sino que predice resultados negativos en la vida adulta, como desempleo, enfermedades físicas crónicas y exclusión social (2,5).

La carga económica asociada a los trastornos mentales en la infancia y adolescencia es considerable. A nivel global, se ha estimado que estos trastornos generaron en 2017 un coste cercano a 1,19 billones de dólares, con más de 565.000 millones correspondientes a costes directos y el resto atribuidos a pérdidas de productividad y repercusión en el entorno familiar (6). Además, los estudios muestran que los niños y adolescentes con trastornos mentales presentan un uso de recursos sanitarios significativamente mayor que sus pares sin patología mental (7). Desde una perspectiva macroeconómica, la OCDE estima que los trastornos de salud mental implican más del 4 % del PIB en costes combinados (sanatorios, sociales y de productividad) en los países europeos, y dado que la mayoría de los trastornos se inicia en edades tempranas, una parte sustancial de esta carga económica tiene su origen en la infancia y la adolescencia (8).

Diversos determinantes influyen en la potencial presentación de trastornos mentales en la infancia y la adolescencia: el entorno familiar, el nivel

socioeconómico, la exposición a violencia o discriminación, el acceso a servicios de salud y la calidad de las relaciones en el entorno escolar, entre otros. Una revisión paraguas publicada en 2024 sugiere asociaciones sólidas y consistentes entre las experiencias adversas en la infancia (ACEs - Adverse Childhood Experiences) y múltiples trastornos mentales en la edad adulta. Las ACEs se vinculan de manera dosis-dependiente con trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos por estrés postraumático, trastornos de personalidad y conductas suicidas, así como con dificultades cognitivas y peor funcionamiento social. Este estudio identifica alteraciones neurobiológicas y ejecutivas asociadas a la exposición prolongada al trauma infantil, propone las ACEs como uno de los predictores más robustos de psicopatología adulta y subraya la importancia de intervenciones tempranas y preventivas (9).

Entre los factores con mayor impacto negativo en la salud mental de la infancia y la adolescencia se encuentra el acoso escolar, así como su manifestación digital a través del ciberacoso. La presencia sostenida del acoso escolar se ha relacionado con una mayor probabilidad de sufrir trastornos del estado de ánimo, ansiedad, síntomas psicóticos y comportamientos autolesivos (10). En este contexto, urge reforzar la capacidad preventiva del sistema educativo y mejorar la coordinación con los servicios de salud mental. La escuela no solo es un espacio de aprendizaje académico, sino también un ámbito clave de socialización, convivencia y desarrollo emocional. La integración en el grupo de iguales, la aceptación de las diferencias, la prevención del acoso y la promoción de la empatía son pilares fundamentales para el desarrollo de una salud mental positiva (11,12).

## ACOSO ESCOLAR Y CIBERACOSO

El acoso escolar es un problema de salud pública que ha ido tomando relevancia en los últimos años y que es en la actualidad foco de debate constante. Para explicar en qué consiste el acoso entre escolares, resulta necesario mencionar el pionero trabajo del psicólogo noruego Olweus (13), quien lo definió como una conducta de persecución física y/o psicológica, repetida en el tiempo, en la que existe un desequilibrio de poder entre agresor y víctima. El acoso escolar puede adoptar formas físicas, verbales o relacionales, y la pasividad del entorno convierte a los testigos en cómplices. A menudo, hasta en un 20% de los casos, la víctima también ejerce acoso. La prevalencia del acoso escolar varía entre el 15 y el 50%; en España del 18% para niños y del 10-11% para niñas, según un estudio comparativo en 33 países (14).

Factores como comportarse de forma distinta, tener algún trastorno mental, discapacidad, ser migrante o tener un índice de masa corporal elevado incrementan la probabilidad de sufrir acoso (15,16). Un estudio en la Comunidad de Madrid

señala que más del 40% de los alumnos asocian el riesgo de acoso con “comportarse diferente” (17). Los jóvenes con trastornos del neurodesarrollo o patologías psiquiátricas tienen un riesgo significativamente mayor de verse implicados en el acoso: como víctimas (OR 2,85 en acoso y OR 2,07 en ciberacoso), agresores (OR 2,42 y OR 1,91, respectivamente) o víctima-agresores (OR 3,66 y OR 1,85, respectivamente), en comparación con sus pares sin estas condiciones (18).

El acoso escolar se asocia estrechamente con problemas de salud mental, incrementando la probabilidad de desarrollar ansiedad, psicosis, depresión, conductas suicidas o adicciones [19]. Sus efectos también se extienden a la salud física: las víctimas presentan mayor riesgo de diabetes tipo 2, accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio, vinculados a la acumulación de factores como obesidad, inflamación crónica o hipertensión, lo que supone una disminución de la esperanza de vida (19). Asimismo, el acoso predice peor situación laboral y exclusión social en la adultez (19). Al mismo tiempo, los jóvenes con problemas de salud mental son más vulnerables a la victimización. Se ha encontrado que el rechazo por parte de los compañeros constituye un importante factor de riesgo de autorrechazo (20), problemas de autorregulación emocional (21), depresión (22) y conductas antisociales o autodestructivas (20,23,24). Esta relación es bidireccional: los problemas socioemocionales previos pueden aumentar la probabilidad de ser rechazado, y la experiencia de rechazo intensifica dichas dificultades (11,12).

En las últimas décadas, el acoso ha traspasado el ámbito físico para expandirse por medios digitales, dando lugar al ciberacoso (25,26). Este fenómeno puede ser más nocivo por su permanente accesibilidad, anonimato y capacidad de viralización. La difusión de agresiones por redes sociales y la indiferencia de los testigos agravan su impacto emocional. Además, muchos agresores digitales presentan desconexión moral o son víctimas en su entorno familiar (26). Aunque se tiende a pensar que el ciberacoso es un fenómeno independiente, los datos indican que suele coexistir con el acoso tradicional. Solo el 1% del alumnado sufre exclusivamente ciberacoso, según Wolke et al. (27). Una revisión paraguas publicada en 2025 sintetiza la evidencia más robusta disponible sobre la victimización por ciberacoso en niños y adolescentes. En cuanto a los factores de riesgo, la revisión identifica como predictores más consistentes el uso intensivo de redes sociales, la baja supervisión parental, la presencia de dificultades emocionales previas y, especialmente, la coexistencia de acoso escolar tradicional. Por el contrario, el apoyo social de iguales, un clima escolar positivo, la supervisión parental activa y el desarrollo de habilidades socioemocionales actúan como factores protectores fundamentales. Respecto a las consecuencias, el ciberacoso se asocia de forma consistente con síntomas de depresión, ansiedad y estrés postraumático, conductas autolesivas, conductas suicidas,

baja autoestima y peor rendimiento académico, presentando un impacto transdiagnóstico sobre el bienestar. Por último, sugiere que las intervenciones más efectivas son las de carácter multicomponente, que combinan acciones en la escuela, la familia y el entorno digital (28).

## INTERVENCIONES EN EL ENTORNO EDUCATIVO

Las escuelas representan un entorno clave para la promoción de la salud mental infantojuvenil. Al ser espacios donde los menores pasan más de mil horas anuales y dado que la escolarización es universal, ofrecen oportunidades únicas para implementar estrategias preventivas y de promoción del bienestar. En esta línea se encuentra la recomendación de la OMS de ofrecer servicios de salud mental dentro de entornos ecológicos como colegios y lugares de trabajo, lo cual representa un enfoque innovador y necesario (5,29). Según dicha recomendación, se enfatizan los siguientes puntos:

1. Promover el bienestar desde la prevención y los entornos naturales.
2. Abordar determinantes sociales y estructurales, no solo síntomas clínicos.
3. Trabajar desde una perspectiva intersectorial, con políticas integradas y recursos humanos formados.
4. Incluir la voz de personas con experiencia vivida en la planificación.

Numerosas investigaciones han demostrado la eficacia de intervenciones escolares integrales, especialmente aquellas que promueven la inclusión, el respeto y la participación activa del alumnado en la mejora de la convivencia escolar (30). Asimismo, diversos metaanálisis señalan que los programas escolares bien diseñados pueden reducir la prevalencia de acoso entre iguales en torno a un tercio y mejorar indicadores globales de salud mental (30); los componentes más robustos de dichos programas son: aprendizaje socioemocional, entrenamiento en habilidades de resolución pacífica de conflictos, fomento de la empatía, normas escolares claras y participación activa de las familias. Las investigaciones estiman que las intervenciones anti-acoso escolar en entornos educativos aportan un PIN de 147 en cuanto a la efectividad sobre acoso escolar y un PIN de 107 en cuanto a la efectividad sobre la salud mental (30). El PIN (Population Impact Number) es un indicador utilizado en medicina para expresar cuántas personas en la población deben estar expuestas a una intervención o un tratamiento para evitar un evento adverso en una persona; cuanto más baja es la cifra, mayor es el impacto de la intervención a nivel poblacional. Cabe destacar la magnitud de las cifras PIN expuestas en comparación con prácticas estandarizadas como

la administración de aspirina tras un primer accidente cerebro-vascular no hemorrágico (PIN de 35.450) o la vacunación contra el virus del papiloma humano en niñas para prevenir el cáncer de cérvix (PIN de 324) (30). Asimismo, es conveniente conocer que las intervenciones escolares para prevenir el acoso escolar no son solo efectivas, sino también coste-efectividad. Según una revisión publicada en The Lancet Psychiatry, por cada euro invertido en la mejora del clima escolar en los colegios y en la reducción del acoso escolar, hay un retorno de entre 10 y 17 euros a corto y medio plazo (31).

### Programa LINKlusive

LINKlusive es un programa digital antiacoso escolar que se basa en SociEscuela, una herramienta online de evaluación del acoso escolar ampliamente utilizada en la Comunidad de Madrid (por más de 100.000 estudiantes al año) en los últimos años (32). Este programa tiene un componente universal preventivo dirigido a padres, profesores y alumnos; y un componente dirigido a las situaciones de acoso escolar identificadas.

El programa fue evaluado en un ensayo aleatorizado por conglomerados llevado a cabo en centros de primaria y secundaria de Madrid. En comparación con las prácticas habituales de abordaje del acoso escolar en este ámbito, LINKlusive se asoció con una reducción 32% mayor en la victimización por acoso escolar en educación primaria, con efectos similares en niños con necesidades educativas especiales (32). En estudiantes que ya presentaban victimización por acoso escolar al inicio del estudio, LINKlusive se asoció con una mayor mejoría en sintomatología y calidad de vida en ambos ciclos educativos (32). Esto apoya la potencial utilidad de LINKlusive para la prevención universal del acoso escolar en educación primaria y la mejora de la salud mental en niños y adolescentes que han experimentado victimización.

### Programa de Enlace de Salud Mental y Educación

Iniciado en 2022 por la Comunidad de Madrid, el Programa de Enlace de Salud Mental y Educación integra equipos itinerantes compuestos por un psiquiatra infantil, un psicólogo clínico y una enfermera especializada que generalmente visitan con una frecuencia quincenal los centros educativos. Consta de cinco subprogramas que son los siguientes:

- **Vuelta a la escuela:** atención a estudiantes con trastorno mental grave que han requerido tratamiento intensivo en un hospital.
- **Atiende-alumnos:** atención a estudiantes con un trastorno mental diagnosticado y en seguimiento en su Centro de Salud Mental (o en otras unidades de salud mental).

- **Identifica:** apoyo y formación para docentes y orientadores en la identificación, detección y manejo de signos de alerta de trastornos mentales en sus estudiantes.
- **Evaluar y derivar:** evaluación, atención y derivación, si precisa, de estudiantes con signos de alerta de trastornos mentales.
- **Prevención y promoción:** prevención y promoción de la salud mental infantil y adolescente en los centros educativos mediante talleres a profesorado, alumnado y familias.

Durante el curso 2024-2025 el programa se desarrolló en 117 colegios ordinarios y 14 de educación especial en los cuales están escolarizados 67.436 estudiantes. Se celebraron 1.216 reuniones con profesorado, se gestionaron 34 reincorporaciones posthospitalarias y se evaluaron 876 nuevos casos; de estos, el 60,3 % se resolvieron en el propio centro y solo el 39,7 % precisaron derivación externa (33).

### DISCUSIÓN

Los datos presentados evidencian el impacto significativo del acoso escolar en la salud mental infanto-juvenil y la necesidad urgente de estrategias integrales de prevención. Tanto LINKlusive como el Programa de Enlace de Salud Mental y Educación constituyen intervenciones basadas en estudios que muestran efectividad, alineadas con las recomendaciones internacionales sobre salud mental en la infancia y la adolescencia (29,32,33,34).

El carácter multicomponente de LINKlusive, que involucra a estudiantes, docentes y familias, y su fundamentación en técnicas participativas y de aprendizaje emocional, pueden explicar su efectividad en la reducción de la victimización en educación primaria. Esta intervención resulta particularmente relevante en contextos donde las necesidades educativas especiales y la diversidad funcional aumentan el riesgo de acoso escolar (2,18,32).

Por su parte, el Programa de Enlace de Salud Mental y Educación ofrece una vía innovadora de colaboración entre los sistemas educativo y sanitario. La presencia regular de profesionales de salud mental en los centros escolares facilita la identificación precoz, mejora la coordinación interinstitucional y permite una atención más accesible y contextualizada, desarrollando una intervención preventiva en todos los niveles posibles. La baja tasa de derivación externa registrada apoya su utilidad como dispositivo de contención preventiva (33,34).

A pesar de los resultados alentadores, persisten desafíos. La sostenibilidad económica de estos programas requiere un compromiso político a

largo plazo. A este respecto, existe en la actualidad un estudio llevado a cabo por el Hospital Gregorio Marañón en colaboración con la institución London School of Economics and Political Science con el objetivo de medir la sostenibilidad y el impacto económico del Programa de Enlace de Salud Mental y Educación. Dicho estudio trabaja con datos preliminares de un coste anual de 6,7 € por alumno y un ICER (Razón Incremental de Coste-Efectividad) dominante frente al modelo convencional (34).

Por último, señalar que si bien algunas intervenciones escolares en salud mental han mostrado resultados alentadores, la evidencia disponible sobre sus efectos sostenidos resulta menos consistente. Diversas investigaciones sugieren que los programas universales generan únicamente reducciones modestas y transitorias en síntomas de ansiedad y depresión, con una tendencia a la desaparición del efecto a medio plazo. Además, ciertos estudios han planteado la existencia de posibles efectos adversos, como un incremento del malestar en el alumnado sin sintomatología previa o una disminución de comportamientos prosociales. En este sentido, se hace imprescindible avanzar en investigaciones rigurosas y de alta calidad que permitan evaluar con precisión la eficacia, la seguridad y la legitimidad de estas estrategias en el ámbito educativo.

## CONCLUSIONES

La salud mental en la infancia y la adolescencia constituye uno de los desafíos más importantes para los sistemas sanitarios, educativos y sociales. La elevada prevalencia de trastornos mentales en estas etapas, su inicio temprano y su impacto duradero sobre el desarrollo, la calidad de vida y la integración social hacen imprescindible intervenir desde una perspectiva preventiva y comunitaria.

El entorno escolar, por su carácter universal, su capacidad de detección precoz y su influencia en el desarrollo psicosocial, se revela como uno de los espacios más prometedores para la intervención. Las experiencias analizadas en este artículo (el programa digital LINKlusive y el Programa de Enlace de Salud Mental y Educación) ofrecen ejemplos concretos basados en la evidencia científica de cómo abordar de manera preventiva y sistematizada el sufrimiento psíquico de los menores. No obstante, su generalización exige una apuesta política sostenida, la consolidación de estructuras interinstitucionales y la evaluación continua de sus efectos. Invertir en salud mental desde la infancia no solo es una cuestión de justicia y equidad, sino también una decisión eficiente desde el punto de vista económico y social. En un momento en que los trastornos mentales en niños y adolescentes siguen aumentando, estas experiencias deben servir de referencia para orientar las políticas públicas y reforzar el compromiso colectivo con el cuidado de la infancia.

## AGRADECIMIENTOS

El Programa de Enlace de Salud Mental y Educación ha sido creado e implementado gracias a la colaboración de la Fundación Alicia Koplowitz y el Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Agradecemos el apoyo de la Fundación Alicia Koplowitz, la Fundación Nemesio Díez, la Fundación Mutua Madrileña y la Fundación Zúrich, cuyo respaldo ha sido esencial para la consolidación y expansión del programa.

Finalmente, a la Consejería de Sanidad y la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid, así como al Instituto de Salud Carlos III, por su compromiso con la salud mental infanto-juvenil.

## CONFLICTOS DE INTERESES

El Dr. Álvaro Rodríguez Torres ha recibido honorarios o subvenciones de Álter, Exeltis, Janssen, Lundbeck, Neuraxpharm, Otsuka, Pfizer, Recordati y Rovi.

Dª Olga Martín ha recibido honorarios o subvenciones de Danone S.A., Pfizer, Banco de España, Médicos Sin Fronteras, Cualtis Vitality, Fundación Alicia Koplowitz, Colegio Libre de Eméritos, Colegio Oficial de Psicología de Madrid, Consejo General de la Psicología, Liceo Sorolla y Fundación AMAI TLP.

La Dra. Covadonga Martínez Díaz-Caneja ha recibido honorarios de Angelini y Johnson & Johnson.

El Dr. Celso Arango ha sido consultor o ha recibido honorarios o subvenciones de Abbot, Acadia, Ambrosetti, Angelini, Biogen, BMS, Boehringer, Carnot, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Medscape, Menarini, Minerva, Otsuka, Pfizer, Roche, Rovi, Sage, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion, Takeda y Teva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281-295. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34079068; PMCID: PMC8960395.
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-55.

3. Fundación Atalaya, Observatorio de Salud Mental Infanto-Juvenil. Inquietudes, preocupaciones y salud mental de la juventud en España. Madrid: Fundación Atalaya; 2024.
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Año 2022. Madrid: INE; 2023.
5. World Health Organization. Adolescent mental health. Geneva: WHO; 2021.
6. Patel V, Saxena S, Lund C, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018;392(10157):1553-1598.
7. Kose I, Feijen-de Jong EI, Reijneveld SA, Jansen DEMC. Excess health care costs for children and adolescents with mental disorders: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32(5):733-50.
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Mental Health and Work: Towards Better Mental Health of Children and Adolescents. Paris: OECD Publishing; 2021.
9. Abate BB, Sendekie AK, Merchaw A, et al. Adverse Childhood Experiences Are Associated with Mental Health Problems Later in Life: An Umbrella Review of Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychobiology*. 2025;84(1):48-64.
10. Arseneault L. Annual Research Review: The persistent and pervasive impact of being bullied in childhood and adolescence: implications for policy and practice. *J Child Psychol Psychiatry*. 2018;59(4):405-421.
11. Ladd GW. Children's peer relations and social competence: A century of progress. New Haven: Yale University Press; 2005.
12. Rubin KH, Bukowski WM, Laursen B, editors. Handbook of Peer Interactions, Relationships, and Groups. New York: Guilford Press; 2011.
13. Olweus D. Bullying at school: What we know and what we can do. Oxford: Blackwell Publishing; 1993.
14. Craig W, Harel-Fisch Y, Fogel-Grinvald H et al. A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries. *Int J Public Health*. 2009;54(S2):216-224.
15. Sentenac M, Gavin A, Arnaud C, Molcho M, Nic Gabhainn S, Godeau E. Victims of bullying among students with a disability or chronic illness and their peers. *J Adolesc Health*. 2011;48(5):461-466.
16. Wang J, Iannotti RJ, Nansel TR. School bullying among adolescents in the United States. *J Adolesc Health*. 2009;45(4):368-375.
17. Martin Babarro J. Assessment and detection of peer-bullying through analysis of the group context. *Psicothema*. 2014;26(3):357-363.
18. Abregú-Crespo R, Garriz-Luis A, Ayora M et al. School bullying in children and adolescents with neurodevelopmental and psychiatric conditions: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(2):122-134.
19. Takizawa R, Maughan B, Arseneault L. Adult health outcomes of childhood bullying victimization. *Am J Psychiatry*. 2014;171(7):777-784.
20. Coie JD, Dodge KA. Aggression and antisocial behavior. In: Damon W, Eisenberg N, editors. *Handbook of Child Psychology*. 5th ed. New York: Wiley; 1998.
21. Eisenberg N, Spinrad TL, Eggum ND. Emotion-related self-regulation and its relation to children's maladjustment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:495-525.
22. Reijntjes A, Kamphuis JH, Prinzie P, Telch MJ. Peer victimization and internalizing problems in children: A meta-analysis. *Child Abuse Negl*. 2010;34(4):244-252.
23. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Hubbard A, Boyce WT. School bullying and youth violence. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1035-1041.
24. Gini G, Pozzoli T. Association between bullying and psychosomatic problems: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123(3):1059-1065.
25. Tokunaga RS. Following you home from school: A critical review and synthesis of research on cyberbullying victimization. *Comput Human Behav*. 2010;26(3):277-287.
26. Hinduja S, Patchin JW. Bullying beyond the schoolyard. Thousand Oaks, CA: Corwin Press; 2009.
27. Wolke D, Lee K, Guy A. Cyberbullying: a storm in a teacup? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(8):899-908.
28. Kasturiratna KTAS, Hartanto A, Chen CHY, Tong EMW, Majeed NM. Umbrella review of meta-analyses on the risk factors, protective factors, consequences and interventions of cyberbullying victimization. *Nat Hum Behav*. 2025;9(1):101-132.
29. World Health Organization. \*Comprehensive mental health action plan 2013-2030.\* Geneva: World Health Organization; 2021.
30. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M et al. Assessment of school anti-bullying interventions: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr*. 2021;175(1):44-55.
31. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(7):591-604.
32. Arango C, Martín-Babarro J, Abregú-Crespo R et al. A web-enabled, school-based intervention for bullying prevention (LINKlusive): a cluster randomised trial. *E Clinical Medicine*. 2024 Jan 26;68:102427.
33. Observatorio de Salud Mental Infanto-Juvenil. Informe de resultados del Programa de Enlace de Salud Mental y Educación de la Comunidad de Madrid. 2024.
34. Camacho-Rubio J, Ulloa Á, Parellada M et al. \*The Mental Health Clinical Liaison Programme for Schools: developing a new approach in Child and Adolescent Mental Healthcare in Spain.\* *Int Rev Psychiatry*. 2024;1-11.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Rodríguez-Torres A, Martín O, Ruiz-Zuluaga C, Mayoral M, Díaz-Caneja CM, Serrano I, Ulloa Á, Vidal J, Arango C.** Cómo mejorar la salud mental de los niños y adolescentes a través de intervenciones en el sistema educativo. *An RANM*. 2025;142(03): 233-238. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.rev01

---

## REVISIÓN

# GERIATRÍA Y CUIDADOS PALLIATIVOS: DOS ESPECIALIDADES MÉDICAS CON NUMEROSOS PUNTOS EN COMÚN

## GERIATRICS AND PALLIATIVE CARE: TWO MEDICAL SPECIALITIES WITH MANY COMMON POINTS

José Manuel Ribera Casado<sup>1,2</sup>

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

**Palabras clave:**

Medicina paliativa;  
Cuidados;  
Geriatría;  
Paciente mayor.

**Keywords:**

Palliative medicine;  
Care;  
Geriatrics;  
Elderly patients.

**Resumen**

Este trabajo pretende mostrar los muchos puntos de coincidencia existentes entre la medicina paliativa y la geriatría. Coincidencias centradas tanto en una historia que apunta orígenes comunes, como en la doctrina, sus fines y metodología de trabajo. Especial relevancia cobran cuestiones como primar la calidad sobre la cantidad, la insistencia en el apartado relativo a los cuidados, el trabajo interdisciplinar, la necesidad de una aproximación holística al paciente, la lucha contra la discriminación por edad y el respeto a los principios de la bioética. El foco principal en ambos casos está puesto en optimizar el cuidado del anciano con enfermedad severa avanzada y en entender que el paciente y sus allegados constituyen una unidad de cuidado integral. También se insiste en la necesidad de profundizar en el desarrollo asistencial de ambas especialidades, así como de adquirir una formación específica por parte del profesional y desarrollar la investigación aplicada en estos campos.

**Abstract**

This paper refers to common points relevant to both palliative medicine and geriatrics. We may find these relationships in parallel initial histories, doctrines, purposes, and working methodologies. Prioritizing quality of life over length of life has great relevance in both branches of Medicine. Common ground also appears in the interdisciplinary approach needed in both sciences, demanding a holistic clinical approach and a permanent fight against any form of ageism. The main focus is directed to elderly patients with advanced diseases, in the understanding that patient, family, and caregivers are an integral care unit. The paper stresses the need for advances in the development of both specialities in assistential, formative, and research fields.

### INTRODUCCIÓN

Analizar la relación entre las especialidades de medicina paliativa y geriatría tiene interés conceptual, pero también desde el punto de vista operativo, dado que ello puede contribuir a mejorar la forma de atender a los pacientes mayores en situación terminal. Hace años escribí unas reflexiones al respecto (1). Desde entonces han surgido nuevas aportaciones y ha aumentado el interés por el tema. Quizás sea el momento de insistir en esta cuestión y de traerla a la Academia de cara a una reflexión común.

### UN TEMA DE INTERÉS

Comentar la relación Geriatría/Medicina paliativa no resulta original por mi parte. Al contrario, se trata de una idea muy extendida, avalada por la historia, la literatura y la práctica médica, pero sobre la que siempre caben nuevos matices.

En los últimos veinte años aparecen en la literatura contribuciones que, desde diferentes perspectivas, establecen vínculos entre las dos especialidades. Mencionaré algunas.

**Autor para la correspondencia**

José Manuel Ribera Casado

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

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

En 2005, la revista oficial de la Sociedad Americana de Geriatría analizaba coincidencias y discrepancias entre las especialidades. Destacaba la pobreza de estudios al respecto y la necesidad de incluir en las agendas de investigación cuestiones relacionadas con la muerte del anciano, sobre todo cuando ésta ocurre en una unidad de cuidados paliativos. Abogaba por favorecer puntos de encuentro, de intercambio y de colaboración entre especialistas de ambos campos (2).

Ese mismo año, desde Croacia, se llamaba a la búsqueda de modelos de atención paliativa orientados al anciano (3). Se insistía en el carácter interdisciplinar de ambas especialidades, con una denuncia expresa de la pobreza en el desarrollo de los cuidados paliativos dentro del país y la poca atención prestada a la persona mayor. Proponían organizar unidades de cuidados paliativos geriátricos en instituciones hospitalarias y residenciales.

En 2006 aparece, elaborada desde los cuidados paliativos, una evaluación sistemática sobre las guías clínicas y educativas centradas en el paciente mayor y en su entorno, con una atención especial sobre aquellas relativas al manejo emocional, social y económico de estas situaciones. Los autores denuncian las grandes diferencias a nivel mundial entre las necesidades y las formas de atender los cuidados paliativos en función de la edad y remarcán la escasa literatura al respecto centrada en el colectivo más anciano (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hablaba en el año 2011 de la necesidad de establecer sinergias (5). Poco después, en 2012 se publicaba un extenso y documentado informe conjunto redactado entre la *American Geriatric Society* y la *American Academy of Hospices and Palliative Medicine*, cuyos principales puntos destacaban: a) la necesidad de optimizar el cuidado del anciano con enfermedad severa avanzada, b) entender que el paciente y sus allegados constituyen una unidad de cuidado integral y no meras piezas aisladas del sistema, c) que la medicina paliativa y la geriatría comparten campo de actuación, métodos de trabajo y un carácter interdisciplinar, y d) recuerda, finalmente, que desde 2009 ambas sociedades científicas trabajan de manera conjunta en el marco de la *John A. Hartford Foundation*, buscando sinergias beneficiosas (6).

En 2016 la necesidad de una colaboración activa y mantenida en el tiempo se plantea desde la oncología. Un prestigioso grupo oncológico denuncia la pobreza de artículos sobre medicina paliativa en los pacientes con cáncer de edades avanzadas. Revisan la literatura (*PubMed*) y enfatizan las singularidades que justifican la necesidad de investigar en este campo. Los principales objetivos de estas investigaciones los focalizan en: a) identificar los síntomas más prevalentes en esas circunstancia, b) atender al bienestar psico-espiritual del paciente, c) indagar sobre la “fatiga” del cuidador (*burn-out*), y d) adaptar la metodología de investigación a la tipología de esos pacientes (7).

Un trabajo elaborado por gerontólogos vuelve a insistir, en 2021, en que estamos ante unas especialidades con fines y métodos similares llamadas a colaborar. Pretende identificar coincidencias entre ambas especialidades y, en ese contexto, destaca: a) la evidencia de unas fronteras poco claras en muchos aspectos, b) la comunicación fluida que existe entre especialistas de ambos campos, y c) la ambigüedad con la que en todos los sitios se establece el itinerario sanitario final del anciano muy enfermo (8).

Ya en 2025, una revisión desde el mundo de la enfermería toma como punto de referencia para la interrelación geriatría/medicina paliativa la necesidad de una investigación más profunda y la centra en dos aspectos muy concretos, la fragilidad y el miedo. Concluye destacando que el paciente geriátrico frágil aumenta su ansiedad, debido, sobre todo, a su declinar físico, pero también a sus preocupaciones existenciales y al propio ambiente opresivo al que está sometido (9).

#### HISTORIA Y DEMOGRAFÍA: MUCHOS PUNTOS DE COINCIDENCIA

La historia avala esta proximidad. Los orígenes remotos de la geriatría, previos a la introducción del propio término en 1909 y al desarrollo doctrinal de la especialidad, hay que buscarlos, dentro del mundo occidental, en el papel de determinadas órdenes religiosas. Lo que solemos denominar “asilos” fueron instituciones focalizadas desde una óptica social pero también sanitaria, en sujetos desvalidos de los que nadie se ocupaba. En su mayoría ancianos, solos, limitados y sin recursos. Una de las misiones asumidas por estos centros fue la de facilitar lo que se conocía como una “buena muerte”, fin último para el que nació la medicina paliativa. En la tabla 1 se recogen como homenaje algunas de las instituciones más significativas al respecto.

Otra coincidencia histórica viene dada por la época en la que tiene lugar la elaboración de la doctrina que justifica ambas especialidades, la segunda mitad del siglo XX. Algo más precoz en el caso de la geriatría que lo hace en la Inglaterra de mitad de siglo (10). La medicina paliativa desarrolla su doctrina poco después, a partir de 1967, cuando Cecily Saunders teoriza sobre los *Hospices*, centrados, sobre todo, en los pacientes oncológicos (11). La OMS define en 2010 la doctrina paliativa como “una forma de aproximación al enfermo, que hace primar la calidad de pacientes y familia, se enfrenta a los problemas asociados con la enfermedad que amenaza la vida a través de la prevención y el alivio del sufrimiento, mediante su identificación precoz, la valoración continuada y el tratamiento del dolor y demás problemas físicos, psicosociales y espirituales” (12).

Tabla 1.- Fechas de nacimiento de las principales órdenes religiosas comprometidas con la atención al anciano

Orden de San Juan de Dios (1495-1550)

Los camilos: San Camilo de Lelis (1550-1614)

Los paules: San Vicente de Paul (1581-1660)

Las hijas de la Caridad (rama femenina de los paules): Santa Luisa de Marillac (1633)

Las Hermanitas de los pobres. Juana Jugan (S XVIII)

Las Hermanas de la Sagrada Familia (USA 1843)

Hermanitas de los ancianos desamparados: Teresa Jornet Ibars (1873)

Otra coincidencia importante es la que se desprende del hecho de que las dos especialidades y sus correspondientes sociedades científicas ponen el énfasis, sobre todo, en la llamada “filosofía del cuidado”. Valoran más en estos pacientes la calidad de vida que su cantidad. También en ejercer su trabajo dentro de equipos interdisciplinares.

El desarrollo demográfico del último siglo puede ser considerado como otro elemento histórico común favorecedor del desarrollo en ambos casos. Basten unos mínimos datos del Instituto Nacional de Estadística. En España, en 2025, el 19.7% de la población tiene más de 65 años (el 7 % en 1985). Los centenarios se aproximan a los 20.000, mientras que en el año 2000 no alcanzaba los 3000. La esperanza de vida al nacer es hoy de 86 años para las mujeres y 82 para los hombres. Apenas era de 35-36 años al inicio del siglo XX. A los 65 años nos queda una esperanza de vida media que supone entre un tercio y un cuarto del total. La tendencia para las próximas décadas según los expertos camina hacia un aumento en la esperanza de vida a cualquier edad que se tome como referencia, con el consiguiente aumento en términos absolutos y relativos de población anciana.

La Geriatría centra su actividad en la persona de edad avanzada, mientras que la Medicina Paliativa lo hace en el paciente terminal, pero debemos tomar en consideración que cuatro de cada cinco fallecidos tienen más de 65 años y que entre la población atendida en esas unidades, más del 80% supera los 65 años.

#### MUCHOS PUNTOS COMUNES EN DEFINICIONES, OBJETIVOS Y FORMAS DE TRABAJO

El envejecimiento conlleva cambios en el organismo que facilitan la aproximación. Entre las más importantes cabe recordar las pérdidas progresivas de las llamadas reservas fisiológicas con que venimos al mundo. Ello determina una vulnerabilidad creciente y la posibilidad de claudicar ante estímulos cada vez menores, lo que se traduce en más enfermedades y en un aumento de la cronicidad. Se acentúan de forma progresiva las diferencias interindividuales. Y, muy importante, crece el peso sobre la salud de los aspectos sociales, ambientales y económicos, lo que obliga a su valoración cuidadosa y condiciona el manejo de las situaciones terminales

La administración española establece que las Unidades de Cuidados Paliativos están “destinadas a la atención de personas con enfermedades crónicas y/o oncológicas avanzadas, que necesitan ingreso hospitalario por imposibilidad de ser atendidas en su domicilio de manera segura por el equipo de paliativos domiciliario, por complejidad médica y/o por claudicación familiar, y que no se benefician de ingreso en una unidad hospitalaria de agudos” (13).

Sus objetivos engloban las necesidades psicosociales, físicas y espirituales de las personas que se encuentran cerca del final de la vida. Se centran en el tratamiento sintomático para fomentar el bienestar, la dignidad y la calidad de vida. En ese marco ofrecen aligerar el dolor físico y emocional por medio de tratamientos paliativos. Todos y cada uno de estos aspectos son compartidos con la geriatría

Entre otros puntos coincidentes recordaré que los pacientes suelen tener en ambos casos edades avanzadas, con una patología compleja y de valoración difícil. También, que, a falta de una titulación oficial en Medicina Paliativa, muchos geriatras ejercen en ese medio. Adicionalmente, hospital, residencia y domicilio comparten el marco asistencial.

Entre los requisitos compartidos de actuación merecen ser destacados el esfuerzo por una evaluación precoz y detallada de los síntomas, la utilización de escalas y protocolos de valoración funcional comunes en muchos casos, el enfoque intensivo sobre aquellos aspectos con mejor

posibilidad de intervención eficaz y la sensibilidad para detectar posibles episodios intercurrentes. También, la capacidad eficiente para buscar recursos personales e institucionales para el apoyo familiar. Geriatras y paliativistas disponemos del privilegio y la autoridad para asistir a los pacientes y a sus familias al final de la vida. Otra evidencia compartida es la posibilidad de comentar y discutir pronóstico y evolución con los pacientes y/o sus familiares.

Conocer los criterios de ingreso en una unidad de Cuidados Paliativos (también en un servicio hospitalario de Geriatría) resulta muy importante para tomar decisiones tan difíciles como la de calificar a un paciente de terminal. Hablar de paciente terminal crea un estrés importante en paciente y familia. Sus preocupaciones principales suelen ser: prevenir y tratar los síntomas, valorar cada tratamiento antes, durante y después de su implementación, asegurar que el paciente designe a alguien para la toma de decisiones y planes futuros, y, evidentemente, preparar a la familia y al paciente para los eventos cercanos a la muerte.

El llamado "estado terminal" supone un concepto difícil de delimitar, que muchos autores establecen en base a un pronóstico vital inferior a seis meses. Históricamente la mayoría de pacientes atendidos en cuidados paliativos han venido siendo oncológicos. En las últimas décadas han aumentado los ingresos por enfermedades neurológicas degenerativas y por insuficiencias orgánicas en estadios avanzados.

La "National Hospice Organization" ha establecido como criterios definitorios de terminalidad los siguientes (14): 1. Padecer una condición limitante de la vida conocida por el enfermo y/o la familia; 2. Elección de tratamiento paliativo

basado en el alivio de los síntomas; y, además, 3. Cualquiera de los siguientes criterios: a) progresión clínica de la enfermedad utilizando como marcadores las hospitalizaciones múltiples, tener un índice de Karnofsky inferior al 50%, b) ser dependiente en tres o más actividades de la vida diaria c) y/o presentar deterioro nutricional severo relacionado con la enfermedad (disminución >10% del peso en 6 meses o albuminemia <2,5 mg/dl). Estos criterios pueden ser especialmente útiles para clasificar a pacientes terminales no oncológicos, mayoritariamente ancianos.

En los pacientes de edad avanzada esta valoración puede ser más difícil, aunque la geriatría pueda ayudar a hacerlo. Las dificultades surgen por varias vías. En primer lugar por la enorme heterogeneidad individual del colectivo. También por la mayor presencia de pluripatología, lo que favorece que la causa final de la muerte pueda calificarse de multifactorial. Y por la menor colaboración determinada por el aumento de sujetos con deterioro cognitivo. A todo ello podemos añadir la falta de información clínica derivada de su exclusión sistemática de los ensayos clínicos.

El resultado final es una gran dificultad para clasificar como terminales a los pacientes ancianos en base a las guías actuales. Todo lo anterior conduce a que la "National Hospice Organization" haya diseñado unos criterios más específicos que, aun sin resolver el problema, pueden ayudar en la búsqueda de soluciones (tabla 2).

Otro elemento común, nexo entre ambas especialidades, sería la existencia de una metodología de trabajo con numerosos características similares que van desde el esfuerzo por establecer de inicio una valoración geriátrica integral, hasta el carácter interdisciplinar ya mencionado para el trabajo diario.

Tabla 2.- Criterios para ingresar en un Cuidados Paliativos

<b>Insuficiencia Cardiaca:</b> NYHA grado IV, FEVI (fracción de eyeción del ventrículo izquierdo): <20%, situación refractaria a un tratamiento óptimo.
<b>Insuficiencia Respiratoria:</b> Disnea de reposo, FEV1 <30%, necesidad de acudir a urgencias de forma repetida, hipoxemia, hipercapnia, taquicardia en reposo, pérdida de peso.
<b>Demencia:</b> Vida cama/sillón, dependiente para las AVDs (actividades de la vida diaria), imposibilidad de comunicación, complicaciones médicas, desnutrición, rehusar alimentación artificial.
<b>Ictus:</b> 3 o más días en coma, mala respuesta cerebral, ausencia de respuesta verbal, dolor constante.
<b>Insuficiencia Renal:</b> Criterios de diálisis o trasplante negados, CCr <15 cc/min, creatinina sérica >8 mg/dl (>6 mg/dl en diabéticos).
<b>Insuficiencia Hepática:</b> No ser considerado apto para trasplante, albúminemia <2,5, tiempo de protrombina >5 seg. por arriba del control, sangrado por varices recurrente, caquexia, uso de alcohol.
<b>Uno de los criterios siguientes:</b> ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, coma.

En el campo formativo, mientras no se alcance el reconocimiento oficial de la especialidad en Medicina Paliativa, parece necesario que determinados elementos doctrinales y prácticos que le son propios puedan ser incorporados, al menos en sus consideraciones más básicas, en los programas de residencia (médica y de enfermería) de algunas especialidades afines que nutren a día de hoy esos servicios. Por ejemplo en los de la propia geriatría, pero también en los de Medicina Interna, Medicina de familia, Medicina Intensiva o Anestesia. Otras vías útiles serían establecer programas conjuntos de colaboración formativa entre las sociedades científicas, y fomentar a cualquier nivel institucional cursos de postgrado con contenidos típicos de la medicina paliativa.

Con respecto a estos contenidos, un punto clave, común con otras especialidades, es el de adquirir un buen conocimiento para manejar síntomas como el dolor y la disnea, así como familiarizarse con la sedación, el empleo de fármacos, el acceso a vías venosas y cuestiones similares. Aprender a llevar a cabo una valoración individual de la situación funcional. Cabe añadir como otros elementos formativos comunes adquirir habilidades para la comunicación interpersonal. También, conocer y respetar los principios de la bioética.

Un documento reciente elaborado por la ACP (*Advanced Care Planning*) pone el énfasis en dos puntos, conocer a quien corresponde decidir si llega el caso y establecer y ayudar a cumplir los objetivos del paciente con respecto a sus propios cuidados. Además de los aspectos médicos este documento incluye referencias a los valores del paciente, sus deseos y sus miedos, y resalta lo importante de dejar siempre una puerta abierta a la esperanza (15).

### PROBLEMAS MÁS FRECUENTES

También en este terreno pueden encontrarse similitudes. Una de ellas fue y es la reticencia a ser aceptadas y reconocidas oficialmente como especialidades por las administraciones y por el propio colectivo profesional. A esta dificultad se incorporan, sorprendentemente, las reticencias de algunas otras especialidades próximas que consideran, de un modo a mi juicio poco justificado y un tanto gremialista, que el reconocimiento de nuevas especialidades puede restar competencias o vías de desarrollo a las suyas propias,

La geriatría vivió esas dificultades en su momento pero superó la barrera del reconocimiento en 1978. Sin embargo, su entrada en los hospitales y en el mundo asistencial en general ha supuesto una lucha mantenida en el tiempo que sólo en las últimas décadas parece ir avanzando (16). La medicina paliativa, aún a falta de un reconocimiento oficial, ha conseguido que su entrada en el mundo asistencial se esté haciendo con una aceptación quizás mejor comprendida y asumida por el mundo profesional.

A partir de ahí podemos enumerar una larga serie de situaciones difíciles más o menos comunes con las que paliativistas y geriatras nos podemos encontrar. Algunas proceden del paciente y/o de su entorno; tienen que ver con el nivel educativo, cultural y económico del protagonista y con su manera de afrontar la situación. En otros casos de las dificultades para encontrar apoyos sociales y administrativos para acceder a determinados servicios. También, en ocasiones, juegan un papel importante cuestiones como las creencias y valores éticos del paciente y de su entorno, su capacidad de adaptación y de aceptación, e, incluso, eso que se conoce como resiliencia.

Es importante la disponibilidad o no de recursos paliativos en el entorno del paciente; escasa aún en España y en muchos países. Van surgiendo estudios que intentan superar algunas dificultades específicas en este terreno, Citaré uno procedente de los Estados Unidos en el que se plantea la posibilidad de prestar una atención paliativa domiciliaria. La iniciativa corresponde a una entidad denominada PATCH (*Palliative Access Through Care at Home*), y recoge la experiencia de un año, difícil, pero muy positiva del modelo PATCH: un programa domiciliario mixto (presencial y telefónico), con participación activa de cuidadores y con una respuesta satisfactoria. Merece destacarse que sus principales beneficiarios son ancianos y personas indigentes o discriminadas (afroamericanos) con pocas posibilidades de ser atendidos al modo tradicional (17).

A veces, en ambos campos los problemas provienen de la actitud del profesional. Un conocimiento escaso o poca capacidad y voluntad para abordar temas conflictivos (p.ej: para hablar del pronóstico o de temas como la eutanasia). También capacidad para afrontar cuestiones legales (p.ej: testamento) o espirituales (creencias religiosas). Ser consciente de que hay que proporcionar información, calibrando cuánta, cuándo, cómo y a quién. Resulta fundamental superar la tentación de adjudicar al paciente lo que son las propias convicciones. Hay que decidir si se mantienen o no tratamientos previos que con cierta frecuencia pueden ser considerados como fútiles. Y, en esa línea decidir sobre la continuidad/interrupción de la alimentación y/o hidratación.

Entre los problemas derivados del entorno el principal quizás sea la ya mencionada falta de reconocimiento por la administración de la especialidad de Medicina Paliativa. Al mismo tiempo la escasa presencia de estos servicios, de paliativos y geriátricos, sobre todo, fuera del medio hospitalario.

Añadiría en este contexto el riesgo de ser víctimas de una tendencia creciente caracterizada por diversas formas de manipulación externa interesada y que, en muchos casos, podrían calificarse de cínicas. Por ejemplo, es relativamente frecuente escuchar y leer en la prensa, incluso en medios profesionales, frases

como ¡Más paliativos y menos eutanasia! o titulares como el de un reciente editorial del periódico ABC (18) donde puede leerse “Que no se aborde este tema más de tres años después de que se aprueba la ley de eutanasia ... pone sobre la mesa una asimetría incomprendible”. No hace falta criminalizar la eutanasia para solicitar la extensión de los cuidados paliativos. No son cuestiones antagónicas. Incluso conviven con frecuencia en el mismo marco geográfico. No hace mucho conocíamos que en Bélgica, con la eutanasia legalizada desde 2002, el 60% de los casos tiene lugar en unidades de paliativos (19).

Desde la geriatría, también podemos encontrar perlas parecidas. Por ejemplo, algo que yo escuché con frecuencia en boca de gerentes de hospital, e incluso de algún consejero de sanidad durante mi época de presidente de la Sociedad: ¡Para qué quiero geriatras si me sobran internistas! Afortunadamente, esto ha ido evolucionando a mejor.

### REFLEXIÓN FINAL

Antes de cerrar mostraré un punto interesante acerca de lo que el médico piensa cuando la pregunta está centrada en uno mismo. Se trata de una encuesta llevada a cabo sobre 1157 médicos de varias especialidades (M. General, C. Paliativos, Geriatría y otras) procedentes de 5 países. Más del 90% quería intensificar medidas farmacológicas orientadas a aliviar síntomas, y por encima del 95% evitar técnicas de mantenimiento (sondas, nutrición o hidratación artificial, etc). Menos del 1 por cien aceptaría la resucitación cardiopulmonar. Más del 50% estaría a favor de la eutanasia, sobre todo en situaciones de cáncer o demencia. Todo ello traduce, según los autores del trabajo, diferencias importantes con lo que es la práctica diaria de esos mismos médicos (20).

Para terminar quiero resumir (Tabla 3) lo que, a mi juicio, los pacientes esperan (y demandan) en mayor medida de nosotros, médicos, sobre todo cuando el encuentro se produce en la situación que da origen a estos comentarios.

Tabla 3.- ¿Qué esperan de nosotros, médicos, el paciente y su entorno?

Competencia profesional

Conocimiento del medio y capacidad para adaptarse al mismo

Proximidad personal y afectiva (filantropia)

Responsabilidad mantenida (incluye tiempo y disponibilidad)

Respeto a los principios de la bioética

Cerraré estas reflexiones con un párrafo del documento de la Organización Mundial de la Salud, publicado en 2004, bajo el título de “*Palliative Care-the solid facts*”: “Todas las personas tienen derecho a recibir cuidados de calidad durante sus enfermedades más seria y a dignificar su muerte librándola de dolores insoportables y prestando atención a sus necesidades espirituales y religiosas” (21).

### 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. Ribera Casado JM.- Geriatría y cuidados paliativos: algunas reflexiones. Rev Esp Geriatr Gerontol 2013; 48:89-93.
2. Goldstein NE, Morrison RS.- The intersection between geriatrics and palliative medicine: a call for a new research agenda. J Am Geriatr Soc 2005; 53:1593-1598.
3. Tomasovic N.- Geriatric-Palliative Care units model for improvement of elderly care. Coll Anthropol 2005; 29:277-282.
4. Dietrick GE, Timlin A, Gardner B, Polomano RC.- Palliative Care and end-of-life care: World Wide Web resources for geriatrics. J Pain & Palliat Care Pharmat 2006; 20(3):47-56 doi.org/10.1080/J354v20n03\_n.
5. World Health Organization (European Region).- Palliative care for older people: Better practices. Copenhague. 2011.
6. Report of the Geriatric-Hospice and Palliative Medicine work group. (American Geriatric Society and American Academy of Hospices and Palliative Medicine leadership collaboration).- AGS/AHPM. J Am Geriatr Soc 2012; 60:583-587.
7. Brighi N, Balducci L, Biasco G.- Cancer in the elderly: it is time for palliative care in geriatric oncology? J Geriatr Oncol 2014; 5:197-203.

8. Visser R, Borgstrom E, Holti R.- The overlap between geriatric medicine and palliative care: A scopy literature review. *J Appl Gerontol* 2021; 40:355-364.
9. Hasan EA, Elsayed DM, Monged HH, Abdellwahad BT.- Frailty and fear of death among geriatric patients in critical care units: A mixed methods study. *Nurs Crit Care* 2025; Doi 10.1111/nicc.13219.
10. Ribera Casado JM.- Los tiempos de la Geriatría (cien años de compromiso con la salud del mayor). Senda Editorial (ISBN: 902-105-389). Madrid. 2012. Pg:102.
11. Sanders C.- Terminal care in medical oncology. En Bagshawe KD (ed). *Medical oncology. Medical aspects of malignant disease*. Blackwell. Oxford. 1975 pg:563-576.
12. WHO.- *Definitin of Palliative Care*. Geneve 2010.
13. Real Decreto 1277/2003: Bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. Madrid. 2003
14. Potter JF.- A challenge for the Hospice movement. *N Engl J Med* 1980; 302:536.
15. Toledo-Franco L, Peters J, Kamal AF, Traver C.- Advanced Care Planning: What, When and How". *Mo Med* 2025; 122(2):129-137.
16. Ribera Casado JM.- 75 años de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología: 1948-2023. Ed. Abbott y Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. (ISBN. 978-84-09-49674-7). Madrid. 2023. 228.
17. Holley APH, Bhat RG, Dale W, et al.- Palliative access through care at home: experiences with an urban, geriatric home palliative care program. *J Am Geriatr Soc* 2009 57:1925-1931.
18. Editorial.- Una ley de cuidados paliativos. ABC (4.junio.2025, pg 4).
19. Ribera Casado JM.- Ley de Eutanasia y Medicina Paliativa.- Balance Sociosanitario de la dependencia y la discapacidad. Mayo-2021. (n 112. Pg 4).
20. Farrario C.- Univadis (resumen.5.II.25). Mroz S (End-of-Life care research group. U Libre de Bruselas y U. de Gante)
21. WHO.- *Palliative Care-the solid facts*. Geneve. 2004

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Ribera Casado JM. *Geriatría y Cuidados Paliativos: dos especialidades médicas con numerosos puntos en común*. An RANM. 2025;142(03): 239–245. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03. rev02

---

# NUEVOS FÁRMACOS DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO DESARROLLADOS 35 AÑOS DESPUÉS DE LA DESCRIPCIÓN DE LA ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA DE LA NITROGLICERINA

## NEW NITRIC OXIDE DONOR DRUGS DEVELOPED 35 YEARS AFTER THE DESCRIPTION OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF NITROGLYCERIN

*José Ramón de Berrazueta Fernández<sup>1</sup>*

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

### Palabras clave:

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

### Keywords:

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

### Resumen

En 1987 se demostró que el Oxido 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 sintetasas 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 Trombóflebitis Superficial o la tendinitis del supraespínoso. Diez años después otros autores comenzaron a confirmar este efecto de la NTG transdérmica, pero en los últimos años se han expandido los tipos de moléculas químicas que se han hecho vehículo tanto de la NTG como de otros compuestos nitrados capaces de llevar el NO en grandes dosis a localizaciones muy precisas evitando a su vez el efecto sistémico del NO. De hecho, la NTG nanoliposomal se indica como una potente sustancia antiinflamatoria. Se están abriendo nuevos campos en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, del cáncer, los procesos inflamatorios articulares como la artritis reumatoide y la artrosis, y ya es habitual el empleo del NO/nitruro de titanio como sustancia que recubre los stents y cables de marcapasos o desfibriladores, reduciendo las complicaciones trombóticas.

### 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 nitroglycerin (NTG), are transformed into NO and develop their vasodilatory action through the action of the NO/cGMP pathway.

In 1990, we verified that transdermic NTG, 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 NTG, but in recent years, the types of chemical molecules that have been used as vehicles for both NTG and other nitrated compounds capable of delivering NO in large doses to very precise locations while avoiding its systemic effect, have expanded. In fact, nanoliposomal NTG is indicated as a potent anti-inflammatory substance. New fields are opening up in the treatment of neurodegenerative diseases, cancer, and inflammatory joint processes such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The use of NO/titanium nitride as a coating for stents and pacemaker or defibrillator leads is now common, reducing thrombotic complications.

### 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

NUEVOS FÁRMACOS DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO  
Berrazueta Fernández JR  
An RANM. 2025;142(03): 246 - 254

## NITROVASODILATADORES O FÁRMACOS DONADORES DE NO

Desde el descubrimiento y desarrollo de la nitroglicerina en 1846, su posterior empleo farmacológico ha sido en las enfermedades cardiológicas, como vasodilatador coronario para aliviar la angina de pecho principalmente, lo mismo que la formulación volátil del Nitrito de Amilo. Posteriormente en la segunda mitad del siglo XX, se desarrollaron los fármacos nitrovasodilatadores, con moléculas más estables y que permitieron su empleo principalmente por vía oral, como el dinitrato y el mononitrato de isosorbide, el tetraeritrato de pentaeritrol, que también tuvieron como principal indicación la cardiopatía isquémica, aunque de forma ocasional tuvieron indicaciones en otros campos en los que el principal mecanismo para aliviar alguno de los trastornos, consistía también en la relajación del músculo liso, pero en territorios no cardiovasculares, como el aparato respiratorio en trastornos en los que se requería la broncodilatación en casos de asma o bronquitis, lo mismo que en el aparato digestivo en los que se empleó para aliviar espasmos en esófago, vías biliares o achalasia, y también en casos de espasmos de vías urinarias o en la reducción de la presión portal. Sin embargo no han sido patologías en la que los nitratos tengan actualmente una amplia indicación. Sin embargo, siguen teniendo un amplio uso en la patología cardiovascular, donde ampliaron la indicación a algunos tipos de insuficiencia cardíaca a través de la venodilatación con reducción de la precarga cardiaca y algunas de las sustancias nitradas, como el nitroprusiato sódico por vía endovenosa, tiene un amplio uso en pacientes críticos.

En 1987 se demostró que el Óxido Nítrico (NO) cumplía con todas las características bioquímicas, biológicas y farmacológicas del Factor de relajación Derivado del Endotelio (FRDE) (1) y que se sintetizaba a partir de la oxidación del grupo guanidino terminal del aminoácido L-Arginina (2) que le transforma en NO y este estimula el enzima guanilato cíclase transformando en el interior de la célula aferente la guanidín mono fosfato cíclico (GMPc) en guanidín tri fosfato cíclico (GTPc) siendo el mediador de la acción biológica celular en los distintos tejidos orgánicos, en los que esta transformación está mediada por tres enzimas o sintetasas del NO, dos de ellas constitutivas, que producen cantidades muy pequeñas de NO de orden pico molar, pero de forma continua, la sintasa endotelial en el propio endotelio, en las plaquetas y en otros tejidos, y la sintasa del sistema nervioso central y periférico. Una tercera sintasa es inducible, en monocitos y macrófagos produce NO en grandes cantidades, de orden nano molar. En situaciones de estrés oxidativo, en respuesta a la activación de la iNOS inducible ante patógenos invasores, el NO reacciona rápidamente con el anión superóxido y forma peroxinitrito (ONOO-) con efecto citostático y citotóxico. Además de las sintetasas, también existen sustancias análogas a la L-arginina, que bloquean la vía L-arginina-NO-GMPc.

### NUEVOS FÁRMACOS DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO

Berrazueta Fernández JR

An RANM. 2025;142(03): 246 - 254

El conocimiento de esta importante vía metabólica, llevó a conocer mejor la transformación y el mecanismo de acción de los fármacos nitro vasodilatadores. Tanto la nitroglicerina como los nitrovasodilatadores (NVD) orales de acción prolongada (Dinitrato de isosorbida, 5-Mononitrato de isosorbida y Tetranitrato de pentaeritro) que requieren s-nitrocisteína (un s-nitrosotiol) y grupos tioles para transformarse en NO. Mientras que el Nitroprusiato sódico y la molsidomina liberan NO espontáneamente, activando la guanilato ciclase, elevando los niveles de GMPc en la célula muscular lisa, explicando su relajación y acción dilatadora (3,4) (Figura 1).

El hecho de su transformación NO y que empleen la misma vía enzimática terminal que el NO endógeno es lo que hace que se hable de donadores exógenos de NO al hablar de los nitrovasodilatadores y que se haya podido pensar e investigar en múltiples acciones para estas antiguas drogas, desde las más conocidas como son las del sistema cardiovascular. Además, tienen un efecto significativo sobre las plaquetas y el NO es un potente inhibidor de la activación de las células inflamatorias.

El fenómeno de tolerancia puede estar asociado con disfunción endotelial y mayor estrés oxidativo. Hasta ahora el único medio fiable para evitar este fenómeno es incorporar un intervalo libre de nitratos en el régimen terapéutico, lo que puede ser un problema para tratar algunas formas de angina.

El tetranitrato de pentaeritrol (TNPE) causa menos desensibilización de la actividad esterasa de la enzima aldehído deshidrogenasa mitocondrial (mtADH) y por ello es menos susceptible a la tolerancia.

Otro donador de NO clínicamente relevante que se utiliza actualmente por vía endovenosa es el nitroprusiato sódico (NPS). El mecanismo de liberación de NO del NPS en tejidos biológicos es más complejo, y su empleo en solución, se ve dificultado por la sensibilidad a la fotolisis y alta potencia, lo que complica la titulación de dosis.

## NUEVAS PERSPECTIVAS PARA NUEVOS DONADORES DE NO

Estos fueron los fármacos e indicaciones hasta 1990, en que al conocer el papel del NO más allá del efecto vasodilatador (5) se ampliaron también las indicaciones de los NVD.

En 1990 describimos por primera vez la acción antinflamatoria y analgésica de la nitroglicerina, y en los años siguientes confirmamos esta nueva acción farmacológica,(6 - 9).

Diez años después comenzaron a reproducirse nuestros hallazgos por otros autores. Estos hallazgos y los artículos que los refrendaron fueron expuesto en el primer trabajo de revisión publicado en

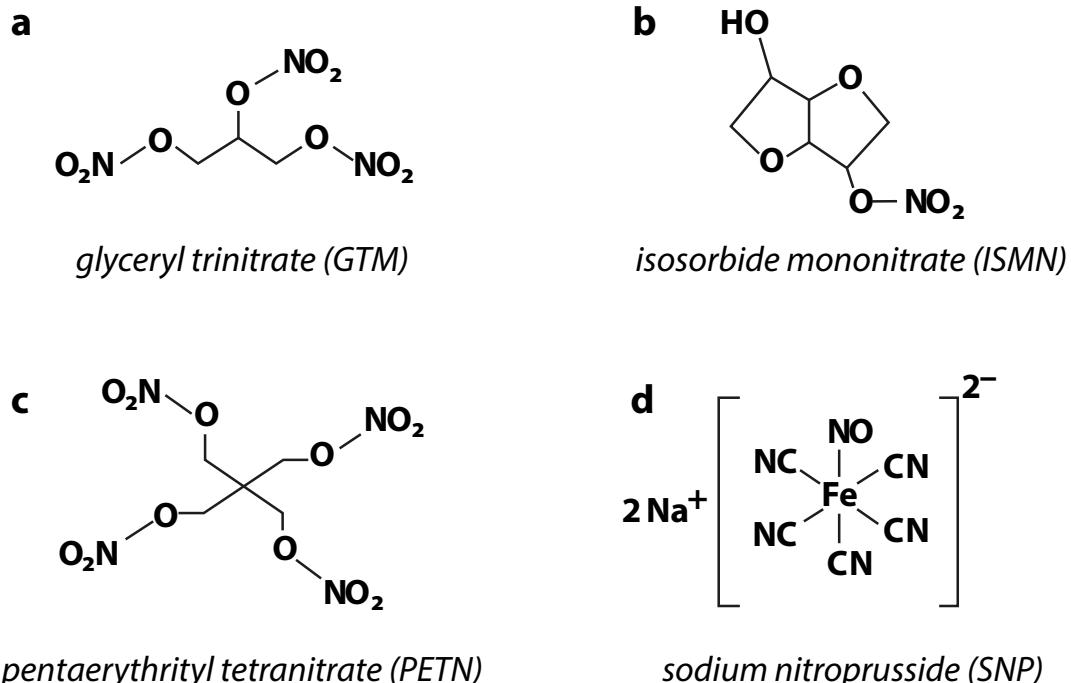


Figura 1. Estructura química de los fármacos donadores de NO empleados clínicamente como nitratos orgánicos. a - Nitroglicerina o Gliceril trinitrato. b - Mononitrato de isosorbide. c - Tetraeritrato de pentaeritrol. d - Nitroprusiato sódico.

Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España, titulado: "Del Óxido Nítrico a la acción antiinflamatoria de la Nitroglicerina. 35 años después". Sin embargo la repercusión y el devenir de la investigación sobre nuevos donadores externos de NO y las nuevas aplicaciones de tan sorprendente molécula, fueron señaladas en el epílogo de la conferencia con título similar, impartida por el autor de esta revisión el 8 de Julio de 2025 en la Sesión de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

En este artículo de revisión vamos a exponer cuáles han sido algunos de los desarrollos de nuevas moléculas donadoras de NO y los campos de aplicación que se están abriendo con su empleo farmacológico.

El NO es una opción terapéutica prometedora para frenar la aterosclerosis y reducir el riesgo de trombosis en situaciones de riesgo cardiovascular, aunque sus efectos sistémicos limitan su empleo. Desde la década de 1980, no se han conseguido nuevos donadores de NO clínicamente relevantes. El desarrollo farmacéutico de nitratos que contienen farmacóforos o estructuras moleculares adjuntas no es una actividad nueva. Hace más de 40 años se informó sobre los nitratos esteroideos y se observó que presentaban propiedades biológicas superiores a las del esteroide original (10).

Pero en los últimos años se ha producido un aumento de actividad en el área de los nitratos híbridos, principalmente en el desarrollo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ANTIAINE) donantes de NO, también conocidos como (DONIC) (donantes de NO inhibidores de la ciclooxigenasa) (11,12), y en la promoción del estudio científico de estos compuestos. El interés en el uso de nitratos en nuevas aplicaciones cardiovasculares está en aumento, pero existe una creciente comprensión de que los nitratos pueden representar nuevos agentes terapéuticos en áreas no tradicionales, por ejemplo, en la neuroprotección y el dolor neuropático y se abren nuevas áreas de estudio y aplicación de nuevos agentes terapéuticos en áreas que creímos alejadas de los NVD convencionales, pero que como la neuroprotección, el dolor neuropático, el cáncer o los trastornos degenerativos articulares están en desarrollo con estos nuevos donadores de NO.

El principal interés ahora es el desarrollo de diversas donadores de NO para la administración sostenida de NO a un sitio biológico diana específico. Debido a su carga neutra, pequeño tamaño y relativa lipofильidad, el NO puede penetrar fácilmente las membranas celulares sin la ayuda de receptores o canales, de forma dependiente de la concentración.

## NUEVOS DONADORES DE NO

### NTG Nanoliposomal.

La nanomedicina ha permitido desarrollar nanomateriales (liposomas y nanopartículas poliméricas) que pueden mejorar la administración de fármacos y la eficacia terapéutica al mismo tiempo.

El daño endotelial está implicado en el proceso inflamatorio que acompaña a la aterosclerosis, diabetes o hipertensión arterial pulmonar, se acompaña de la pérdida de síntesis y liberación del NO derivado del endotelio, que previene la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. La administración de nitrovasodilatadores como la NTG produce NO y ya tenemos evidencia de su acción antiinflamatoria, y se siguen explorando nuevas aplicaciones (13).

La NTG tiene este efecto antiinflamatorio no solo por su transformación y rápida liberación de NO, sino también porque activa la sintasa de NO endotelial (eNOS) (14,15), la enzima clave productora de NO en las células endoteliales, que se ve alterada en afecciones cardiovasculares inflamatorias.

Sin embargo, a pesar de sus potenciales propiedades antiinflamatorias, la NTG presenta el problema, en el uso clínico a largo plazo con las formulaciones actuales de NTG (parches transdérmicos y comprimidos), de la generación excesiva de superóxido mitocondrial, que produce una pérdida de sensibilidad a la NTG (tolerancia) y disfunción endotelial (tolerancia cruzada), lo que limita su eficacia terapéutica (16).

Por lo tanto, justifica que se busquen nuevas formulaciones de NTG para aprovechar al máximo su potencial antiinflamatorio, que ya habíamos descrito nosotros hace 35 años (6,7).

La nanomedicina permite aumentar simultáneamente la vida media del fármaco, reducir su dosis efectiva y reducir los efectos secundarios tóxicos. Este enfoque nanoterapéutico tiene la capacidad de amplificar los posibles efectos antiinflamatorios de la NTG, así como de mitigar los efectos adversos asociados con la administración actual de altas dosis de NTG, como demuestran Ardekani y cols (17).

Desarrollaron la NTG nanoliposomal (NTG-NL) encapsulando NTG en vesículas lipídicas unilamelares (DPhPC, POPC, colesterol, DHPE-Rojo Texas en una proporción molar de 6:2:2:0,2) de ~155 nm de diámetro que fueron fácilmente absorbidas por las células endoteliales (CE), según confirmaron por dispersión dinámica de luz y microscopía de fluorescencia cuantitativa, suprimiendo la actividad endotelial durante la inflamación. La NTG-NL multiplicó por 70 la eficacia terapéutica en comparación con la NTG libre, a la vez que previno la producción excesiva de superóxido mitocondrial asociada a altas dosis de NTG.

Por lo tanto, sin el efecto de tolerancia asociada a los niveles elevados de NTG estos hallazgos, los primeros en revelar los efectos terapéuticos superiores de una nanoformulación de NTG, justifica la investigación para mejorar la administración y eficacia terapéutica de la NTG más allá de la vasodilatación (17).

### Diazén diolatos. (NONOatos)

Estos compuestos químicos de dietilamina con un grupo NONOato se descomponen en dos equivalentes molares de NO y tienen múltiples aplicaciones en medicina y agricultura. Como fármacos, modulan el metabolismo celular, regulan el tono vascular, inhiben la agregación plaquetaria y limitan la proliferación del músculo liso vascular con mínimos efectos tóxicos. Previenen y revierten el vasospasmo cerebral y los fenómenos trombóticos, además de ser utilizados como polímero para recubrir stents y electrodos intracavitarios. También pueden unirse a AINES, potenciando su efecto y reduciendo las molestias gástricas.

El compuesto PYRRO/NO, metabolizado por enzimas P-450, libera NO en el hígado, protegiéndolo. Acoplado al sustrato del PSA, libera NO exclusivamente dentro de células cancerosas prostáticas productoras de PSA, sin afectar la sangre. Asimismo, el NONOato unido al 5-fluorouracilo incrementa la citotoxicidad en distintos tipos de cáncer. (18,19) (Figura 2).

### S-Nitrosotioles:

Estos donadores de óxido nítrico (NO) poseen la ventaja de no inducir tolerancia y presentan potentes efectos antiplaquetarios. Entre los compuestos más destacados se encuentran el S-Nitroso glutatión (GSNO), el S-Nitroso N-acetilpenicilamina (SNAP) y el S-Nitroso N-Valerilpenicilamina (SNVP). El S-Nitroso glutatión (GSNO) se caracteriza por sus propiedades neuroprotectores y su capacidad para reducir las embolias cerebrales tras la endarterectomía carotídea (20).

Además, GSNO también mejora la curación de heridas (21) y la S-nitroso albúmina proporciona vasodilatación sostenida disminuyendo los efectos secundarios (22). Su liberación lenta y regulada de NO en áreas con daño endotelial vascular también disminuye la adhesión plaquetaria, disminuye la incidencia de embolias cerebrales, reduce el tamaño de los infartos y previene la trombosis relacionada con los stents.

### Zeolitas - Moléculas Híbridas de NO

Son cápsulas químicas, armazones o jaulas orgánico metálicas, fluorescentes, que contienen antraceno y pireno. Permiten envolver o encapsular de manera estable el NO (la NTG) y administrarlo de forma lenta, controlada y focalizado (23).

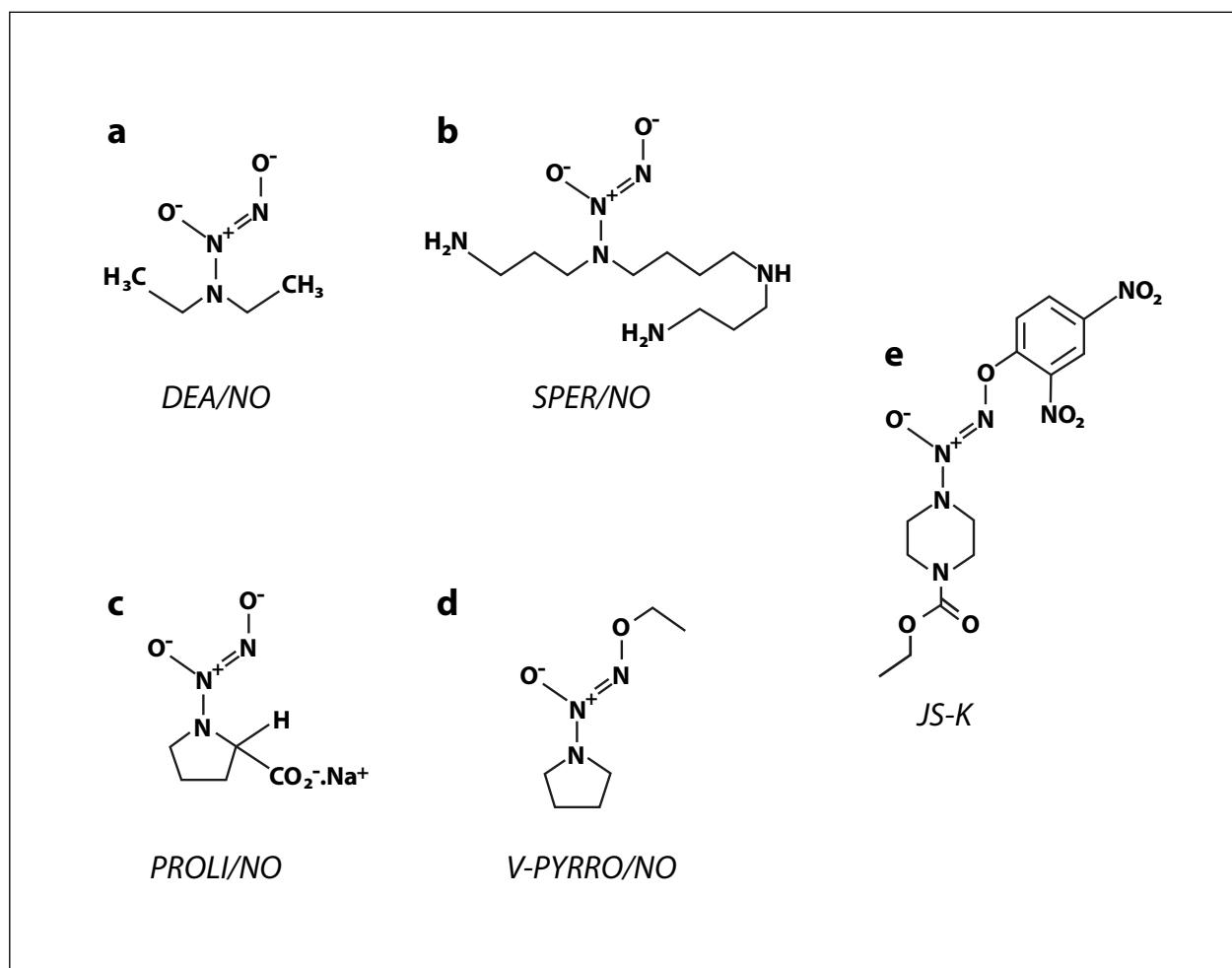


Figura 2. Estructura química de cinco ejemplos de la clase de fármacos donantes de NO, diolato de diazenio (NO<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>2-</sup>). El grupo diolato (en negrita) libera NO en solución, aunque puede requerirse una escisión previa de la molécula para liberar el oxígeno terminal (p. ej., para V-PYRRO/NO y JS-K).

El desarrollo de **donadores de NO como NO-AINEs**, que combinan aspirina y NO, y otros como **Nitroaspirina, Nitro paracetamol, NO-flurbiprofeno, NO-naproxeno, NO-mesalamina, NO-gabapentina, NO-prednisolona y otros esteroides** reducen los efectos secundarios gastrointestinales y promueven la curación de úlceras gástricas.

Las nitroaspirinas inhiben TNF- $\alpha$ , ofreciendo beneficios en tratamientos anti inflamatorios (24), llegando a ser en el órgano donde liberan el NO de 10 a 6000 veces más potentes que sus AINE originales.

#### Otros donadores de NO incluyen:

- **Nipradilol**, que combina betabloqueante y donador de NO, proporcionando beneficios cardiovasculares (25)
- **Estatinas nitratadas** complementan efectos en disfunción endotelial (26).

#### CUATRO CAMPOS EN LOS QUE SE ESTÁN ENSAYANDO NUEVOS FÁRMACOS DERIVADOS DE LA VÍA NO-GMP.

##### 1. Vía NO/cGMP en problemas de memoria, aprendizaje y enfermedad neurodegenerativa.

En el sistema nervioso central, el óxido nítrico (NO) se sintetiza de manera continua mediante la acción de la sintasa neuronal constitutiva, cuya actividad depende del calcio y la calmodulina. La producción de NO persiste mientras los niveles intracelulares de Ca<sup>2+</sup> se mantengan elevados. Tras su liberación, el NO se difunde rápidamente y estimula la formación de GMPc a través de la guanilato ciclase (Garthwaite, 2016) (27).

La señalización mediada por NO desempeña funciones relevantes en procesos cognitivos superiores, incluyendo el aprendizaje, la memoria, la cognición y el lenguaje; además, podría estar implicada en la regulación del sueño y la vigilia (Wisor, J. P.; Yu, X.). (28,29)

Durante el desarrollo fetal de áreas neocorticales humanas asociadas con el habla, el lenguaje y la cognición—como el opérculo frontal y la corteza cingulada anterior—se observa una expresión significativa de nNOS, lo que sugiere que esta enzima es clave para el ensamblaje, maduración y funcionamiento de dichas redes neuronales (30).

Hesse, R., y colaboradores (31) demostraron que los niveles de cGMP, pero no de cAMP, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con enfermedad de Alzheimer disminuyen significativamente en comparación con controles sanos. Esta reducción de cGMP está correlacionada con el deterioro de la memoria y el incremento de tau como marcador de neurodegeneración. Asimismo, los pacientes con Alzheimer que presentan depresión muestran niveles más bajos de cGMP y un mayor deterioro cognitivo respecto a quienes no padecen depresión. Diversos estudios evidencian que la vía NO/cGMP cumple un papel central en los mecanismos de aprendizaje y memoria, y que su alteración está involucrada en trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer (31).

Actualmente existen al menos 29 compuestos o moduladores en fases experimentales orientados a mejorar la adquisición, consolidación y retención de la memoria a largo plazo.

Las nitromemantinas, como la nitrosinapsina, y los nometiazoles, como el Chlomethiazole (CMZ)—una NO-benzodiazepina GABA—representan ejemplos de compuestos híbridos nitrados. Estos agentes aportan mecanismos adicionales al inducir actividad mimética de NO y activar la vía NO/cGMP, estrategia que se investiga activamente en patologías neurodegenerativas. La pérdida crónica de NO endotelial, junto con la disminución de la NOS constitutiva y la disfunción en la señalización descendente de NO/cGMP, se ha asociado con el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la patogenia de estas enfermedades. Por tanto, la manipulación positiva de esta vía representa una esperanza terapéutica en las enfermedades neurodegenerativas (32).

## 2. Stents recubiertos de NO / nitruro de Titanio (TiNO) en el Síndrome Coronario Agudo (SCA).

En los últimos años se han comenzado a emplear los stents recubiertos con óxido de nitruro de titanio (TiNO) para el tratamiento por intervencionismo percutáneo, angioplastia más stent, en el Síndrome coronario Agudo. Han dado lugar a diversos ensayos randomizados y controlados frente a stents recubiertos con drogas antiproliferativas de última generación que se consideran convencionales. Los stents TiNO tienen la ventaja de un mejor recubrimiento del estroma de los struts. Los stents TiNO, se han mostrado más eficaces frente a las trombosis del stent y reestenosis inducida, mientras que las tasas de complicaciones mayores durante el procedimiento (MACE) son similares pero los stents TiNO muestran

tasas significativamente más bajas de muerte CV, infarto y trombosis del stent (33).

Recientes avances en biomateriales han permitido el desarrollo de hidrogeles funcionalizados con óxido nítrico endógeno (NOE), capaces de interactuar de manera dinámica con los tejidos vasculares. Estos materiales innovadores presentan propiedades fisicoquímicas que favorecen la integración biológica y la regeneración del endotelio. El hidrogel NOE es resistente, favorece la adhesión selectiva de células endoteliales y no es trombótico. Inhibe células musculares lisas, modula la inflamación e induce relajación celular. En estudios in vivo, los stents recubiertos con este hidrogel aceleran la recuperación del endotelio y reducen la inflamación y la hiperplasia en modelos animales, lo que sugiere potencial para mejorar los implantes vasculares (34).

## 3. NTG y tratamiento anticancerígeno

El óxido nítrico (NO) en cáncer tiene una acción ambivalente, ya sea como pro o anti cancerígeno. La nitroglicerina (NTG) como molécula donadora de NO, puede ejercer como sustancia citoprotectora o citotóxica según su concentración, localización y tiempo de exposición. Altas concentraciones de NO ( $\mu$ M) (pico molar, como se alcanzan cuando se activa la sintasa inducible) tienen efectos antitumorales, mientras que bajas concentraciones (nM) (nano molar, son los niveles que alcanza el NO cuando se activa la sintasa constitutiva) pueden promover la supervivencia celular y el cáncer (35).

La resistencia terapéutica del cáncer sigue siendo el mayor desafío a superar para mejorar el manejo de los pacientes oncológicos. Como agente liberador de NO, la NTG ha sido objeto de numerosos estudios preclínicos y clínicos y sobre mecanismos básicos, en terapias anticancerígenas combinadas, como

- Modulación de señalización TNF/TNFR: La NTG puede inducir la muerte celular en células cancerosas al modificar las vías de señalización del TNF, cambiando de rutas de supervivencia a rutas proapoptóticas.
- Inhibición de migración e invasión: NTG inhibe la señalización IL6/JAK/STAT3, previniendo la migración e invasión de células de cáncer de mama triple negativo.
- Escape inmunológico: NTG contrarresta la resistencia a la lisis mediada por linfocitos T citotóxicos en condiciones de hipoxia, sensibilizando las células tumorales a la destrucción inmunológica.
- Angiogénesis y metástasis: Altas dosis de NTG inducen disfunción endotelial, dificultando la formación de nuevos vasos sanguíneos y frenando las metástasis. Bajas concentraciones inhiben la invasividad de células tumorales bajo hipoxia.

La NTG como molécula sensibilizadora en terapia contra el cáncer:

- Quimiosensibilización: NTG aumenta la eficacia de la quimioterapia bajo hipoxia, reduciendo la resistencia a fármacos como la doxorubicina y el cisplatino.
- Fotosensibilización y combinación con otros tratamientos: La combinación de NTG con terapia fotodinámica o metformina potencia el efecto antitumoral, induciendo apoptosis y reduciendo el crecimiento tumoral y la angiogénesis.

Un creciente número de estudios preclínicos han proporcionado evidencia clara del efecto sensibilizante de la NTG en diversas terapias contra el cáncer. A pesar de algunos resultados significativos en ensayos clínicos, aún queda mucho por determinar respecto a la mejor combinación de terapias para utilizar con NTG. Cuestiones como cómo combinar NTG con las terapias estándar, el momento y la frecuencia adecuados, y para qué tipo de pacientes con cáncer sigue siendo una pregunta abierta.

- Cáncer de pulmón: Ensayos clínicos han mostrado que NTG puede mejorar la respuesta a la quimioterapia y disminuir biomarcadores de angiogénesis (VEGF, HIF-1 $\alpha$ ). Sin embargo, en combinación con ciertos fármacos antianangiogénicos, este beneficio se pierde.
- Radioterapia: Un ensayo clínico no mostró mejora significativa de la supervivencia con NTG como radiosensibilizador.
- Otros tipos de cáncer: En cáncer de próstata y de hígado, NTG ha mostrado beneficios modestos en combinación con tratamientos estándar. En cáncer de recto, los parches de NTG fueron bien tolerados, permitiendo estudios adicionales.

Una mejor comprensión del modo de acción de la NTG en cuanto a su concentración, la posible ambivalencia del NO liberado y sus efectos en el entorno tumoral ayudará a identificar a los pacientes con la mejor respuesta, probablemente asociados con una firma molecular específica del tumor.

En conclusión, la reutilización de la NTG en oncología para combatir la resistencia a terapias convencionales representa una estrategia prometedora en investigación. Su eficacia depende del tipo de cáncer, la dosis, el momento y la combinación con otros tratamientos, aspectos aún por definir. Comprender a fondo los mecanismos moleculares permitirá identificar a las personas que más se beneficiarían de este enfoque (35).

#### 4. Óxido Nítrico y patología osteo articular.

Los mecanismos NO Sintetasas /NO y sus vías de señalización son fundamentales en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR). La sobreproducción de NO potencia la respuesta autoinmune,

incrementa la inflamación sinovial, el estrés oxidativo y contribuye a la erosión ósea y destrucción del cartílago, además de estar vinculada a complicaciones cardiovasculares y neurológicas en pacientes con Artritis Reumatoide.

Abordar el manejo de las NOS podría ser clave para controlar la inflamación y las complicaciones asociadas. Diversos fármacos convencionales y nuevos, basados en estas rutas, han mostrado potencial terapéutico en investigaciones recientes, ofreciendo perspectivas alentadoras para el manejo de la AR y sus efectos.(36)

#### CONCLUSIONES

La nitroglicerina ha demostrado tener efectos antiinflamatorios y analgésicos desde 1990 en que realizamos nuestras primeras comunicaciones, principalmente en el tratamiento de la tromboflebitis superficial y de la tendinitis del supraespino. Diez años después se confirmaron nuestros resultados y se ha ampliado la aplicación de donadores de Óxido Nítrico, en nuevas formulaciones galénicas. La NTG nanoliposomal, aparece ya como un fármaco directamente antiinflamatorio 70 veces más potente que la NTG transdérmica. Nuevos fármacos liberadores de NO, como los Diazén Diolatos o NONOatos con múltiples indicaciones, los S-Nitrosotioles con acciones principalmente antiplaquetarias, las Zeolitas que permiten la hibridación de otros fármacos, principalmente AINES con donantes de NO que abren nuevas aplicaciones, como las que resumimos en cuatro campos donde las nuevas fórmulas de la vía NO/GMPc , como los problemas de aprendizaje, memoria y enfermedades neurodegenerativas. En el empleo ya rutinario de stents recubiertos de NO/nitruro de titanio que han mostrado superioridad al reducir la muerte CV, infarto y trombosis del stent frente a los pacientes tratados con stents recubiertos convencionales. El tercer campo donde se ha abierto un llamativo cambio en su manejo con las nuevas drogas que asocian citostáticos junto a donadores del NO, es el cáncer, y por último se abren nuevas expectativas en el campo de la Osteoartritis y la artritis reumatoide, aunque el papel de las sintetasas de NO hacen que sea muy compleja la aproximación en este campo.

En cualquier caso la nitroglicerina es un medicamento con una larga experiencia en humanos, sin efectos secundarios relevantes, y puede tener un amplio papel en el tratamiento de múltiples procesos principalmente inflamatorios agudos y degenerativos.

#### 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. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988; 333(6174):664-6. doi: 10.1038/333664a0. PMID: 3131684.
2. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol*. 1989;38:1709-15. doi: 10.1016/0006-2952(89)90403-6. PMID: 2567594.
3. Feehlich 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
4. Feehlich M, Ostrowski, J. and Noack, E.. On the mechanism of NO release from sydnonimines. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1989; 14, supplement 11, S13-S22. (PMID:2484692
5. Berrazueta JR, López Jaramillo P, Moncada S. El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 421-431,
6. Berrazueta JR, Ochoteco J, Poveda JJ, Ruiz B, Olalla JJ, Gutiérrez Escalada B, Salas E. Tratamiento transcutáneo de la tromboflebitis superficial con el donador exógeno de óxido nítrico: Nitroglicerina. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:424-426,
7. Berrazueta JR, Poveda JJ, Ochoteco J, Amado JA, Puebla F, Salas E, Sarabia M. The anti-inflammatory and analgesic action of transdermal glyceryl trinitrate in the treatment of infusion-related thrombophlebitis. *Postgrad Med J*. 1993;69:37-40. doi: 10.1136/pgmj.69.807.37. PMID: 8383319; PMCID: PMC2399598
8. Berrazueta JR, Fleitas M, Salas E, Amado JA, Poveda JJ, Ochoteco A, Sánchez de Vega MJ, Ruiz de Celis G. Local transdermal glyceryl trinitrate has an antiinflammatory action on thrombophlebitis induced by sclerosis of leg varicose veins. *Angiology*. 1994;45:347-51. doi: 10.1177/000331979404500503. PMID: 8172381
9. 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.
10. Hodosan, F.; Mantsch, O.; Jude, I.; Breazu, D.; Cuparencu, B.; Sterescu, N. Nitrate esters of steroid hormones and related compounds: preparation and biological properties. *Arzneim-Forsch.* 1969; 19:684-685.
11. Burgaud, J. L.; Ongini, E.; Del Soldato, P. Nitric oxide-releasing drugs: a novel class of effective and safe therapeutic agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 962:360-371.
12. Wallace, J. L.; del Soldato, P. The therapeutic potential of NONSAIDS. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003; 17:11- 20.
13. Herman, A. G. & Moncada, S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1945-1955, doi: 10.1093/eurheartj/ehi333.
14. Bonini, M. G. et al. Constitutive nitric oxide synthase activation is a significant route for nitroglycerin-mediated vasodilation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105, 8569-8574, doi: 10.1073/pnas.0708615105.
15. Mao, M. et al. Nitroglycerin drives endothelial nitric oxide synthase activation via the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 427-435, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.020.
16. Sydow, K. et al. Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* 2004; 113, 482-489, doi: 10.1172/JCI19267.
17. Ardekani, S., Scott, H., Gupta, S. et al. Nanoliposomal Nitroglycerin Exerts Potent Anti-Inflammatory Effects. *Sci* 2015; Rep 5, 16258. <https://doi.org/10.1038/srep16258>.
18. Keefer, LK. Nitric Oxide (NO)- and Nitroxyl (HNO)-Generating Diazeniumdiolates (NO-NOates): Emerging Commercial Opportunities. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2005; 5: 625-636(12) DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026054679380>
19. Tanveer A. Tabish; Mark J. Crabtree; Helen E. Townley; Paul G. Winyard; Craig A. Lygate. Nitric Oxide Releasing Nanomaterials for Cardiovascular Applications. *JACC: Basic to Translational Science* 2024;9:691-709. DOI:10.1016/j.jacbs.2023.07.017
20. Molloy J, Martin JF, Baskerville PA, Fraser SC, Markus HS . S-nitrosoglutathione reduces the rate of embolization in humans. *Circulation* 1998; 98: 1372-1375.
21. Seabra AB, Fitzpatrick A, Paul J, De Oliveira MG, Weller R . Topically applied S-nitrosothiol-containing hydrogels as experimental and pharmacological nitric oxide donors in human skin. *Br J Dermatol* 2004;151: 977-983
22. Megson IL. Lipophilic S-nitrosothiols: a means of targeted delivery of nitric oxide to areas of endothelial injury? *Drugs of the Future* 2002; 27: 777-781.
23. J Du, M Yu, W Tuo, S Zhang, Y Sun; Anthracene and pyrene containing fluorescent metallacycles/cages (MOCs) and their applications. *APL Mater.* 1 May 2025; 13 (5): 050601. <https://doi.org/10.1063/5.0266382>
24. Kashfi K, Rigas B. Molecular targets of nitric-oxide-donating aspirin in cancer. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 701-704.
25. Uchida Y, Nakamura M, Shimizu S, Shirasawa Y, Fujii M. Vasoactive and beta-adrenoceptor blocking properties of 3, 4- dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3-nitroxy-2H- 1-benzopyran (K-351), a new antihypertensive agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1983; 262: 132-149.

26. Ongini E, Impagnatiello F, Bonazzi A, Guzzetta M, Govoni M, Monopoli A et al. Nitric oxide (NO)-releasing statin derivatives, a class of drugs showing enhanced antiproliferative and antiinflammatory properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8497–8502.
27. Garthwaite, J. From synaptically localized to volume transmission by nitric oxide. *The Journal of Physiology*. 2016; 594: 9 - 18.
28. Wisor, J. P., Geraschenko, D., & Kilduff, T. S. (2011). Sleep active neuronal nitric oxide synthase positive cells of the cerebral cortex: a local regulator of sleep?. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011; 11: 2483 -2489.
29. Yu, X., Li, W., Ma, Y., Tossell, K., Harris, J. J., Harding, E. C. Wisden, W. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and Wakefulness. *Nature Neuroscience* 2019; 22 : 106 – 119.
30. Funk, O. H., & Kwan, K. Y. (2014). Nitric oxide signaling in the development and evolution of language and cognitive circuits. *Neuroscience Research* 2014; 86 : 77 – 87.
31. Hesse, R., Lausser, L., Gummert, P. et al. Reduced cGMP levels in CSF of AD patients correlate with severity of dementia and current depression. *Alz Res Therapy* 2017; 9, 17. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0245-y>
32. Hollas MA, Ben Aissa M , Lee SH, Gordon-Blake JM, Thatcher GRJ. Pharmacological manipulation of cGMP and NO/cGMP in CNS drug discovery. *Nitric. Oxide* 2019; 82:59-74. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.10.006>
33. Mahendiran T, Bouisset F, Tonino P, et al. Titanium-nitride-oxide-coated vs. drug-eluting stents in acute coronary syndromes: an individual patient data meta-analysis, *European Heart Journal*, 2025; 46: 2092-2100. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf098>
34. Chen, Y., Gao, P., Huang, L. et al. A tough nitric oxide-eluting hydrogel coating suppresses neointimal hyperplasia on vascular stent. *Nature communications*, 2021, vol. 12, no 1, p. 7079.
35. Meunier, M., Yammine, A., Bettaieb, A. et al. Nitroglycerin: a comprehensive review in cancer therapy. *Cell Death Dis.* 2023; 14, 323. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05838-5>
36. Huang JB, Chen ZR, Yang SL, Hong FF. Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis. *Molecules*. 2023; ;28:4414. doi: 10.3390/molecules28114414. PMID: 37298893; PMCID: PMC10254167.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Berrazueta Fernández JR. Nuevos fármacos donadores de Óxido Nítrico desarrollados 35 años después de la descripción de la acción antiinflamatoria de la Nitroglicerina. An RANM. 2025;142(03): 246–254. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.rev03**

---

## REVISIÓN

# ESTENOSIS AÓRTICA: PASADO, PRESENTE Y PERSPECTIVAS FUTURAS

## AORTIC STENOSIS: PAST, PRESENT AND FUTURE PERSPECTIVES

Belén Albaladejo Muñoz<sup>1</sup>; Jose Luis Zamorano Gómez<sup>2</sup>

1. Médico interno residente de tercer año de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
2. Jefe de servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

**Palabras clave:**

Estenosis aórtica;  
Historia de la medicina;  
Terapia transcatéter;  
Reemplazo valvular aórtico;  
Pronóstico.

**Keywords:**

Aortic valve stenosis;  
History of medicine;  
Transcatheter therapy;  
Aortic valve replacement;  
Prognosis.

**Resumen**

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en los países desarrollados, siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en la población anciana. Su fisiopatología se asemeja a la aterosclerosis, caracterizándose por la inflamación crónica, depósito lipídico y calcificación progresiva de la válvula. La cirugía de sustitución valvular aórtica ha sido durante décadas el tratamiento de referencia, con excelentes resultados en cuanto a supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, la introducción del implante transcatéter de válvula aórtica ha transformado el abordaje de la enfermedad, ofreciendo una alternativa eficaz y menos invasiva, inicialmente limitada a pacientes inoperables o de alto riesgo pero actualmente cada vez más extendida a grupos de riesgo intermedio y bajo. A pesar de estos avances, persisten interrogantes sobre la durabilidad de las prótesis, la prevención de complicaciones específicas, la selección óptima de pacientes y el impacto económico a largo plazo. Además, no disponemos todavía de un tratamiento farmacológico capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, aunque la investigación sobre la lipoproteína(a), los inhibidores de SGLT2 y los nuevos biomarcadores suponen un escenario prometedor para la investigación.

El futuro del manejo de la estenosis aórtica se dirige hacia una medicina más personalizada ofreciendo alternativas terapéuticas con prótesis más duraderas, integrando toda la información mediante modelos predictivos de inteligencia artificial y planteando posibles estrategias farmacológicas que modifiquen el curso de la enfermedad.

**Abstract**

Aortic stenosis is the most frequent valvular heart disease in developed countries and is a growing cause of morbimortality amongst the elderly population. Its pathophysiology is common to atherosclerosis, characterized by chronic inflammation, lipid deposition, and progressive valve calcification. Surgical aortic valve replacement has been historically the gold-standard therapy, providing excellent outcomes in both survival and quality of life. However, the arrival of transcatheter aortic valve implantation has transformed the management of aortic stenosis, offering an effective and less invasive alternative, initially in inoperable or high-risk patients, but now also in intermediate- and even low-risk groups.

Despite these advances, challenges still remain, including durability, prevention of procedure-specific complications, optimal patient selection, and long-term cost-effectiveness. Moreover, no pharmacological therapy has yet proven to modify the natural course, although ongoing research on drugs targeting lipoprotein(a), SGLT2 inhibitors, and novel biomarkers provide promising insights.

The future of aortic stenosis management is moving towards a more personalized medicine using more durable prostheses, integrating all different biomarkers using artificial intelligence-based predictive models in order to guide therapies, and continue investigating drugs that could in turn modify the natural history of this disease.

**Autor para la correspondencia**

Belén Albaladejo Muñoz

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Carretera de Colmenar, km 9,100 · 28034 Madrid

Tlf.: +34 673 442 358 | E-Mail: belenbaladejomed@gmail.com

## Abreviaturas y siglas

EAo	Estenosis aórtica
SAVR	Cirugía de Reemplazo valvular aórtico (Surgical Aortic Valve Replacement)
TAVI	Implante Transcatéter de Válvula Aórtica (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
iSGLT2	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
Lp(a)	Lipoproteína(a)
Heart Team	Comité multidisciplinar (Clínico, Imagen, Intervencionista, Cardiología, etc.)
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
iECA	Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
ARA II	Antagonistas del receptor de angiotensina II
CEC	Circulación extracorpórea
NEJM	New England Journal of Medicine
ACC	American College of Cardiology
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery

## INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La estenosis aórtica (EAo) es la valvulopatía más frecuente en los países desarrollados, llegando a afectar hasta el 3% de la población mayor de 65 años (1) y representa una causa creciente de morbilidad y mortalidad en la población anciana. Fue clásicamente descrita por los autores Ross y Braunwald en 1968 en *The new England Journal of Medicine*, quienes establecieron por primera vez el pronóstico natural de la enfermedad, señalando que los pacientes inicialmente permanecen asintomáticos durante muchos años, pero que, una vez desarrollan síntomas como angina, síncope o insuficiencia cardíaca, la supervivencia se reduce drásticamente a 5, 3 y 2 años, respectivamente (2). Este hallazgo sentó las bases para considerar la EAo sintomática como una indicación de tratamiento quirúrgico urgente, principio que sigue vigente más de medio siglo después.

La EAo se debe a un proceso activo de remodelado valvular que en cierto modo comparte una fisiopatología común a la aterosclerosis, siendo consecuencia de la inflamación crónica, la infiltración lipídica y la progresiva calcificación. Inicialmente, es el estrés mecánico sobre los velos el que desencadena la lesión, haciendo que se produzca una disfunción endotelial y consecutivamente una activación fibroblástica. Estos fibroblastos activados favorecen el depósito de calcio y, con

ello, se produce progresivamente un engrosamiento valvular, que da lugar a la reducción del área efectiva del orificio aórtico. Esta disminución del área, genera un aumento de la presión aórtica que se traduce en un aumento de la poscarga, conduciendo a una sobrecarga de presión sobre el ventrículo izquierdo (VI). El VI como mecanismo adaptativo desarrollará una hipertrofia concéntrica con el fin de normalizar esa presión. Sin embargo, con el tiempo esta hipertrofia se asocia a fibrosis miocárdica, disfunción diastólica y, en fases avanzadas, a deterioro de la función sistólica. Este círculo vicioso explica la larga fase asintomática seguida de una rápida descompensación clínica una vez superados los mecanismos adaptativos (3).

En los pacientes de edad avanzada, la EAo suele ser consecuencia de este proceso degenerativo calcificante que acabamos de detallar, predominando en válvulas aórticas tricúspides y acelerado por factores de riesgo cardiovascular tan frecuentes hoy en día como el tabaquismo, la hipertensión, la dislipemia y la Diabetes Mellitus. (4) En cambio, en sujetos jóvenes y de mediana edad, la EAo suele ser debida a la degeneración acelerada de una válvula aórtica bicúspide (malformación congénita presente en aproximadamente el 1-2% de la población). En este contexto, el flujo turbulento generado por la morfología anómala de la válvula provoca un aumento de ese estrés mecánico de forma precoz y crónica, favoreciendo la degenera-

ción valvular. Aunque ambos fenotipos comparten la secuencia inflamación-calcificación-rigidez, el ritmo de progresión es más rápido en la válvula bicúspide, justificando en estos pacientes jóvenes un seguimiento más estrecho y, en muchos casos, una intervención más temprana. (5)

A continuación se detalla la evolución histórica y las perspectivas futuras en el tratamiento de esta valvulopatía (Tabla 1).

Sin embargo, el ensayo SEAS comparó los efectos de la combinación de simvastatina y ezetimibe frente a placebo en retrasar la progresión de la EAo y no mostró resultados favorables. En los pacientes analizados, se observó una importante reducción del LDL colesterol y del número de eventos coronarios sin demostrar ningún efecto sobre la progresión de la EAo, concluyendo que aunque la fisiopatología comparte similitudes con la aterosclerosis, la reducción de los niveles de

Tabla 1. Evolución histórica y perspectivas futuras en el tratamiento de la estenosis aórtica.

EAo: Fisiopatología



Tratamiento médico (sintomático) – sin modificar el curso natural de la enfermedad



Años 1960: SAVR → mejora supervivencia (<1-2 % mortalidad en centros de alto volumen; supervivencia a 10 años en torno al 70 %)



Desde 2002: TAVI → opción para pacientes inoperables o de alto riesgo; expansión progresiva a riesgo intermedio y bajo



Avances tecnológicos y evidencia → TAVI como alternativa a SAVR, menos invasivo



Controversias actuales:

- Durabilidad de válvulas implantadas percutáneamente en pacientes jóvenes
- Complicaciones específicas (p. ej., leak perivalvular, marcapasos, embolismo)
- Coste-efectividad
- Selección individualizada de pacientes (Heart Team)



Perspectivas futuras:

- Prótesis percutáneas más duraderas y mejoras técnicas
- Técnicas de imagen avanzadas y reducción de contraste
- Terapia médica modificadora (p. ej., reducción de Lp(a), iSGLT2 post-TAVI)
- Biomarcadores e imagen molecular para estratificación del riesgo
- IA y modelos predictivos para decisiones personalizadas

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS AÓRTICA

### 1. Tratamiento médico: paliativo, no resolutivo

Durante décadas, el tratamiento de la EAo consistió únicamente en medidas sintomáticas: control de la sobrecarga hídrica, tratamiento de la hipertensión, manejo de la insuficiencia cardíaca, disminución del colesterol etc. Estas terapias iban dirigidas a conseguir un alivio sintomático y controlar las comorbilidades así como los factores de riesgo cardiovascular que daban lugar a la perpetuación del estado inflamatorio y de daño endotelial.

colesterol no se asociaba a un enlentecimiento del curso natural de la valvulopatía. (6)

Además de los hipolipemiantes, se han evaluado otras estrategias farmacológicas con el objetivo de modificar el curso natural de la EAo, incluyendo bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bisfosfonatos y antiinflamatorios. Aunque algunos estudios observacionales sugieren un posible beneficio de los inhibidores de la ECA (IECAs) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en cuanto a remodelado ventricular y control de la tensión arterial, no se ha demostrado un impacto significativo en los ensayos clínicos en cuanto a la reducción de la calcificación valvular ni en la progresión de estenosis. Por otro lado, fármacos utilizados

en osteoporosis, fueron sugeridos como posible tratamiento de la EAo por sus propiedades a la hora de disminuir la mineralización patológica. Sin embargo, el estudio de Pawade et al., demostró que ni el ácido alendrónico ni el Denosumab reducían la progresión de la calcificación valvular ni los parámetros hemodinámicos en un seguimiento a 24 meses, a pesar de su efecto sobre los marcadores de recambio óseo. (7) Además, revisiones recientes y análisis de cohortes retrospectivas tampoco encontraron diferencias en la progresión de la estenosis ni en la necesidad de reemplazo valvular entre pacientes que recibían bifosfonatos frente a los que no. (8)

En este contexto, y ante la ausencia de fármacos que hayan demostrado en la actualidad modificar la historia natural de la EAo, la cirugía de sustitución valvular emergió como la única opción terapéutica con capacidad de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, marcando el inicio de una nueva era en el abordaje de esta enfermedad.

## 2. Cirugía de reemplazo valvular aórtico (SAVR)

La cirugía de sustitución valvular aórtica (SAVR, Surgical Aortic Valve Replacement) se introdujo en la década de 1960, siendo realizada esta primera intervención en Boston, en el Peter Bent Brigham Hospital, por el Dr. Dwight E. Harken que implantó una válvula mecánica con un diseño posteriormente conocido como la válvula de Starr-Edwards. Este momento constituyó un hito en la historia de la cardiología y la cirugía cardiovascular. Los primeros resultados estaban limitados por la tecnología de las prótesis y las técnicas quirúrgicas, así como por la elevada mortalidad perioperatoria, especialmente en pacientes con disfunción ventricular avanzada. Sin embargo, conforme se fueron perfeccionando las prótesis, apareciendo también válvulas biológicas, y se fueron desarrollando las técnicas de circulación extracorpórea (CEC) así como los aspectos más específicos de los cuidados perioperatorios de este tipo de pacientes, la SAVR se fue consolidando como el tratamiento estándar para la EAo sintomática. Esta terapia, no solo alivia los síntomas, sino que también prolonga la supervivencia de los pacientes de forma significativa. (9)

Los datos más recientes de los distintos registros europeos, muestran que la mortalidad hospitalaria y a corto plazo tras SAVR es actualmente menor al 1-2% en centros de alto volumen y en poblaciones de bajo riesgo. (10) En concreto en España, la mortalidad ha descendido desde cifras superiores al 8% a valores en torno al 4-5% en la última década. (11) En cuanto a la supervivencia a largo plazo, los estudios multicéntricos muestran una supervivencia a los 10 años mayor al 70% en la población general y del 90% en pacientes menores de 60 años, siendo la supervivencia media en torno a 13-14 años, a pesar del aumento de las comorbilidades en la población actual. (12)

Estos resultados reflejan una mejora continua en los resultados de la SAVR, con una reducción sostenida de la mortalidad perioperatoria y un aumento en la supervivencia a largo plazo, sobre todo en pacientes de bajo riesgo y en centros con experiencia.

## NACIMIENTO Y CONSOLIDACIÓN DE LA TAVI

A pesar de todos los avances y excelentes resultados de la SAVR en las últimas décadas, un porcentaje considerable de pacientes con EAo severa no eran candidatos a cirugía por edad avanzada, comorbilidades significativas o alto riesgo quirúrgico. Esta necesidad no cubierta impulsó el desarrollo de la implantación transcatéter de válvula aórtica (TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation). El primer implante fue realizado por el Dr. Alain Cribier en 2002 y desde entonces, el TAVI ha evolucionado rápidamente, con mejoras en el diseño de las válvulas, la técnica de acceso y la experiencia de los equipos multidisciplinares. Todo ello ha permitido que se trate de un procedimiento relativamente sencillo, que permite un alta hospitalaria precoz, con menor incidencia de complicaciones, en comparación con la cirugía abierta.

En 2010 se publican los primeros resultados que permitirían introducir esta nueva opción terapéutica en pacientes considerados como no candidatos a cirugía. Se trata del ensayo clínico PARTNER 1, en él analizaron las tasas de muerte por cualquier causa en pacientes con EAo severa inoperables a los que se les sometía bien al tratamiento estándar que era en ese momento la angioplastia con balón frente al implante percutáneo transfemoral de una prótesis aórtica balón-expandible. Esta última intervención mostró reducir significativamente la tasa de muerte por cualquier causa pero también ofreció resultados favorables en cuanto a hospitalización y síntomas cardíacos, a pesar de asociarse a mayor incidencia de ictus y eventos vasculares. Desde este momento, se implementó la TAVI en pacientes con EAo severa de riesgo alto o no candidatos a cirugía. (13) Los resultados obtenidos en el primer año fueron reproducibles en el seguimiento y en pacientes de riesgo intermedio (PARTNER 2) en cuanto a mortalidad, reducción de síntomas y mejoría de la situación hemodinámica. (14)

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EAo severa se catalogan dentro del grupo de riesgo intermedio para cirugía. En este grupo de pacientes, el ensayo SURTAVI buscó evaluar como objetivo primario un combinado de muerte o ictus incapacitante en pacientes sometidos a TAVI frente a SAVR. Los pacientes se siguieron durante 5 años y los resultados que se obtuvieron en este subgrupo de riesgo intermedio fueron similares en ambos brazos de tratamiento. Globalmente, se observaron más reintervenciones valvulares en el grupo del TAVI pero no hubo diferencias en

cuanto a rehospitalización. De esta forma, el TAVI se plantea como opción de tratamiento igualmente eficaz en pacientes de riesgo intermedio. (15) Gracias al incremento en la experiencia a la hora de realizar este procedimiento, la mejoría a la hora de seleccionar a pacientes adecuados y el desarrollo de la tecnología necesaria, en los últimos años, el procedimiento se está desarrollando con mejores resultados y menor tasa de complicaciones, decidiéndose el abordaje percutáneo cada vez en pacientes de menor riesgo

manera sustancial el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la expansión del TAVI hacia grupos de menor riesgo quirúrgico y características anatómicas más complejas ha generado nuevas preguntas en cuanto a durabilidad, coste-efectividad, selección óptima de pacientes y manejo de subpoblaciones no incluidas en los ensayos pivotales, lo que conduce a las controversias actuales y sobre las que todavía hay margen para la investigación futura. (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre cirugía de reemplazo valvular aórtico (SAVR) e implante transcatéter de válvula aórtica (TAVI).

Característica	SAVR	TAVI
Invasividad	Cirugía abierta con CEC	Percutánea, mínimamente invasiva
Pacientes candidatos	Preferente en jóvenes y bajo riesgo	Inicialmente inoperables/alto riesgo, expansión a bajo riesgo
Mortalidad perioperatoria	<1-2% en centros de alto volumen	Similar o menor según riesgo
Complicaciones típicas	Sangrado, infección, complicaciones de CEC	Leak perivalvular, necesidad de marcapasos, complicaciones vasculares
Durabilidad	Mayor, sobre todo en bioprótesis quirúrgicas	Evidencia creciente, incertidumbre en jóvenes

quirúrgico. En pacientes de riesgo quirúrgico intermedio, el grado de evidencia es menor. Sin embargo, los ensayos PARTNER 2A y SAPIEN3 ofrecen resultados positivos, planteando el TAVI como alternativa apropiada a la SAVR. Además, nos recuerdan que conforme se empieza a emplear esta técnica en pacientes cada vez más jóvenes con menos comorbilidades y mayor esperanza de vida media, se vuelve crucial alargar el seguimiento de los mismos para valorar las tasas de degeneración de las prótesis. (16)

Por último, y con esta tendencia a TAVI en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, los resultados de los ensayos PARTNER 3 y Evolute Low Risk arrojan información en este subgrupo de pacientes. El Evolute Low Risk concluye que el TAVI era estadísticamente no inferior pero no superior a la SAVR (17), mientras que los datos del PARTNER 3 sí hablaban de no inferioridad y superioridad en el grupo de TAVI siendo el objetivo primario un combinado de mortalidad por cualquier causa, hospitalización e ictus. (18) Actualmente, existen datos que avalan el TAVI como opción no inferior a la cirugía en pacientes de bajo riesgo quirúrgico con EAo severa.

En conjunto, la evolución del tratamiento de la EAo desde el tratamiento médico paliativo hasta la cirugía abierta y, más recientemente, la implantación valvular percutánea, ha transformado de

## CONTROVERSIAS ACTUALES

A pesar de su consolidación como alternativa terapéutica, el TAVI continúa planteando interrogantes relevantes en la práctica clínica actual. En primer lugar, la durabilidad de las prótesis transcatéter sigue siendo un aspecto crítico. Aunque los datos a 5-8 años muestran un buen rendimiento hemodinámico y bajas tasas de degeneración protésica, la evidencia sugiere que la vida media de estas válvulas podría ser inferior a la de las bioprótesis implantadas quirúrgicamente, especialmente en pacientes jóvenes con mayor esperanza de vida. (19) Este hecho adquiere especial relevancia ante la progresiva indicación de TAVI en pacientes cada vez más jóvenes, lo que obliga a considerar la probabilidad de reintervenciones futuras, ya sea mediante un re-TAVI o cirugía convencional, y sus implicaciones técnicas y pronósticas. (20)

En segundo lugar, las válvulas transcatéter se asocian a complicaciones específicas que difieren de las que se presentan en la cirugía abierta. Entre ellas destacan el leak perivalvular, la necesidad de implante de marcapasos por bloqueos auriculoventriculares de alto grado, la embolización protésica y las complicaciones vasculares relacionadas con el acceso y el trayecto de liberación (21, 22). Aunque la mejoría en el diseño de las

prótesis y la experiencia técnica de los equipos han reducido su incidencia, siguen requiriendo una atención especial.

En cuanto al coste-efectividad, aunque el TAVI puede reducir la estancia hospitalaria y los costes asociados al postoperatorio por tratarse de una técnica mínimamente invasiva que se realiza con anestesia local, su coste inicial sigue siendo elevado. El impacto económico global debe valorarse incluyendo los costes derivados de las potenciales complicaciones, reintervenciones y del seguimiento a largo plazo. (23)

Por último, la European Society of Cardiology (ESC) y la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) publicaron las Guías ESC/EACTS 2025 para el manejo de las valvulopatías, presentadas recientemente en el Congreso ESC 2025 el 29 de agosto en Madrid. Estas guías enfatizan la importancia del Heart Team y de la derivación a centros especializados de alto volumen, recogen de forma más clara los criterios diagnósticos usando técnicas avanzadas de imagen, y actualizan las recomendaciones sobre el momento apropiado de intervención en la estenosis aórtica, especialmente en pacientes asintomáticos o con bajo riesgo quirúrgico. Además, proponen que la edad límite para indicar TAVI en válvula tricúspide se reduzca de 75 a 70 años, todo ello, sin olvidar que se debe realizar una decisión individualizada del riesgo. Finalmente, debemos valorar al paciente según las variables clínicas, anatómicas y psicosociales, así como sus preferencias y expectativas, ofreciendo un manejo más personalizado. (24)

## PERSPECTIVAS FUTURAS

El tratamiento de la EAo ha experimentado una profunda transformación en las últimas décadas, y es previsible que continúe avanzando con el desarrollo de nuevas generaciones de prótesis valvulares y técnicas de implantación cada vez más seguras y efectivas. La investigación actual se enfoca en crear válvulas transcatéter con mayor durabilidad y mejor perfil hemodinámico, con el objetivo de reducir la necesidad de reintervenciones a largo plazo, especialmente relevante en pacientes más jóvenes con una esperanza de vida prolongada. (25)

Paralelamente, se exploran nuevas indicaciones de TAVI en escenarios más complejos, como las válvulas bicúspides y otras anomalías anatómicas no incluidas en los grandes ensayos clínicos iniciales, lo que podría ampliar el espectro de pacientes beneficiados por esta técnica menos invasiva, evitando así los riesgos de la cirugía convencional. (26)

Una limitación técnica actual importante es el volumen de contraste necesario para la implantación, que puede ser un factor de riesgo en pacientes con enfermedad renal crónica. Por ello, se están

desarrollando técnicas avanzadas de imagen, como la ecografía intravascular, y protocolos de reducción del uso de contraste, que permitirán un implante más seguro en estos pacientes vulnerables. (27)

Desde la perspectiva del tratamiento médico, que hasta ahora se ha basado principalmente en el manejo sintomático y en el control de factores de riesgo, emergen evidencias que apuntan a un posible cambio de paradigma. Se ha identificado la lipoproteína(a) [Lp(a)] como una molécula importante en el inicio y progresión de la calcificación valvular. Estudios recientes han confirmado la asociación entre niveles elevados de Lp(a) y el desarrollo de la EAo, aunque la relación causal con la progresión de la enfermedad aún no está completamente establecida. (28,29) Actualmente, ensayos clínicos como Lp(a)FRONTIERS evalúan la utilidad de la reducción farmacológica de Lp(a), mediante agentes antisentido como *Pelacarsen*, que abre la posibilidad de un abordaje médico que podría enlentecer la progresión de la EAo pudiendo llegar incluso a prevenir la necesidad de intervención valvular. (30) Los resultados preliminares de metaanálisis recientes muestran un panorama alentador, pero se requieren estudios a mayor escala y seguimiento prolongado para validar estas hipótesis. Además, los pacientes con EAo severa tratados con TAVI asocian un riesgo residual de hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) en el primer año de un 20% aproximadamente, con la mortalidad que ello conlleva. Aunque los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado su eficacia en IC independientemente de la fracción de eyeción, los resultados no son tan consistentes en pacientes con valvulopatías y ancianos, que no suelen ser incluidos en la mayoría de los ensayos clínicos. A nivel nacional, el estudio DapaTAVI, valida el tratamiento con iSGLT2 en pacientes sometidos a TAVI que tengan alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca, demostrando una reducción en la mortalidad por cualquier causa y descompensación de insuficiencia cardiaca. (31)

Adicionalmente, los avances en biomarcadores y técnicas de imagen molecular podrían permitir una detección más precoz y una mejor caracterización de la actividad inflamatoria y calcificación en la válvula, lo que ayudaría a identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión rápida y a personalizar aún más las estrategias terapéuticas.

Finalmente, el desarrollo de la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático probablemente constituya una revolución en la práctica clínica, al integrar múltiples variables clínicas, genéticas, de imagen y biomarcadores para crear modelos predictivos individualizados. Estos modelos facilitarán la toma de decisiones sobre el momento óptimo para la intervención, la elección del tipo de prótesis y el seguimiento posterior, mejorando los resultados y la calidad de vida del paciente. (32)

En resumen, el futuro del manejo de la EAo se orienta hacia terapias más personalizadas, menos invasivas y con un enfoque integral que combine avances tecnológicos, farmacológicos y analíticos para ofrecer un abordaje cada vez más eficaz y seguro.

## CONCLUSIONES

La EAo ha pasado de ser una patología para la cual solo disponíamos de tratamiento médico sintomático, sin impacto sobre su curso natural, a convertirse en una enfermedad con opciones terapéuticas cada vez más accesibles, eficaces y seguras.

ugía de sustitución valvular aórtica ha sido durante décadas el tratamiento de referencia, con excelentes resultados en términos de supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, la irrupción de la TAVI ha supuesto un cambio de paradigma, haciendo accesible el tratamiento curativo a pacientes antes considerados inoperables, y poco a poco siendo también una alternativa terapéutica en pacientes de menor riesgo quirúrgico.

Pese a estos avances, persisten importantes desafíos: la durabilidad a largo plazo de las prótesis transcatéter, la prevención y manejo de complicaciones específicas, la adecuada selección de candidatos y la necesidad de integrar la decisión terapéutica en el marco del Heart Team. Asimismo, no existe aún un tratamiento médico capaz de modificar el curso de la enfermedad, aunque la investigación sobre la lipoproteína(a) y otros mecanismos patogénicos abre una vía prometedora para el futuro.

En los próximos años, el desarrollo de nuevas generaciones de válvulas, la optimización de las técnicas de implantación, la aplicación de modelos predictivos basados en inteligencia artificial y la posibilidad de una terapia farmacológica modificadora podrían redefinir nuevamente el abordaje de esta valvulopatía. El reto será integrar estas innovaciones manteniendo la seguridad, la eficacia y la sostenibilidad del tratamiento, individualizando la mejor opción para cada paciente.

## 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. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006. doi:10.1038/nrdp.2016.6.
2. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61–67. doi:10.1161/01.CIR.38.1S5.V-61.
3. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in aortic stenosis: the skeleton key. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):561–577. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066.
4. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371(8):744–756. doi:10.1056/NEJMra1313875.
5. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300(11):1317–1325. doi:10.1001/jama.300.11.1317.
6. Carabello BA. The SEAS Trial. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(2):122–4. doi:10.1007/s11886-010-0094-9.
7. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of denosumab or alendronate acid on the progression of aortic stenosis: a double-blind randomized controlled trial. *Circulation*. 2021;143(25):2418–2427. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053708.
8. Aksoy O, Cam A, Goel SS, et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(16):1452–1459. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.024.
9. De Martino A, Milano AD, Thiene G, Bortolotti U. Diamond anniversary of mechanical cardiac valve prostheses: a tale of cages, balls, and discs. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(4):1427–1433. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.143.
10. Fujita B, Ensminger S, Bauer T, et al. Trends in practice and outcomes from 2011 to 2015 for surgical aortic valve replacement: an update from the German Aortic Valve Registry on 42 776 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(3):552–559. doi:10.1093/ejcts/ezx408.
11. López-de-Andrés A, Méndez-Bailón M, Pérez-Farinós N, et al. Gender differences in incidence and in-hospital outcomes of surgical aortic valve replacement in Spain, 2001–2015. *Eur J Public Health*. 2019;29(4):674–680. doi:10.1093/eurpub/ckz001.
12. Martinsson A, Nielsen SJ, Milojevic M, et al. Life expectancy after surgical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):2147–2157. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.861.
13. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597–1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232.
14. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609–1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
15. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321–1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456.
16. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*.

2012;366(18):1686–1696. doi:10.1056/NEJMoa1200384.

17. Forrest JK, Makk RR, Yakubov SJ, et al. Four-year outcomes from the Evolut Low Risk trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;[Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.jtcvs.2024.08.023.

18. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695–1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.

19. Landes U, Holzmann J, Witberg G, et al. Temporal trends, outcomes, and predictors of structural valve deterioration after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2021;143(6):602–612. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049756.

20. Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, et al. Durability of transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J.* 2019;40(25):2235–2239. doi:10.1093/eurheartj/ehz162.

21. Jilaihawi H, Asch FM, Manasse E, et al. Paravalvular leak after TAVR: understanding, prevention, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(3):295–314. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.085.

22. Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. *Circulation.* 2019;139(24):2253–2269. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035521.

23. Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Cost-effectiveness of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2600–2612. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.057.

24. Praz F, Borger MA, Lanz J, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2025 Aug 29;ehaf194. doi:10.1093/eurheartj/ehaf194.

25. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-3. *Eur Heart J.* 2021;42(19):1825–1857. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.

26. Yoon SH, Bleiziffer S, De Backer O, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in bicuspid aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(2):148–59. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.058.

27. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with chronic kidney disease: a review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(1):110–123. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.024.

28. Kaiser Y, Singh SS, Newby DE, Dweck MR. Lipoprotein(a) is associated with onset but not progression of aortic valve calcification. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3960–3967. doi:10.1093/eurheartj/ehac377.

29. Mirzai S, Block RC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial assessing the impact of lipoprotein(a) lowering with pelacarsen (TQJ230) on the progression of calcific aortic valve stenosis [Lp(a)FRONTIERS CAVS] (ClinicalTrials.gov NCT05646381). [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2024 [cited 2025 Aug 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05646381>.

30. Raposeiras-Roubín S, Amat-Santos IJ, Roselló X, et al. Dapagliflozin in patients undergoing transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med.* 2025 Mar 29 [Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa2500366.

31. Chung J, Tong J, Mehta C, Moss RR. Artificial intelligence and machine learning in valvular heart disease: current status and future prospects. *Heart.* 2023;109(7):565–572. doi:10.1136/heartjnl-2022-321821.

32. Otto CM, Pibarot P, Hahn RT, et al. Personalized medicine in aortic stenosis: integrating imaging, biomarkers, and artificial intelligence. *Circulation.* 2022;146(9):687–700. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055123.

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Albaladejo Muñoz B, Zamorano Gómez JL. Estenosis aórtica: pasado, presente y perspectivas futuras. *An RANM.* 2025;142(03): 255–262. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.rev04

---

## REVISIÓN

# IMPACTO DE LOS AVANCES DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN LA INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

## IMPACT OF ADVANCES IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING ON CARDIOVASCULAR DISEASE RESEARCH

Javier Sánchez-González<sup>1</sup>; Alvaro Navarro Guzman<sup>1</sup>; Carlos Galán Arriola<sup>2</sup>; Borja Ibañez<sup>2,3,4,5</sup>

1. Philips Iberia, Madrid, Spain.

2. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain.

3. Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz.

4. Universidad Autónoma de Madrid (IISFJD-UAM), Madrid, Spain.

5. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

### Palabras clave:

Resonancia Magnética Cardiaca; Perfusion Miocárdica Cuantitativa; Disfunción Microvascular Coronaria (DMC); Cardiotoxicidad por Antraciclinas (CIA); Condicionamiento Isquémico Remoto (RIC); Protocolos Ultrarrápidos.

### Keywords:

Cardiac Magnetic Resonance; Quantitative Myocardial Perfusion; Coronary Microvascular Dysfunction (CMD); Anthracycline Cardiotoxicity (CIA); Remote Ischemic Conditioning (RIC); Ultra-Fast Protocols.

### Resumen

La Resonancia Magnética Cardiaca (RMC) es el estándar de oro para evaluar la morfología, función y la caracterización tisular miocárdica *in vivo*. Sin embargo, su complejidad y larga duración han limitado su uso. Los avances metodológicos han permitido desarrollo de protocolos de RMC ultrarrápidos y mejorar la cuantificación de parámetros fisiológicos como el estado de la vascularización del tejido cardiaco. Estos avances en la adquisición de RMC avanzada no solo mejora el diagnóstico, sino que se establece como una plataforma crítica para la investigación translacional. En este aspecto en este trabajo nos centramos en una descripción de las técnicas y la impacto que estas han tenido en la comprensión del estado de la microcirculación en enfermedad cardiovascular subclínica y en la búsqueda de nuevas terapias para reducir el impacto que los tratamientos oncológicos tienen en el corazón.

### Abstract

Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is the gold standard for evaluating ventricular morphology, function and myocardial tissue characterization *in vivo*. However, its complexity and long scan times have limited its use. Methodological advances have enabled the development of ultra-fast CMR protocols and improved the quantification of physiological parameters such as the vascularization status of cardiac tissue. These advances in advanced CMR acquisition not only improve diagnosis but also establish it as a critical platform for translational research. In this work, we focus on describing the techniques and their impact on understanding the microcirculatory status in subclinical cardiovascular disease and on the search for new therapies to reduce the impact of cancer treatments on the heart.

### INTRODUCCIÓN

La Resonancia Magnética Cardiaca (RMC) es considerada el patrón oro para la evaluación de la función ventricular y la caracterización tisular miocárdica *in vivo*. A pesar de su superioridad diagnóstica, la RMC ha enfrentado retos importantes en términos de eficiencia de adquisición y la robustez de las técnicas cuantitativas. La integración de la RMC en la práctica clínica y la investigación translacional ha impulsado

el desarrollo de metodologías avanzadas que abordan estos desafíos (1,2). En este trabajo se describen algunos de los desarrollos realizados para acelerar significativamente la adquisición de estudios de función y caracterización tisular del músculo cardíaco. Asimismo, se presentan los avances dirigidos a mejorar la cuantificación de parámetros como la perfusión miocárdica, destacando el impacto que estos tienen en una mejor comprensión de los riesgos cardiovasculares subclínicos y la cardiotoxicidad por antraciclinas. (3-5).

### Autores para la correspondencia

Javier Sánchez-González; Borja Ibañez

E-Mail: javier.sanchez.gonzalez@philips.com; bibanez@cnic.es

## INNOVACIONES METODOLÓGICAS DE LA RMC

Aunque la RMC es una de las técnicas de imagen médica que proporciona un mayor rendimiento diagnóstico para la evaluación e investigación de las enfermedades cardiovasculares su uso sigue principalmente restringido a centros altamente especializados. Uno de los mayores retos que limita su expansión es la complejidad tanto a la adquisición de imágenes como a su posterior interpretación.

### 1. Validación Clínica del Protocolo 3D Ultrarrápido (UFast CMR)

La adquisición de estudios de RM cardiaca normalmente requiere la búsqueda de las orientaciones adecuadas para permitir una correcta evaluación de la anatomía, la función y la caracterización miocárdica. Este proceso requiere un conocimiento profundo de la anatomía cardiaca y la colaboración por parte del paciente en la realización de distintas apneas hasta permitir localizar estas orientaciones. La necesidad de realizar múltiples apneas durante la adquisición hace que el paciente se fatigue, obligando a introducir tiempos de recuperación que prolongan significativamente la duración del estudio. Todo esto conduce a que la realización de estudios de RM cardiaca sea complicada y costosa en tiempos de ocupación de equipos de RM haciendo que su

realización se limite principalmente en centros altamente especializados.

Esta dificultad abre el camino a explorar protocolos rápidos de adquisición. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten la adquisición de volúmenes 3D isotrópicos en una sola apnea (figura 1), eliminando la necesidad de buscar las orientaciones del músculo cardiaco durante la adquisición. Esto simplifica drásticamente tanto los estudios de cine como los de realce tardío. Estas técnicas se han validado en una cohorte de más de 120 pacientes de distintas patologías cardíacas (3) y aórticas (5) demostrando una gran concordancia con la metodología convencional 2D en la cuantificación de la fracción de eyección tanto del ventrículo izquierdo (FEVI) como del derecho y del volumen de escara en estudios de realce tardío.

### 2. Optimización de la Cuantificación Absoluta de la Perfusión

Además del estudio de la anatomía y la función cardíaca, en los últimos años la resonancia magnética cardiaca ha evolucionado permitiendo una mejor comprensión del estado del músculo cardíaco mediante una mejor caracterización tisular. Esta caracterización ha evolucionado desde la medición del tamaño de la cicatriz cardíaca, mediante estudios de realce tardío, a métodos cuantitativos para estimar mapas paramétricos

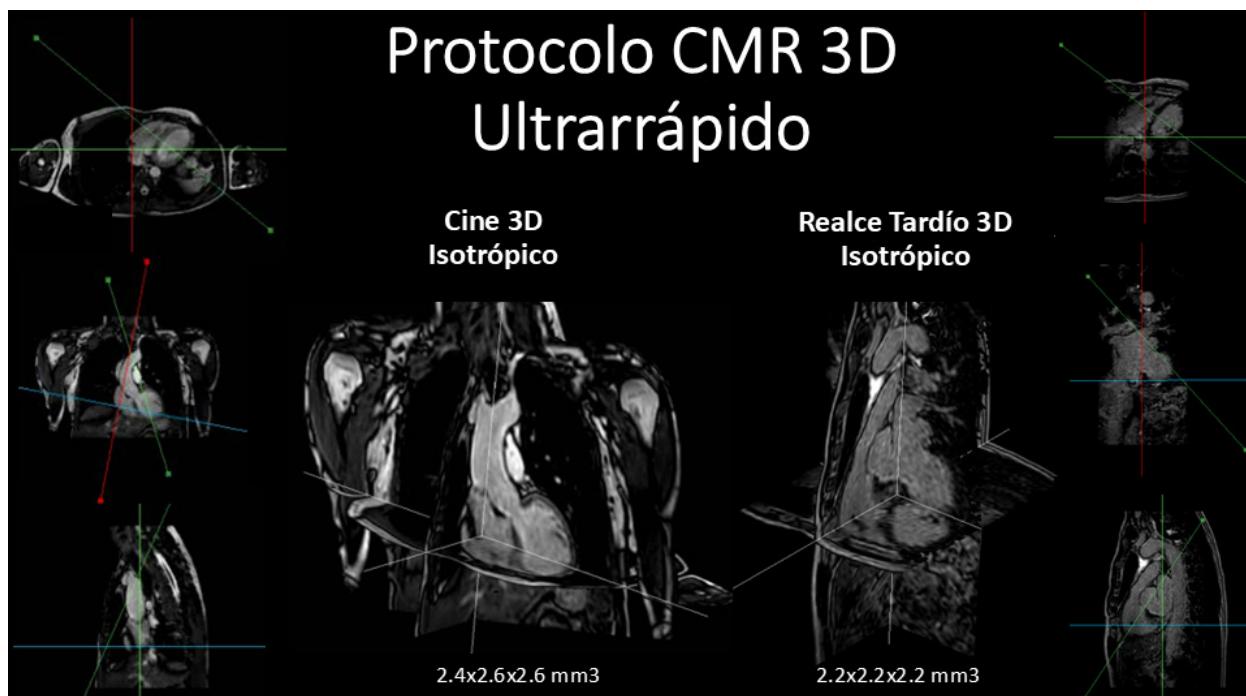


Figura 1. Ejemplo de una adquisición 3D con el protocolo ultrarrápido incluyendo tanto la secuencia de cine isotrópica como el realce 3D isotrópico. En los laterales se puede ver las reconstrucciones en las distintas orientaciones (axial, coronal y sagital) de ambos volúmenes. En estos detalles se puede apreciar sus capacidades de hacer reconstrucciones multi-planares manteniendo el detalle anatómico en todas las orientaciones.

como los valores de T1 y T2 miocárdicos. Esta rápida evolución ha permitido que este tipo de adquisiciones estén incluidas en la mayoría de las exploraciones de RMC.

Junto a la caracterización y la evaluación de la función cardiaca y tejido miocárdico, el estudio de la microcirculación también juega un papel fundamental para una adecuada comprensión del estado del músculo cardiaco. Aunque existen distintas formas de medir la perfusión miocárdica por técnicas de medicina nuclear y tomografía computarizada (6,7) la RMC ha demostrado que tiene una buena correlación con estas técnicas sin necesidad de utilizar radiación ionizante. Por otro lado, también se ha demostrado lo no inferioridad diagnóstica compara con medidas invasivas (8). La evaluación del estado de la microcirculación en estudios de perfusión miocárdica mediante RMC se basa en el seguimiento dinámico de un primer paso de contraste intravenoso (bolo) a través de cavidades y tejido miocárdico. Para maximizar la sensibilidad al efecto T1 del contraste, estas imágenes se adquieren después de la aplicación de un pulso de saturación que anula toda la señal; a continuación, la señal se recupera de forma exponencial con la relajación T1 del tejido. Por tanto, la sensibilidad de la secuencia a concentraciones de contraste se puede modular por el tiempo que pasa entre la aplicación del pulso de saturación y en tiempo de adquisición de la imagen de RM.

En la actualidad, si bien existen métodos pseudo cuantitativos para analizar estos estudios dinámicos para ver diferencias entre regiones cardíacas, pierden sensibilidad cuando todos los territorios coronarios están afectados o para distinguir de forma adecuada entre estados de reposo o hiperemia (9). Por otro lado, para una adecuada interpretación de estos estudios es necesario una gran experiencia limitando la realización de estos estudios solamente a centros de referencia en imagen cardiaca (10). Para atajar estas limitaciones en los últimos años se han propuesto metodologías de adquisición y análisis que permiten estimar el flujo sanguíneo miocárdico (MBF de sus siglas en inglés, Myocardial Blood Flow).

Para estimar con precisión el MBF es necesario cuantificar la cantidad de contraste que le llega al miocardio desde la aorta, a través del seno coronario, y ponerlo en relación con la captación del contraste en el tejido. Esta medida en la aorta se utiliza para definir la función de entrada arterial (AIF de sus siglas en inglés *Arterial Input Function*). La diferencia de concentración de contraste entre la sangre que sale de la aorta y la sangre que llega al músculo cardiaco, combinada con la no linealidad de la señal de RMC con la concentración de contraste, hace complicado una evaluación precisa de las concentraciones en ambos territorios utilizando la misma metodología.

La primera aproximación que se propuso es la inyección del contraste en dos bolos de distinta

concentración de forma consecutiva utilizando un bolo diluido al principio, para estimar la AIF, y otro bolo completo para estimar la llegada del contraste al miocardio (9). Si bien esta metodología permite una adecuada estimación de la microcirculación su preparación en un entorno clínico es complejo y su uso no se ha extendido más allá de centros de investigación.

Otra alternativa para poder medir de forma precisa en ambos territorios es realizando una secuencia distinta para evaluar la información de contraste en la aorta y el músculo cardiaco. Como se ha comentado anteriormente, el tiempo que transcurre entre la aplicación del pulso y la adquisición de la imagen es denominado tiempo de saturación (TS) y permite modular la sensibilidad de la señal de RMC a la concentración de contraste. Si este tiempo es muy corto, la imagen es poco sensible a pequeñas variaciones de la concentración de contraste, pero por otro lado hace que su señal no esté saturada para altas concentraciones de contraste. La adquisición de una imagen con un TS corto permite adquirir de forma precisa la señal de la aorta a pesar de su alta concentración de contraste. Por otro lado, con TS más largos la señal es muy sensible a pequeñas variaciones de la señal convirtiéndola en un método muy adecuado para estudiar la evolución del bolo de contraste en el miocardio (11). Esta forma de adquirir la información tanto en la aorta como en el músculo cardiaco se denomina adquisición de doble saturación con bolo único y no precisa de la inyección de distintos bolos de contraste para obtener la información de la AIF y del músculo cardiaco. En un trabajo experimental se ha demostrado su buen comportamiento para distintos valores de perfusión miocárdica tanto en estudios en reposo como en estudios en hiperemia (1).

#### IMPACTO DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA COMPRENSIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIACAS.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte por encima del cáncer siendo el infarto de miocardio la entidad clínica más común. Por otro lado, en los últimos años el éxito de los tratamientos oncológicos han permitido una mayor supervivencia de los pacientes. Este hecho ha puesto de manifiesto el impacto que estos tratamientos tienen en otros órganos como el corazón. Este efecto secundario se conoce como cardiotoxicidad y su comprensión y manejo se han convertido en una entidad clínica de relevancia (12) y en un campo muy activo de investigación. Gran parte de los tratamientos oncológicos incluyen el uso de las antraciclinas y se estima que más de un 5% de los pacientes oncológicos supervivientes al cáncer sufrirán fallo cardiaco derivado del tratamiento con este fármaco (13). Por lo tanto, el estudio del efecto que este fármaco tiene en el corazón es un objetivo fundamental para estudiar la cardiotoxicidad.

Según las guías europeas, los parámetros de imagen que definen criterios de cardiotoxicidad son una caída absoluta de la FEVI de un 10% o más respecto a la situación inicial antes del comienzo del tratamiento, o una caída entre un 5% y un 10% con una FEVI final por debajo del 50%. Por otro lado, también existen consideraciones de parámetros serológicos que están más allá del objetivo de este artículo. Esta definición de cardiotoxicidad hace fundamentales los estudios de función cardiaca para evaluar el impacto de estos tratamientos en el corazón. Siendo la RMC la técnica más precisa para medir la FEVI, la posibilidad de tener protocolos ultrarrápidos para la estimación de este parámetro funcional abre las puertas a que un mayor número de pacientes se beneficien.

En el campo de la cardiotoxicidad las técnicas avanzadas de RMC han permitido el estudio de los parámetros que predicen de forma precoz el impacto del tratamiento con antraciclinas. Un estudio seriado de RM en modelos animales durante la administración del tratamiento oncoló-

gico permitió establecer el aumento de T2 en el corazón como parámetro precoz y reversible, anterior a la disfunción cardiaca. Este aumento del T2 está asociado, entre otros factores, al aumento de líquido intersticial en el músculo cardíaco (2). En este caso, los aumentos de T2 se correlacionaron con la aparición de vacuolas intracelulares derivadas de la reparación mitocondrial, resultado del mecanismo de reparación miocárdica necesaria después del daño generado por el tratamiento con antraciclinas (14). Al mismo tiempo, se confirmó que si de forma precoz se retiraba la exposición a las antraciclinas esta vacuolización se revertía, recuperando los valores de T2 del miocardio sin tener un impacto de la función contráctil del corazón a corto plazo.

Por otro lado, la aparición de nuevas técnicas de imagen ha permitido tener una mejor comprensión de las enfermedades cardíacas, permitiendo entender mejor el impacto de las alteraciones de la perfusión miocárdica en estadios precoces de la enfermedad cardiovascular. Un claro ejemplo (figura 2) de esta sensibilidad es el trabajo donde

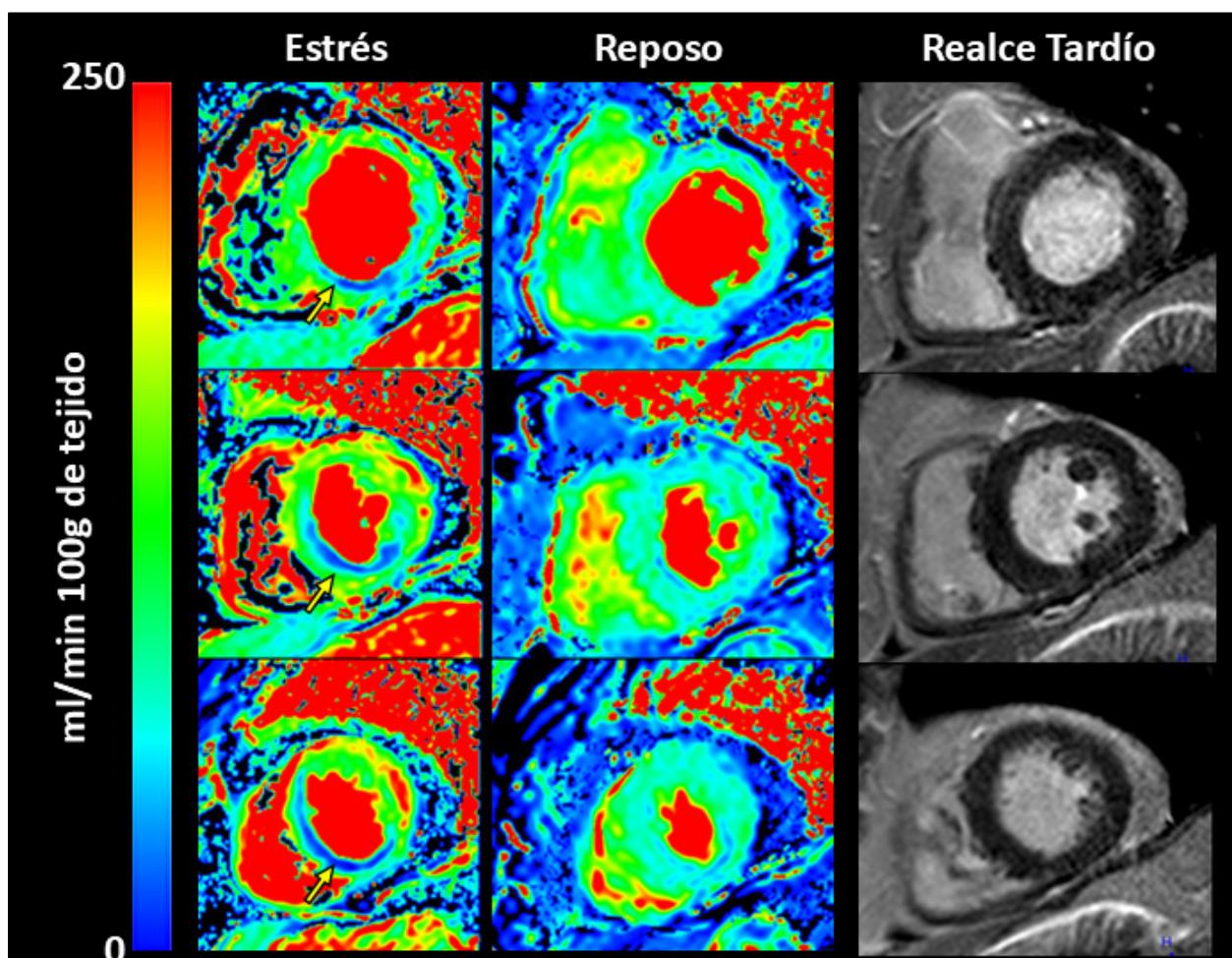


Figura 2. Ejemplo de los mapas de perfusión cuantitativa estrés(derecha) y reposo (centro) y la adquisición del realce tardío (izquierda) en 3 cortes distintos donde se puede apreciar claramente una falta de perfusión endocárdica en el estudio de estrés en los segmentos inferiores, inferoseptales y septales en los cortes basales, medios y apicales. Es defecto es menos presente en el estudio de perfusión en reposo y todavía no existe zonas de escara en el estudio de realce tardío.

se estudiaron a 453 individuos asintomáticos de mediana edad sin factores de riesgo cardiovascular (4). Este estudio demostró que la función microvascular coronaria (medida a través de la reserva de flujo coronario por RM) estaba comprometida en individuos que tenían un mayor riesgo cardiometabólico. Esta disfunción se correlacionó inversamente con el número y la severidad de los factores de riesgo vascular tradicionales y se asoció de manera independiente con la presencia y la extensión de placas de ateroma en arterias periféricas medidas, mediante imagen vascular 3D por ultrasonido.

En el campo de la cardiotoxicidad la posibilidad de medir la perfusión miocárdica de forma cuantitativa reveló que la microcirculación se veía dañada de forma irreversible incluso en estos estadios precoces del tratamiento (15). Además, a medida que se aumentaba la exposición a las antraciclinas también aumentaba el daño en la microcirculación del corazón. La sensibilidad de esta técnica permitió obtener estas diferencias incluso en estado de reposo sin someter al corazón a situaciones de estrés, donde se requiere un aumento de la perfusión miocárdica para permitir un mayor consumo de energía por parte del corazón. Estos hallazgos se confirmaron también mediante técnicas histológicas estudiando la presencia de microcapilares en el tejido cardíaco y su endotelio. Este hallazgo es fundamental, ya que sugiere que el daño microvascular puede ser uno de los mecanismos que expliquen el daño a largo plazo que los tratamientos oncológicos pueden tener en el corazón con el posterior impacto en la función cardíaca.

### ESTRATEGIAS PREVENTIVAS: EL ENSAYO RESILIENCE

Dado el papel central de las mitocondrias en la cardiotoxicidad por antraciclinas, se han probado varias intervenciones dirigidas a los procesos mitocondriales, incluyendo antioxidantes, quelantes de hierro y terapia celular; sin embargo, a pesar de los prometedores resultados preclínicos, estos enfoques no han demostrado un beneficio clínico (16).

El condicionamiento isquémico remoto (RIC de sus siglas en inglés, *remote ischemic conditioning*) es una intervención no invasiva que consiste en ciclos breves y controlados de isquemia/reperfusión en una extremidad (generalmente el brazo). Aunque no se conoce el mecanismo de forma precisa, se ha demostrado que esta terapia tiene un efecto cardioprotector sistémico, principalmente a través de la liberación de mediadores humorales. Uno de los potenciales mecanismos de los beneficios de RIC es a través de la protección de la mitocondria (17) y también se ha demostrado la capacidad que esta terapia tiene en la protección del endotelio y la microcirculación (18, 19). Se ha demostrado la eficiencia de esta terapia en modelos animales preservando la contracti-

bilidad de las regiones expuestas a antraciclinas comparado con un grupo control donde, estando expuestos a antraciclinas, no se aplicó la terapia de RIC (20).

Tras estos estudios iniciales en el modelo animal es necesaria una validación de esta terapia en un entorno más real en pacientes que va a ser tratados con antraciclinas. Con este objetivo se ha diseñado el estudio RESILIENCE (*Rationale and dEsign of the RESILIENCE trial: a prospective randomIzed cLinical trial evaluating remote Ischemic conditioNing for the prEvention of anthracycline cardiotoxicity*), que es un ensayo clínico de fase III, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, diseñado específicamente para validar una intervención no farmacológica dirigida a mitigar el daño inicial de la cardiotoxicidad por antraciclinas (20). El objetivo primario de este estudio es demostrar que el RIC puede reducir la incidencia de la cardiotoxicidad por antraciclinas, definida como la disminución de la FEVI o la elevación de biomarcadores (troponina).

Este ensayo se encuentra en fase de reclutamiento y asigna aleatoriamente a pacientes con cáncer que inician terapia con antraciclinas a un grupo de RIC activo o a un grupo simulado, donde los pacientes se aplican la terapia de RIC pero el manguito no aplica la presión suficiente para generar isquemia remota.

Para evaluar el efecto de la terapia se utiliza principalmente pruebas de imagen seriadas basadas en resonancia magnética cardiaca. El protocolo básico del estudio permite estudiar la FEVI, las variaciones de T1 y T2, la contractibilidad por técnicas de marcado miocárdico (tagging) y el realce tardío con técnicas 2D convencionales. Por otro lado, en un grupo limitado de centros, el protocolo también incluye la posibilidad de hacer técnicas más avanzadas donde se adquiere el protocolo ultrarrápido, el estudio de perfusión cuantitativa por RM, así como el estudio de la contractibilidad miocárdica por técnicas avanzadas (22). Este ensayo representa un paso clave en la medicina translacional, aplicando el conocimiento mecanicista sobre el daño mitocondrial y microvascular (revelado por RMC) para guiar esta intervención preventiva.

### CONCLUSIONES

Los avances recientes han transformado la RMC en una herramienta cuantitativa y eficiente, capaz de realizar un protocolo completo (función, viabilidad y perfusión) en un tiempo y con una precisión sin precedentes. Esta capacidad mejorada ha puesto de relieve la disfunción microvascular como un biomarcador de riesgo precoz siendo una señal temprana de la aterosclerosis subclínica en individuos con riesgo cardio-metabólico y es el primer signo de daño irreversible en la cardiotoxicidad por antraciclinas. El conocimiento derivado

de la RMC está impulsando directamente el diseño de intervenciones clínicas como el ensayo RESILIENCE, cuyo objetivo es proteger el estado de la mitocondria y la microcirculación mediante el condicionamiento isquémico remoto (RIC). En última instancia, la RM cardiaca avanzada no solo mejora el diagnóstico, sino que también sirve como una plataforma crítica para la investigación translacional dirigida a la prevención de la enfermedad cardiovascular.

### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Javier Sánchez-González y Alvaro Navarro Guzman son empleados de Philips Healthcare. El resto de 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. Sánchez-González J, Fernandez-Jiménez R, Nothnagel ND, López-Martín G, Fuster V, Ibáñez B. Optimization of dual-saturation single bolus acquisition for quantitative cardiac perfusion and myocardial blood flow maps. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):21.
2. Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Aguero J, Del Trigo M, Galán-Arriola C, Fuster V, et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first *in vivo* validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):92.
3. Gómez-Talavera S, Fernandez-Jimenez R, Fuster V, Nothnagel ND, Kouwenhoven M, Clemence M, et al. Clinical validation of a 3-dimensional ultrafast cardiac magnetic resonance protocol including single breath-hold 3-dimensional sequences. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(9):1742–54.
4. Devesa A, Fuster V, García-Lunar I, Oliva B, García-Alvarez A, Moreno-Arciniegas A, et al. Coronary microvascular function in asymptomatic middle-aged individuals with cardiometabolic risk factors. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025;18(1):48–58.
5. Gómez-Talavera S, Navarro-Guzmán Á, Fernández-Jiménez R, Fuster V, Sánchez-González J, Ibáñez B. ESSOS single breath-hold 3D magnetic resonance for the assessment of aortic dilation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2025.
6. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Sasaki T, et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with  $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$  PET. *Eur Radiol.* 2014;24(7):1547–56.
7. Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain ST, Schuster A, Indermuehle A, et al. Quantification of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1546–55.
8. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2418–28.
9. Hsu L-Y, Rhoads KL, Holly JE, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging.* 2006;23(3):315–22.
10. Villa ADM, Corsinovi L, Ntalas I, Milidonis X, Scannell C, Di Giovine G, et al. Importance of operator training and rest perfusion on the diagnostic accuracy of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):74.
11. Gatehouse PD, Elkington AG, Ablitt NA, Yang G-Z, Pennell DJ, Firmin DN. Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging.* 2004;20(1):39–45.
12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Aszteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the international cardio-oncology society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–361.
13. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41(18):1720–9.
14. Galán-Arriola, C., Lobo, M., Vílchez-Tschischke, J. P., López, G. J., de Molina-Iracheta, A., Pérez-Martínez, C., Agüero, J., Fernández-Jiménez, R., Martín-García, A., Oliver, E., Villena-Gutierrez, R., Pizarro, G., Sánchez, P. L., Fuster, V., Sánchez-González, J., & Ibáñez, B. (2019). Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology,* 73(7), 779–791.
15. Galán-Arriola C, Vílchez-Tschischke JP, Lobo M, López GJ, de Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Res.* 2022;118(2):531–41.
16. Yeh ETH, Chang H-M. Oncocardiology-past, present, and future: A review. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9):1066–72.
17. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(2):177–95.
18. Lau JK, Roy P, Javadzadegan A, Moshfegh A, Fearon WF, Ng M, et al. Remote ischemic preconditioning acutely improves coronary microcirculatory function. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(19):e009058.

19. Zhao Z-Z, Li E, Li X-J, Guo Q, Shi Q-B, Li M-W. Effects of remote ischemic preconditioning on coronary blood flow and microcirculation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):404.
20. Galán-Arriola C, Villena-Gutiérrez R, Higuer-Verdejo MI, Díaz-Rengifo IA, Pizarro G, López GJ, et al. Remote ischaemic preconditioning ameliorates anthracycline-induced cardiotoxicity and preserves mitochondrial integrity. *Cardiovasc Res.* 2021;117(4):1132–43.
21. Moreno-Arciniegas, A., García, A., Kelm, M., et al RESILIENCE Trial Investigators. (2024). Rationale and design of RESILIENCE: A prospective randomized clinical trial evaluating remote ischaemic conditioning for the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *European Journal of Heart Failure*, 26(10), 2213–2222.
22. Neizel M, Lossnitzer D, Korosoglou G, Schäufele T, Peykarjou H, Steen H, et al. Strain-encoded MRI for evaluation of left ventricular function and transmurality in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(2):116–22

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

**Sánchez-González J, Navarro Guzman Á, Galán Arriola C, Ibañez B. Impacto de los avances de la imagen por resonancia magnética cardiaca en la investigación de enfermedades cardiovasculares. An RANM. 2025;142(03): 263–269. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.rev05**

---

# FESTINA LENTE. JARDINES Y HUERTOS TERAPÉUTICOS: LUGARES PARA EL BIENESTAR Y LA SALUD

## FESTINA LENTE. THERAPEUTIC GARDENS AND ORCHARDS: PLACES FOR WELLNESS AND HEALTH

Pilar Chías Navarro<sup>1,2</sup>

1. Escuela de Arquitectura. Universidad de Alcalá.

2. Académica correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Medicina Social y Salud Pública.

**Palabras clave:**

Jardines y huertos sanitarios; Humanización de los hospitales; Bienestar; Paisajes terapéuticos.

**Keywords:**

Healthcare gardens and orchards; Humanisation of hospitals; Wellbeing; Therapeutic landscapes.

**Resumen**

Está demostrado desde la Antigüedad que el contacto con la naturaleza favorece el bienestar y el equilibrio personal, pero en el caso de los jardines, sus cualidades no influyen de la misma manera en quienes pueden habitarlos, según la perspectiva de Heidegger. Por esta razón resulta fundamental conocer las necesidades de los distintos usuarios y adaptar su diseño a estos requisitos, de modo que éste no puede confiarse exclusivamente a criterios estéticos o a la capacidad del jardín para dar soporte a actividades diversas y ha de fundamentarse en una metodología de aplicación general que identifique en cada caso las dimensiones sensoriales básicas (PSD) y las analice de manera conjunta a través del método de Análisis Factorial Exploratorio (AFE), que contempla tanto las cualidades subjetivas como la objetividad que plantea su aplicación en un entorno concreto. La aplicación de estos métodos en el diseño de un jardín terapéutico aporta grandes beneficios con un coste relativamente bajo, ya que repercuten en el bienestar de quienes lo habitan, en la reducción del tiempo de estancia y de la medicación, y se alcanzan mayores niveles de satisfacción.

**Abstract**

Since ancient times has been proved that contact with nature promotes well-being and personal balance. But in the case of gardens, their qualities do not influence in the same way those who can inhabit them according to Heidegger. For this reason, it becomes essential to understand the needs of each user and adapt the garden design to these requirements, because it cannot rely exclusively upon aesthetic criteria or its capacity to support various activities. It must be based on a general methodology that identifies the basic sensory dimensions in each case (PSD) and analyses them jointly through the Exploratory Factor Analysis method (EFA), which considers both the subjective qualities and the objectivity that its application in a specific environment. The application of such methods in the design of a therapeutic garden provides great benefits at a relatively low cost, since they impact the well-being of its inhabitants, reducing the length of stay and medication, and achieving higher levels of satisfaction.

### INTRODUCCIÓN

Decía Suetonio que el oxímoron *festina lente*, apresúrate despacio, era una de las máximas predilectas del emperador Augusto cuando quería insistir en que el trabajo bien hecho requiere su tiempo. La locución resulta especialmente adecuada cuando se aplica a la “ciencia” de la Arquitectura, como la calificó Ortiz y Sanz en su traducción de Vitrubio, pues la adornan “otras muchas disciplinas y conocimientos, por el juicio de la qual pasan las obras de las otras artes” (1) como respuesta a su carácter ambiva-

lente entre el arte y la técnica de construir. La evolución posterior llevó a trascender los valores de la tríada vitruviana integrada por la Estética -*venustas*-, la resistencia -*firmitas*- y la funcionalidad -*utilitas*-, y a recuperar otros aspectos relegados como la *eurhythmia*, que consideraba la Arquitectura desde un punto de vista antropomórfico y se centraba en los modos con que el hombre manifiesta sus pensamientos, sus sentimientos y su voluntad.

Este último principio asociado a la fruición del espacio construido introdujo la experiencia personal y la subjetividad, y abrió la puerta a otras

**Autor para la correspondencia**

Pilar Chías Navarro

Escuela de Arquitectura. Universidad de Alcalá  
C/ Sta. Úrsula, 8 · 28801 Alcalá de Henares, Madrid  
E-Mail: pilar.chias@uah.es

JARDINES Y HUERTOS TERAPÉUTICOS  
Chías Navarro P  
An RANM. 2025;142(03): 270 - 282

maneras de pensar la Arquitectura que tuvieron un gran impacto en los planteamientos del proyecto. Entre ellos destaca el concepto de “habitar” la Arquitectura que desarrolló Heidegger (2) y relacionándolo con el “construir” como el fin es al medio, y concluyendo que “*Nur wenn wir das Wohnen vermögen, können wir bauen*”, pues sólo deberíamos construir una vez que supiéramos habitar los espacios.

Al incorporar la experiencia personal surgen tantos modos de habitar la Arquitectura como posibles “habitantes” puedan tener estos espacios, razón por la que la consideración de su diversidad en el proyecto de edificios y jardines debería constituir la hipótesis de partida de cualquier actuación, y la idea de lograr un “diseño universal” el objetivo principal.

La ausencia de homogeneidad que existe entre los posibles usuarios de la arquitectura -en este caso los pacientes, el personal sanitario, los acompañantes y otros trabajadores- y en particular entre los grupos más vulnerables a causa de sus limitaciones físicas, cognitivas o sensoriales, recoge la idea enunciada por el Prof. Ribera Casado al hablar de los ancianos, entre los que “la heterogeneidad es la norma” (3). Esta atención a la diversidad que da protagonismo a las personas más vulnerables es la que justifica el objetivo principal de las investigaciones, que se resume en la idea de “proyectar para todos” aplicando a los jardines los criterios del diseño universal, aspecto clave en una humanización de la arquitectura sanitaria enfocada al bienestar de los usuarios y no sólo al confort vinculado a cualidades ambientales mensurables. Entendemos, pues, el diseño universal como el que “tiene en cuenta la diversidad humana, la inclusión social y la igualdad” (4).

Entre los objetivos secundarios se plantea elaborar un catálogo de buenas prácticas con la participación de un amplio abanico de usuarios, y enfocado a minimizar el estrés por la pérdida de control sobre el entorno, a facilitar el contacto con la naturaleza y a eliminar los efectos perniciosos de las decisiones de diseño inadecuadas; todo ello sobre la base de que “el entorno físico puede

influir significativamente en la experiencia del paciente y en la eficacia de los servicios de atención médica” (5), pues como resumió el EIDD en la Declaración de Estocolmo, “el buen diseño capacita, el mal diseño discapacita”.

### **Antecedentes teóricos y construidos**

Los jardines constituyen un caso especial en el diseño y la construcción de entornos habitables que las diferentes filosofías en Oriente y Occidente han considerado “une sorte d’hétérotopie heureuse et universalisante” (6), una cosmogonía capaz de contener el universo entero (7), una ontología y una utopía, pues como reconoció Aristóteles en *Metafísica*, los hombres aspiran por naturaleza a la felicidad, y el espacio que buscan para hacerlo realidad es el jardín.

Estas concepciones se repiten a lo largo de siglos y culturas, reconociendo que el contacto con la naturaleza que propician estos ámbitos tan singulares como artificiales, tiene efectos beneficiosos sobre el hombre desde el punto de vista físico, psíquico y sensorial. De hecho, cuando este contacto no fue posible se optó por simularlo haciendo que la naturaleza y el jardín penetraran en los interiores por medio de artificios que buscaban “disolver” la opacidad de los muros -como las pinturas murales y los tapices-, hasta que los nuevos materiales de construcción facilitaron el diseño de unos espacios transparentes que hasta entonces habían sido inimaginables, a la vez que se introducían los conceptos higienistas, primero en el diseño urbano y más tarde en la arquitectura racionalista.

Una naturaleza domesticada tiende hoy a protagonizar los entornos hospitalarios, materializándose según necesidades y posibilidades en jardines destinados a grupos concretos de usuarios: los Maggie’s Centres para pacientes con cáncer, los dirigidos a enfermos de Alzheimer -como Le Village Landais Alzheimer en Dax (Francia) (Figura 1)- o los jardines infantiles auspiciados por fundaciones como Juegaterapia, Aladina o Humans, entre otras, son ejemplos que persiguen



Figura 1. Nord Architects 2020, Le Village Landais (Dax, Francia). Vista aérea y detalle de la planta.

“trasladar un trocito de bosque” a un hospital (8) (Figura 2). Pero todavía se trata de casos aislados, no extrapolables a su posible aplicación generalizada en gran medida por la falta de definición de objetivos, directrices y metodologías de diseño específicas basadas en evidencias.

bibliográficas realizadas por Velarde et al (21) desde la perspectiva de la psicología ambiental.

En esta línea, los efectos de los jardines del entorno de los hospitales y las terapias hortícolas han sido tratados por Gerlach-Spriggs et

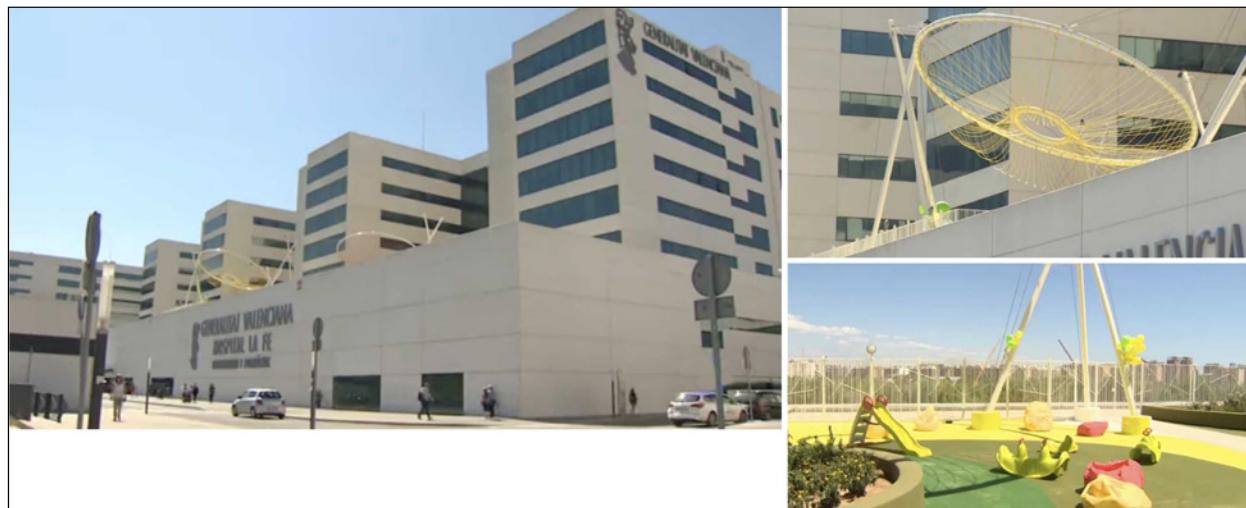


Figura 2. Estudio RICA para Juegaterapia 2018, Espacio para juegos y actividades en la terraza del Hospital Universitario La Fe (Valencia, España).

Fue a finales de los años 70 del pasado siglo cuando empezaron a aparecer algunos estudios científicos sobre cómo y por qué se producen estos beneficios, y sobre el modo de potenciarlos a través del diseño de los jardines: Ulrich (9) midió los efectos que tenía la naturaleza en el curso posoperatorio y abrió una línea de investigación sobre los beneficios de los jardines en los hospitales continuada por sus colaboradores (10)(11)(12) y después por otros autores como Verderber y Reuman (13), que se interesaron por la importancia de las vistas y de los entornos terapéuticos, sin despreciar otros beneficios como la disminución del tiempo de hospitalización y su repercusión económica, la menor necesidad de medicación y la reducción en la aparición de complicaciones. Otros grupos se centraron en los cambios afectivos que se apreciaban en los pacientes con el contacto con la naturaleza y en su influencia en la reducción del estrés y el aumento de la capacidad de concentración, destacando entre ellos Knopf (14), Kaplan y Kaplan (15), Hartig et al (16) y Staats et al (17).

La mayoría pusieron el foco en los pacientes sin contemplar al resto de usuarios, de los que sí se ocuparon los trabajos relacionados con el diseño urbano y las ciudades saludables de autores como Bratman et al (18)(19) que clasificaron las distintas evidencias científicas de los beneficios que aporta el contacto con la naturaleza, y De Vries et al (20) que incorporaron la perspectiva de la cohesión social que facilitaba la actividad física en entornos ajardinados.

El tema fue cobrando interés para diversos campos científicos como han recogido las revisiones

al (22), mientras Cooper Marcus y Barnes (23) vincularon el diseño de los jardines a los posibles beneficios; y Van den Berg y Custers (24), y Wichrowski y Moscovici (25) se han centrado en las discapacidades psíquicas. Niebler-Walker et al (26) publicaron una interesante bibliografía sobre jardines terapéuticos en los hospitales, que nuestro equipo ha actualizado recientemente (27).

Por último, hemos tenido en cuenta las directrices de la OMS, la European Health Property Network EuHPN y el European Institute for Design and Disability; las normas internacionales, nacionales y autonómicas referentes a los centros asistenciales, así como las guías de buenas prácticas publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, o los sucesivos Planes de Humanización de la Comunidad de Madrid; y por organismos extranjeros como el National Health Service NHS del Reino Unido, la American Hospital Association AHA, el Center for Health Design y la American Society of Healthcare Engineering ASHE estadounidenses, la Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux ANAP francesa, y el Centre for Excellence in Universal Design, entre otros.

## METODOLOGÍA

La investigación se desarrolla en el marco de varios proyectos competitivos en los que participa un amplio equipo multidisciplinar integrado

por profesionales de la atención médica, arquitectos, ingenieros, matemáticos y responsables de calidad, cuyo propósito de aportar una visión transversal. Estas investigaciones abordan los diversos factores que inciden en el diseño universal, las nuevas tendencias en arquitectura sanitaria y la humanización interior y exterior de los centros, como el confort, la accesibilidad, el uso de las TIC y la sostenibilidad en la construcción y en la gestión.

Siguiendo la norma heideggeriana que prioriza el conocimiento de cómo se habitan los espacios frente a los procesos de diseño y construcción, la metodología es participativa y se centra en conocer cómo experimentan los jardines los distintos grupos de usuarios vulnerables de los hospitales, para definir cuáles son sus limitaciones funcionales y sus respectivas necesidades.

Partiendo de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (28), en una primera fase hemos identificado grandes grupos de usuarios cuyas limitaciones funcionales -físicas, cognitivas y/o sensoriales- pueden afectar a su experiencia del espacio restringiendo sus capacidades para la actividad y la participación.

Considerando los objetivos de la investigación, hemos seleccionado para aquellas funciones en las que puede influir más la Arquitectura como factor ambiental que condiciona la interacción del usuario con el medio, el desarrollo de sus capacidades y el logro de sus expectativas: en definitiva, en alcanzar un estado de bienestar. Para ello hemos seleccionado las funciones mentales relacionadas con la orientación -la conciencia de la situación en el tiempo y el espacio-, en las psicosociales globales -especialmente las habilidades de interacción con otros- y en las funciones mentales específicas relativas a la atención, la memoria y el control de la psicomotricidad -incluyendo la adopción de posturas. También hemos prestado atención a las motivaciones, las emociones y la percepción -auditiva, visual, olfativa, táctil y visoespacial, que permite identificar la posición relativa de los elementos que configuran el espacio entre sí y respecto a uno mismo.

Con el fin de reforzar las necesidades y de priorizar determinadas acciones, hemos realizado varias campañas de observación directa y de escaneado del entorno del hospital desde lugares estratégicos y en intervalos significativos -8 semanas entre abril y junio de 2012, 5 veces al día y 5 días a la semana incluyendo fines de semana, viernes y otros días aleatorios; bandas horarias preferentes: 8 am, 12:30 pm, 3 pm, 5:30 pm y 7 pm- por ser representativos del comportamiento y la movilidad de los usuarios en el entorno de los hospitales.

Hemos considerado que era necesario complementar estos datos objetivos con otros procedentes de valoraciones subjetivas positivas o negativas, y para ello hemos redactado unas

encuestas adaptadas a cada grupo de usuarios vulnerables y "normalizados" en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Con el apoyo de la ONCE, sólo en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares han participado 62 pacientes con distintas limitaciones funcionales, además de 34 acompañantes y de 18 miembros del personal sanitario. En todo el proceso se ha cumplido la normativa de protección de datos en investigación de la Universidad de Alcalá.

Para el diseño de las encuestas hemos seleccionado un conjunto de aspectos que inciden en la experiencia personal del jardín y el entorno hospitalario, con el fin de identificar necesidades y deseos, y de integrarlos para adaptarlo a los objetivos terapéuticos al entorno arquitectónico existente, a los nuevos conceptos asistenciales y al contexto social. Las encuestas se han agrupado en torno a los bloques siguientes:

A/ Contexto: A.1/ Del hospital: disponibilidad de espacio, ubicación y dimensiones, relaciones con los edificios sanitarios. A.2/ Cuestiones técnicas: materiales, limitaciones estructurales y normativas. A.3/ Aspectos administrativos: accesibilidad, gestión, mantenimiento, financiación.

B/ Usos previstos para el jardín: talleres y actividades (reuniones, lecturas, comidas ...), supervisión, materiales necesarios, otros requisitos.

C/ Información sobre la experiencia subjetiva del jardín: C.1/ Ambiente arquitectónico y paisajístico, facilidad para orientarse, claridad compositiva, variedad de ambientes y sus conexiones, cualidades escénicas, etc. C.2/ Seguridad física (robos, fugas, caídas, ingestión de plantas tóxicas ...) y mental (privacidad, etc.), control y autonomía personales. C.3/ Bienestar y confort: control de la exposición al sol, al viento y a los ruidos irritantes, existencia y disposición de elementos naturales (especies vegetales, formas del paisaje y del entorno, tratamiento del agua, etc.) y artificiales, etc.

Al tratarse de cuestiones afectivas, para comprobar hasta qué punto las variables elegidas son representativas de los distintos aspectos del problema hemos utilizado el método de Análisis Factorial Exploratorio (AFE), que identifica las relaciones que subyacen entre aquéllas respondiendo a un factor causal, que en este caso es un constructo a la vez psicológico y estético.

Este tipo de análisis, que se utiliza habitualmente en el diseño de paisajes, está basado en la interpretación de unas cualidades básicas que proporcionan un modelo conceptual coherente explicando la relación causal entre los factores subyacentes y su manifestación en las variables observadas utilizando "el principio de la causa común". Además, tiene la ventaja de arrojar resultados similares con independencia del contexto cultural del grupo encuestado.

## RESULTADOS

A través del AFE hemos identificado ocho dimensiones sensoriales básicas del jardín (PSD, *Perceived Sensory Dimensions*) que contribuyen al bienestar de quienes lo habitan: lo natural (29), la tranquilidad, la capacidad de mejorar el ánimo, la autoconfianza, la cultura (30), la socialización, el ambiente diferenciado del hospital y la seguridad del refugio (31). El diagrama muestra por asociación de color las cualidades adyacentes y las dinámicas contrapuestas alineadas en torno a los ejes vertical “natural-cultural”, y horizontal “ánimo-ambiente”, y a los de “serenidad-socialización” y “autoconfianza-refugio” (Figura 3). También se ha tenido en cuenta la frecuencia con la que aparece cada concepto con una rotulación en negrita y distinto tamaño de letra.

la socialización, son menos deseables -e incluso negativas- para los encuestados con un nivel más bajo de bienestar y altos niveles de estrés, que han valorado sobre todo la tranquilidad.

Como complemento a las preferencias subjetivas, el trabajo de campo ha arrojado datos sobre el entorno del hospital relativos: 1/ al estado actual detallando acabados, pendientes, dimensiones, ubicación de elementos del mobiliario, tipo de iluminación y distribución, separación de flujos, señalética, etc. (Figura 4); 2/ al movimiento de los peatones dentro y fuera del hospital, con especial atención a los accesos y a puntos de encuentro entre circulaciones verticales y horizontales en horas punta y valle (32)(33); 3/ a los transportes públicos disponibles y la idoneidad de la ubicación de las paradas; 4/ al transporte privado y el aparcamiento general y reservado a personas

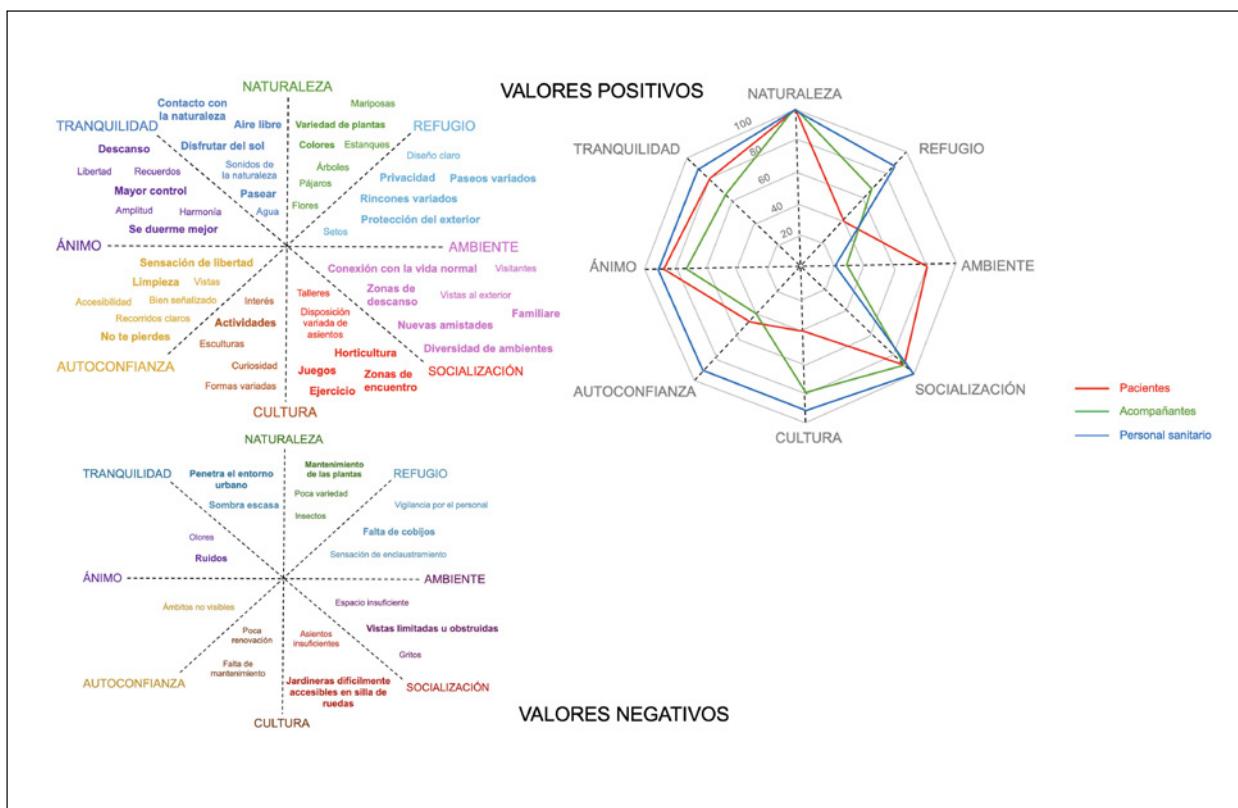


Figura 3. Resultados de las encuestas respecto a las dimensiones PSD.

Cuando el proyecto de jardín refuerza las cualidades adyacentes, las soluciones resultan más exitosas porque plantean menos contradicciones, lo que no excluye optar por potenciar cualidades contrapuestas.

En cambio, las cualidades relacionadas con lo natural, la seguridad del refugio, la tranquilidad y la mejora del ánimo son las que inciden en mayor medida en el logro del bienestar, por lo que el diseño debe reforzarlas. También se ha comprobado que las cualidades opuestas y en especial

con movilidad reducida; 5/ a la separación de los circulaciones de vehículos de emergencia y de servicio; 6/ a los hábitos y frecuencias de uso del entorno del hospital por parte de los usuarios -pasos, zonas de estancia, zonas para determinadas actividades, etc. (34).

En tercer lugar, hemos relacionado las limitaciones que afectan a cada función y sus necesidades concretas respecto a la experiencia del contexto ambiental, con los retos que plantea al diseño de un jardín terapéutico (Tabla 1).

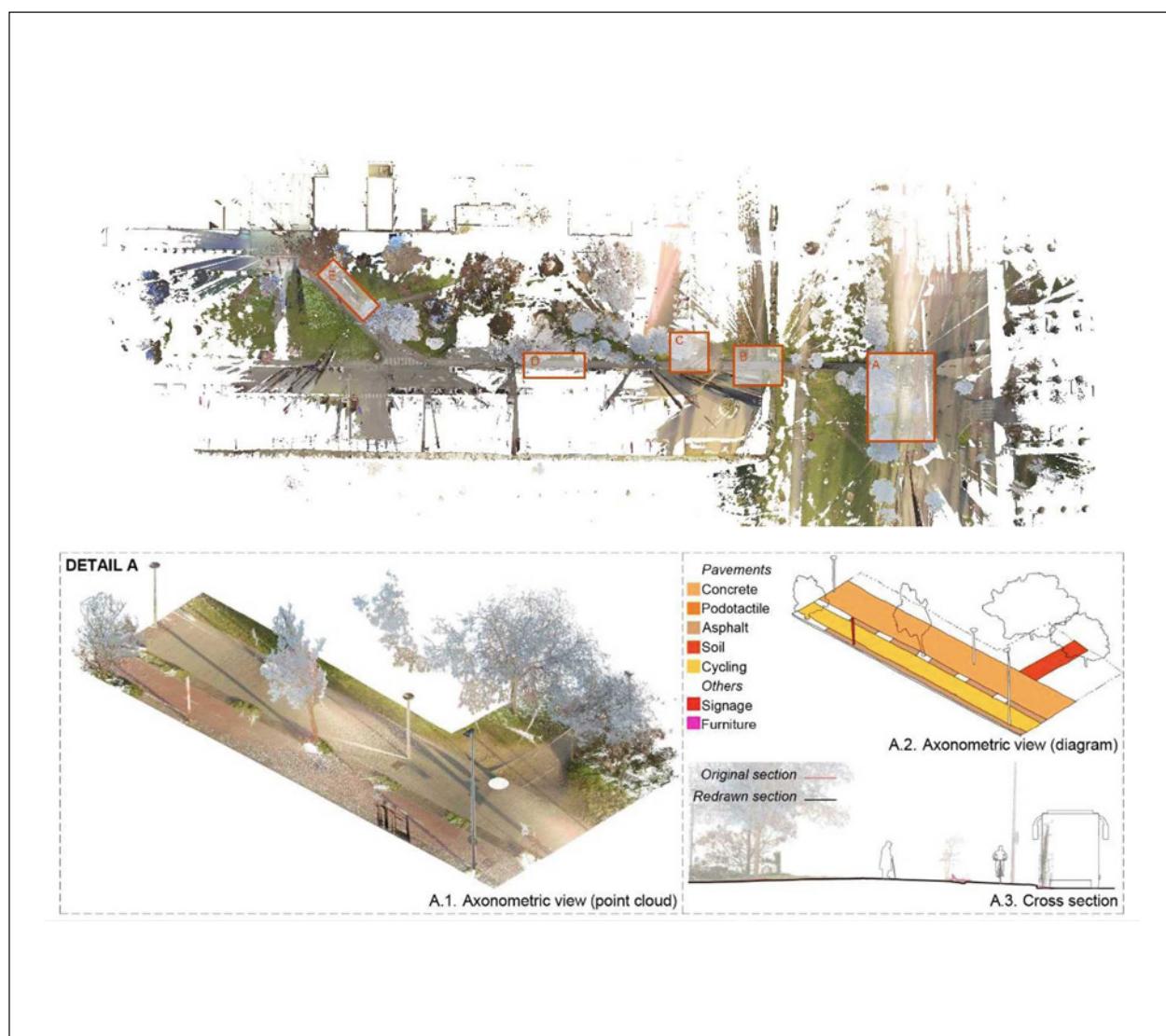


Figura 4. Arriba: Planta de las zonas de estudio seleccionadas en el exterior del Hospital Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid). Abajo: Destalle de la zona A: escaneo, esquema axonométrico y sección transversal.

## DISCUSIÓN

Para habitar el jardín en el sentido heideggeriano, los usuarios especialmente vulnerables plantean unas exigencias sobre el contexto ambiental a las que la Arquitectura puede dar solución con propuestas de diseño. Esta “guía de buenas prácticas” completa las directrices que establece la legislación y la normativa, por otra parte escasa o inexistente en la consideración de las limitaciones cognitivas y perceptivas táctiles, auditivas y olfativas (Tabla 2).

Sin embargo, aunque las ventajas que cada propuesta aporta a la accesibilidad visual y física, a la movilidad física, a la variedad espacial, la estimulación sensorial y de la memoria pueden parecer indiscutibles, plantean algunos inconvenientes que pueden tener repercusiones en la

seguridad de los usuarios, en la gestión de estos espacios y en el coste del mantenimiento.

Por ejemplo, la accesibilidad visual puede implicar falta de privacidad, y facilitar la accesibilidad física puede requerir aumentar la vigilancia de los pacientes por el personal sanitario y el control de accesos por el personal de seguridad.

Por otra parte, la necesidad de que el interfaz entre el edificio y el exterior permita una adaptación y una aprehensión gradual del espacio puede requerir la construcción de elementos y superar la edificabilidad permitida, salvo que se utilicen construcciones efímeras y desmontables.

Obviamente la vegetación también plantea problemas de mantenimiento y de reposición, además de la posible contaminación en las áreas pediátricas.

Tabla 1. Necesidades y exigencias por grupos de usuarios vulnerables.

LIMITACIONES	RESTRICCIÓN DE ACTIVIDADES Y CAPACIDADES	NECESIDADES
<b>DE LAS FUNCIONES MENTALES</b>	Desórdenes psicológicos y del comportamiento	Ambientes cerrados y controlados sin que se perciba
Relacionadas con las habilidades psicosociales	Estrés	Sencillez de diseño, serenidad
Relacionadas con la orientación	Rechazo a salir al exterior	Transición gradual interior-exterior
	Desorientación espacial y temporal, conducta errática	Referencias espaciales y temporales
Relacionadas con la atención	Déficit de atención	Mantener la atención y la concentración para gestionar el estrés y prevenir crisis Suscitar su interés
Relacionadas con la memoria	Fallos de memoria	Evocación
	Otros	Evitar ingestas peligrosas Potenciar la sensación de seguridad
Relacionadas con el control de la psicomotricidad		Gran variedad de fisioterapias Estímulos táctiles y auditivos
Relacionadas con la interacción con el medio y las emociones	Falta de motivación	Actividades al aire libre
<b>DE LA PERCEPCIÓN</b>	Visual y auditiva	Estímulos táctiles y auditivos
	Hipersensibilidad	A la luz
		Al ruido
		Olfativa

## RETOS DEL DISEÑO

De los límites: cerramientos sutiles e imperceptibles

Entrada o salida únicas hacia el edificio para evitar desorientaciones

Sistema de paseos serpenteantes que enlazan ambientes diferenciados fácilmente reconocibles, que potencian la autonomía y la autoconfianza

Porche o enrejado a la entrada

Pavimentos no reflectantes

Control del deslumbramiento, del brillo y la iluminación

Colocación de hitos espaciales (arte) y marcadores del tiempo (sonería, vegetación, etc)

Caminos coloreados

Vegetación baja e intrincada si los usuarios se paran o andan con lentitud

Elementos que evoquen la niñez, pues la memoria a largo plazo está menos dañada

Referencias a la memoria sociocultural local

Materiales y plantas no tóxicos

Sucesión de ambientes controlables de escala reducida

Huertos, plantaciones sobrelevadas para facilitar la horticultura sentados

Interacción con la naturaleza

Diferentes texturas para reexperimentar el tacto

Topografía variada, fomento de la actividad física y de la activación del uso de miembros

Superficies y elementos para ser manipulados, atención a los asientos

Variedad de superficies, pistas para aprender a andar, altura variada de setos de borde para sentarse

Caminos suficientemente anchos (sacar una cama ocasionalmente y para cruzarse dos sillas de ruedas)

Artísticas, culturales, manualidades, etc.

Horticultura

Variedad de plantas para reconocer formas, texturas y olores, y con etiquetas para leer, etc.

Sendas podotáctiles y carriles guía

Modelos tiflológicos

Señalización Braille

Control del brillo y la iluminación

Control de la exposición al sol directo

Pavimentos no reflectantes

Evitar ruidos mecánicos -aire acondicionado, tráfico, helicópteros, etc.- e impactos

Elección consciente de las especies, no olorosas

Evitar que llegue el olor de la cafetería

Tabla 2. Guía de buenas prácticas: requisitos y propuestas de diseño. Ventajas e inconvenientes.

REQUISITOS	PROPIEDAD DE DISEÑO
<b>Accesibilidad visual</b> Tratamiento del interfaz hospital-jardín	Vistas atractivas desde el interior del hospital  Vistas desde el interior del jardín  Vistas hacia el paisaje, el entorno y la vida urbana
Accesibilidad física	Recinto exterior acotado y discretamente cerrado al exterior del recinto  Accesos controlados  Señalética clara y visible para acceder y salir del jardín
Movilidad	Trazado: recorridos cómodos y seguros, que incitan a la exploración  Acabados  Diseño de nodos y colocación de hitos
Variedad espacial	Composición coherente y fácilmente aprehensible  Variedad de ambientes, evitando grandes espacios vacíos y elementos ambiguos o desasosdados  Tratamiento diferenciado de suelos y cubiertas (enramados, etc.)
Estimulación sensorial	Mobiliario ergonómico  Iluminación adaptada a las actividades a desarrollar
Estimulación de la memoria	Variedad de especies vegetales y atracción de fauna diversa  Recurso a metáforas culturales, al arte

VENTAJAS QUE APORTA	POSSIBLES INCONVENIENTES
Acercan a la naturaleza Fácil localización del jardín que facilita y potencia su uso Facilitan el control por el personal sanitario	Falta de privacidad
Comprensión de su composición general Sensación de control del espacio	
Distracción de los problemas personales Reducción de estrés	
Seguridad física y psicológica Reducción de estrés	Dificultad de controlar pacientes por el personal sanitario
	Necesidad de vigilancia de accesos no deseados Posible aumento de edificabilidad
Potencia el uso	
Opción de recorridos más o menos largos que refuerzan la sensación de autonomía Estimulan el movimiento y la curiosidad Potencian la confianza en uno mismo y la autosuficiencia Bien iluminados Elementos de seguridad: barandillas, etc.	Acceso accidental a itinerarios no adecuados según limitaciones
Pavimentos antideslumbrantes y antideslizantes	
Facilitan la orientación	
Fomenta la sensación de independencia del ámbito hospitalario y reduce el estrés Uso más eficaz Reducción de la ansiedad que provoca la pérdida de referencias espaciales	
egantes	Sentimiento de apropiación y de familiaridad Espacios para estar solo o con otros y socializar para evitar la soledad y el aislamiento Potencian la capacidad de elección: espacios para ser recorridos o para la contemplación Espacios metafóricos y arquetípicos
Distintas percepciones Protección del sol Variedad que estimula la socialización o la privacidad Colores y acabados estimulantes o sosegantes	
Asientos fijos y móviles: que faciliten diversas composiciones para estar solo o acompañado Adaptado, resistente, móvil y diverso, disposición flexible fuera de los caminos Asientos cómodos y ergonómicos, situados a intervalos frecuentes -especialmente cerca de las entradas-, con facilidades para levantarse	Recolocación frecuente de elementos móviles para no entorpecer el paso
Socialización, reducción del aislamiento	
Estimulan la capacidad de observar, de sorprenderse y el interés por conocer Evidencia de cambios estacionales Palían la privación sensorial del ambiente hospitalario	Mantenimiento Problemas de contaminación, especialmente en pediatría
Recuperación de la memoria Distraen de los problemas personales Potencian la capacidad de evocación (arte, símbolos, etc.)	

## CONCLUSIONES

Estos resultados recogen el cambio de paradigma que acepta la responsabilidad de la sociedad de integrar a las personas vulnerables, sobre la base del reconocimiento de su diversidad y sus necesidades, y la aplicación de los criterios del diseño universal. Por esta razón, las principales conclusiones son:

1. El diseño de un jardín terapéutico no puede confiarse exclusivamente a criterios estéticos ni responder al gusto del momento; y sin desdeñar su funcionalidad no debería basarse sólo en su capacidad de dar soporte a actividades diversas.
2. El conocimiento de los datos objetivos relativos a las cualidades del lugar es imprescindible y previo a acometer cualquier proyecto de jardín; pero también hay que tener en cuenta que el concepto de diseño universal requiere incorporar otros valores subjetivos relacionados con el bienestar de quienes lo van a habitar, y que su estudio implica realizae encuestas y aplicar métodos de análisis como el Análisis Factorial Exploratorio (AFE), a través del cual es posible identificar unas dimensiones sensoriales percibidas (PSD, *Perceived Sensory Dimensions*) que a su vez están relacionadas con valores como lo natural, la tranquilidad, la capacidad de mejorar el ánimo, la autoconfianza, la cultura, la socialización, el ambiente diferenciado y la seguridad del refugio.
3. El conocimiento de las necesidades de los usuarios debe ser también previo a cualquier propuesta de diseño, máxime cuando se trata de "habitantes" especialmente vulnerables; siempre que sea posible es recomendable implicarlos asignándoles papeles activos.
4. La imposibilidad de separar los atributos físicos de las cualidades percibidas afecta directamente a la escala de proyecto, pues trabajar sobre ámbitos reducidos proporciona mejores resultados cuando se potencian cualidades como la de refugio, los cambios de ambiente o la socialización; en cambio, el contacto con la naturaleza, el ánimo y la tranquilidad, esenciales en los procesos regenerativos (35), están asociados con actuaciones de mayor escala.
5. Estas razones pueden justificar el hecho de que apenas existan directrices generales de diseño universal para los jardines y los parques, y que los avances normativos no sean suficientemente concretos ni integradores.

## AGRADECIMIENTOS

El presente artículo es un resultado de los proyectos competitivos BIA2016-78893-C3-1-R titulado *Metodología para la evaluación del confort, condiciones ambientales y funcionalidad*

*espacial de los centros hospitalarios y su entorno, y propuestas de adecuación a los nuevos conceptos asistenciales (HEALTHCOMFORT), y PID2020-118796RB-I00 titulado Metodología para el diseño de edificios, entornos y espacios asistenciales sostenibles centrados en el bienestar de pacientes especialmente vulnerables, terminales, con discapacidades sensoriales, cognitivas y/o motoras, ancianos y enfermos Post\_COVID19 de larga duración (WELLBEINGARCH)*, financiados con fondos europeos Next Generation por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España. Así como del proyecto del programa propio de la UAH FGUA 2024/044, *Táctil3D: Tiflografía y Patrimonio Arquitectónico. Diseño de una metodología para mejorar la accesibilidad de personas con discapacidad visual al patrimonio cultural*.

Equipo de investigadores: P. Chías (IP, UAH), T. Abad (UAH), A. Castillo (UAH), F. Celis (UAH), F. Da Casa (UAH), E. Echeverría (UAH), L. González Sotos (UAH), A. Galán (UPM, directora de obras en la T4 y el Hospital de Vigo), E. González Redondo (UAH), J.Mª Gutiérrez Martínez (UAH), M. Macías (HUPA, responsable de calidad), M. Martínez Martínez (UAH), M. de Miguel (UAH), F. Noguerales (UAH-HUPA), J.L. Paniagua (ISCIII) y M.L. Polo (HUPA); equipo de trabajo, L. Cambra (UPM), P. Domínguez (UAH), L. Fernández-Trapa (Hochschule Koblenz), P. Llorente (Ayuntamiento de Valdemorillo), N. Gutiérrez Pérez (Becario FPU UAH), T. Sánchez-Jáuregui (FPI UAH), G. Granello (Oficina Técnica UAH), A. Scarpa (École des Ponts et Chaussées, Paris).

## 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. Vitrubio Polión M. Los diez libros de Arquitectura de M. Vitrubio Polión, traducidos del latín y comentados por Joseph Ortiz y Sanz. Madrid: Imprenta Real; 1787. p. 2.
2. Heidegger M. Bauen Wohnen Denken. Gesamtausgabe. 1. Abteilung: Veröffentliche Schriften 1910-1976. Band 7 Vorträge und Aufsätze. Frankfurt am Main: Vittorio Klostermann; 2000. p. 145-164.
3. Ribera Casado JM. A su edad, ¿qué querrá? Madrid: Senda; 2025.
4. EIDD. Declaración de Estocolmo. 2004 [consultado 10 Jun 2021]. Disponible en: [https://dfaeurope.eu/wordpress/wp-content/uploads/2014/05/stockholm-declaration\\_spanish.pdf](https://dfaeurope.eu/wordpress/wp-content/uploads/2014/05/stockholm-declaration_spanish.pdf)
5. Zarco J, Somolinos A. Humanización de la arquitectura e ingeniería sanitarias. Fundación

HUMANS; 2024 [consultado 12 Dic 2024]. p. 10. Disponible en: [https://fundacionhumans.com/wp-content/uploads/2024/11/humanizacion-de-la-arquitectura-e-ingenieria-sanitarias\\_digital\\_03.11.24.pdf](https://fundacionhumans.com/wp-content/uploads/2024/11/humanizacion-de-la-arquitectura-e-ingenieria-sanitarias_digital_03.11.24.pdf)

6. "Una forma de heterotopía feliz y universalizante" (trad. de la autora). Foucault M. *Des espaces autres. Architecture, Mouvement, Continuité*. 1984 [consultado 3 Mar 2020]. Disponible en: <https://foucault.info/doc/documents/heterotopia/foucault-heterotopia-en-html>
7. Clément, Gilles. *Manifeste du Tiers Paysage*. Paris: Éditions Subset/Objet; 2004 [consultado 3 Mar 2022]. Disponible en: [http://www.gillesclément.com/fichiers/\\_tierspayspublications\\_92045\\_manifeste\\_du\\_tiers\\_paysage.pdf](http://www.gillesclément.com/fichiers/_tierspayspublications_92045_manifeste_du_tiers_paysage.pdf)
8. GuiaVerde. "El jardín de mi hospi": las plantas como terapia de los niños hospitalizados. 2018 [consultado 8 Ago 2024]. Disponible en: <https://www.guiaverde.com/noticias/el-jardin-de-mi-hospi-las-plantas-como-terapia-de-los-ninos-hospitalizados-3768/>
9. Ulrich R. Visual landscapes and psychological wellbeing. *Landscape Research*. 1979; 4(1):17-23.
10. Ulrich R. View Through a Window May Influence Recovery from Surgery. *Science*. 1984 [consultado 2 Mar 2021]; 224(4647): 420-421. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.6143402>
11. Ulrich R. Health Benefits of Gardens in Hospitals. Paper for Conference, Plants for People. 2002 [consultado 2 Mar 2021]; Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/252307449\\_Health\\_Benefits\\_of\\_Gardens\\_in\\_Hospitals](https://www.researchgate.net/publication/252307449_Health_Benefits_of_Gardens_in_Hospitals)
12. Ulrich R, Cordoza M, Gardiner S, et al. ICU Patient Family Stress Recovery During Breaks in a Hospital Garden and Indoor Environments. *HERD*. 2019 [consultado 2 Mar 2021]; 13(2): 83-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1937586719867157>
13. Verderber S, Reuman D. Windows, views, and health status in hospital therapeutic environments. *The Journal of Architectural and Planning Research*. 1987 [consultado 20 Nov 2023]; 4:120-133. Disponible en: <https://www.daniels.utoronto.ca/sites/default/files/stephen-verderber-1.22.pdf>
14. Knopf RC. Human behavior, cognition, and affect in the natural environment. En: Barnes D, Altman I editors. *Handbook of environmental psychology*. New York: John Wiley; 1987. p. 783-825.
15. Kaplan S, Kaplan R. *The Experience of Nature: A Psychological Perspective*. New York: Cambridge University Press; 1989.
16. Hartig T, Evans GW, Jamner LD, Davis DS, Gärling T. Tracking restoration in natural and urban field settings. *Journal of Environmental Psychology*. 2003 [consultado 20 Nov 2023]; 23(2): 109-123. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0272-4944\(02\)00109-3](https://doi.org/10.1016/S0272-4944(02)00109-3)
17. Staats H, Kieviet A, Hartig T. Where to recover from attentional fatigue: an expectancy-value analysis of environmental preference. *Journal of Environmental Psychology*. 2003 [consultado 20 Nov 2023]; 23(2): 147-157. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0272-4944\(02\)00112-3](https://doi.org/10.1016/S0272-4944(02)00112-3)
18. Bratman G, Olvera-Alvarez H, Gross J. The affective benefits of nature exposure. *Social and Personality Psychology Compass*. 2021 [consultado 20 Nov 2023]; 15(8): 1-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/spc3.12630>
19. Bratman G, Daily G, Levy B, Gross J. The benefits of nature experience: Improved affect and cognition. *Landscape and Urban Planning*. 2015 [consultado 20 Nov 2023]; 138: 41-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.landurbplan.2015.02.005>
20. De Vries S, Van Dillen SM, Groenewegen PP, Spreeuwenberg P. Streetscape greenery and health: Stress, social cohesion and physical activity as mediators. *Social Science & Medicine*. 2013 [consultado 20 Nov 2023]; 94: 26-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.06.030>
21. Velarde MD, Fry G, Tveit M. Health effects of viewing landscapes. *Landscape types in environmental psychology. Urban Forestry & Urban Greening*. 2007 [consultado 20 Nov 2023]; 6: 199-212. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ufug.2007.07.001>
22. Gerlach-Spriggs N, Kaufman RE, Warner SB. *Restorative gardens: The healing landscape*. New Haven: Yale University Press.
23. Cooper Marcus C, Barnes M, editors. *Healing gardens: Therapeutic benefits and design recommendations*. New York: John Wiley & Sons; 1999.
24. Van den Berg AE, Custers MH. Gardening promotes neuroendocrine and affective restoration from stress. *J Health Psychol*. 2011 [consultado 20 Nov 2023]; 16(1): 3-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1359105310365577>
25. Wichrowski MJ, Moscovici M. *Horticultural Therapy for Individuals Coping with Dementia: Practice Recommendations Informed by Related Non-Pharmacological Interventions*. *Healthcare*. 2024 [consultado 20 Nov 2023]; 12(8): 832. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare12080832>
26. Niebler-Walker K, Desha C, Bosman C, Roiako A, Caldera S. *Therapeutic Hospital Gardens: Literature Review and Working Definition*. *HERD*. 2023 [consultado 22 Ene 2024]; 16(4): 260-295. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/19375867231187154>
27. Cambra L, Macías M, Gómez JL, Abad T, Chías P. Estado actual de los requerimientos en el diseño de centros sanitarios para asegurar accesibilidad a pacientes con discapacidad. *J Healthcare Qual Res*. 2024 [consultado 22 Dic 2024]; 39(2): 126-134. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2024.01.002>
28. OMS - OPS. *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y la Salud (CIF)*. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 2001 [consultado 10 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/435cif.pdf>
29. Sánchez-Jáuregui T, Gutiérrez N, Abad T, Chías P. The relationship between healthcare architecture and nature: interaction with the landscape as therapy. *Disegnarecon*. 2024 [consultado 30 Ene 2025]; 17(33): 19.1-19.9. Disponible en: <https://doi.org/10.20365/disegnarecon33.2024.19>

30. Niedenthal PM, Setterland MB, Jones DE. Emotional Organization of Perceptual Memory. En: Niedenthal PM y Kitayama S editores. *The Heart's Eye: Emotional Influences in Perception & Attention*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 87-113.
31. Chías P, Abad T, Fernández-Trapa L. Nuevos conceptos en la Arquitectura sanitaria: Espacios inclusivos y seguros. El riesgo de caídas. En: Chías P, Abad T, Macías M editores. *Arquitecturas que protegen. Perspectivas y estrategias en la prevención de caídas en el ámbito sanitario*. Alcalá de Henares: Editorial Universidad de Alcalá; 2023. p.23-40.
32. Sánchez-Jáuregui T, Domínguez P, Gutiérrez N, Chías P. Application of the 3D laser scanner for the analysis of hospital routes in terms of universal accessibility. *Disegnarecon*. 2024 [consultado 30 Ene 2025]; 17(32): 2.1-2.11. Disponible en: <https://doi.org/10.20365/disegnarecon.32.2024.2>
33. Sánchez-Jáuregui T, Gutiérrez N, Abad T, Chías P. Immersion through Extended Reality as a tool applied to wayfinding inside hospitals. In: Giordano A, Russo M, Spallone R editores. *Advances in Representation. Digital Innovations in Architecture, Engineering and Construction*. 2024 [consultado 10 Oct 2024]; Cham: Springer Nature. p. 659-674. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-62963-1\\_40](https://doi.org/10.1007/978-3-031-62963-1_40)
34. Gutiérrez N, Domínguez P, Sánchez-Jáuregui T, Chías P. The Integration of People with Disabilities into Hospital Surroundings: A Drawing Based Approach. En: Hermida L, Pedro J, Pernas I, Losada C editores. *Graphic Horizons - Graphics for Analysis and Thought*. 2024 [consultado 10 Jul 2024]; Cham: Springer Nature. Vol. 2, p.199-206. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-57579-2>
35. Chías P. Drawing and Design of Therapeutic gardens and orchards: places for well-being. *Tribelon*. 2024 [consultado 10 Jul 2024]; 1(2): 96-105. Disponible en: <https://doi.org/10.36253/tribelon-3021>

---

**Si desea citar nuestro artículo:**

Chías Navarro P. Festina lente. Jardines y huertos terapéuticos: lugares para el bienestar y la salud. *An RANM*. 2025;142(03): 270-282. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.rev06

---

## CASO CLÍNICO

# EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA A EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HAILEY-HAILEY RECALCITRANTE EN UN PACIENTE PLURIPATOLÓGICO

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BOTULINUM TOXIN A IN THE TREATMENT OF RECALCITRANT HAILEY-HAILEY DISEASE IN A MULTIPATHOLOGICAL PATIENT

*Maria Isabel Coll-Camps<sup>1</sup>; Blanca García-Agúndez<sup>1</sup>; Esteban Daudén<sup>1</sup>*

1. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIS-IP). Madrid.

**Palabras clave:**

Toxina botulínica A;  
Hailey-Hailey;  
Pénfigo benigno  
familiar;  
Genodermatosis.

**Keywords:**

Botulinum toxin A;  
Hailey-Hailey;  
Benign familial  
pemphigus;  
Genodermatosis.

**Resumen**

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH) es una genodermatosis crónica y recidivante, con frecuencia difícil de tratar, especialmente en pacientes ancianos y pluripatológicos. Presentamos el caso de una mujer de 81 años con EHH de inicio tardío, numerosas comorbilidades y que presentaba respuesta incompleta a varias líneas de tratamiento tópico y sistémico, incluyendo corticoterapia oral, tratada con toxina botulínica tipo A (TBA) en región submamaria. Al mes, la paciente mostró mejoría clínica significativa, manteniendo respuesta completa tras 9 meses de seguimiento. Destaca la buena tolerancia al tratamiento, permitiendo una reducción significativa de la necesidad de corticoides sistémicos. Consideramos la TBA una opción efectiva y segura, especialmente en pacientes resistentes a otras terapias, con difícil manejo por la edad o enfermedades concomitantes.

**Abstract**

Hailey-Hailey disease (HHD) is a chronic, relapsing genodermatosis that is often difficult to treat, especially in elderly patients with multiple pathologies. We present the case of an 81-year-old woman with late-onset HHD, numerous comorbidities, and an incomplete response to several lines of topical and systemic treatment, including oral corticosteroid therapy. She was treated with botulinum toxin type A (BTA) in the submammary region. After one month, the patient showed significant clinical improvement, maintaining a complete response after 9 months of follow-up. Her good tolerance to treatment is noteworthy, allowing a significant reduction in the need for systemic corticosteroids. We consider BTA to be an effective and safe option, especially in patients resistant to other therapies and difficult to manage due to age or concomitant medical conditions.

La enfermedad de Hailey-Hailey (EHH), o pénfigo benigno familiar (PBF), es una genodermatosis de herencia autosómica dominante, caracterizada clínicamente por la aparición de lesiones vesiculosas, erosivas y costrosas localizadas principalmente en zonas intertriginosas. En la EHH tiene lugar una mutación en el gen ATP2C1 que codifica una proteína ATPasa dependiente de calcio ubicada en el aparato de Golgi cuya función es el mantenimiento de concentraciones intracelulares de  $Ca^{2+}$  y  $Mn^{2+}$ . Dicha mutación condiciona una pérdida de adhesión celular o acantólisis en el estrato espinoso. En el manejo terapéutico de EHH se incluyen los corticoides, antibióticos, laser CO<sub>2</sub> y dermoabrasión, entre otras opciones. En algunos casos refractarios o graves, se ha empleado la toxina botulínica A (TBA) como opción terapéutica efectiva y segura (1).

Presentamos una paciente de 81 años con enfermedad de Hailey-Hailey de inicio tardío, pluripatología y resistente a tratamientos convencionales, tratada de manera efectiva y segura con TBA.

Mujer de 81 años con antecedente de brotes recurrentes de lesiones erosivo-costrosas en regiones submamarias y muslos, sin afectación mucosa. Como antecedentes presentaba hipertensión, dislipemia y úlcera duodenal. Su tratamiento habitual era clopidogrel, ácido acetilsalicílico, losartan, hidroclorotiazida, pantoprazol, rosuvastatina y lorazepam. Las lesiones se iniciaron en 2023, siendo evaluada en centros privados con diagnóstico clínico y anatomo-patológico de EHH. En ese mismo año, se inició tratamiento con prednisona 30 mg-día en pauta descendente junto a gentamicina-

**Autor para la correspondencia**

*Maria Isabel Coll-Camps*

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. (IIS-IP).

C/ Diego de León, 6 · 28006 Madrid, Spain

Tlf.: +34 686 812 975 | E-Mail: maribelcollcamps@gmail.com

betametasona tópica y antihistamínicos orales, con un control discreto de su enfermedad cutánea.

Durante el ingreso en 2023 por un accidente cerebrovascular agudo en otro hospital se requirió la suspensión transitoria de corticoterapia oral, sufriendo un brote severo de las mismas características que obligó a reintroducir la medicación.

En octubre de 2023, acudió a nuestro hospital por un brote tras una nueva suspensión de la corticoterapia. Las pruebas complementarias (hemograma, bioquímica incluyendo perfil hepático y renal, marcadores tumorales, inmunoglobulinas, anticuerpos antidesmogleínas, serologías virales y quantiferon) se encontraban dentro de la normalidad. Una nueva biopsia cutánea confirmó el diagnóstico de EHH mostrando acantólisis suprabasal y discreta disqueratosis. La inmunofluorescencia directa fue negativa.

Tras 3 ingresos hospitalarios entre octubre de 2023 y octubre de 2024 asociados a comorbilidades sistémicas (insuficiencia cardíaca, fallo renal y neumonía bacteriana), se decidió mantener la corticoterapia oral y tópica potente para controlar

las lesiones. La reducción e intentos de suspensión de la medicación conllevaba nuevos brotes de lesiones muy dolorosas y severas a nivel submamario. Dada la pluripatología de difícil manejo de la paciente y la prolongada administración de corticoides, con eficacia limitada, se planteó la posibilidad de tratamientos alternativos.

En noviembre de 2024 se administraron 200 U de toxina botulínica A (100 U diluidas en 7 cc de suero fisiológico en cada región submamaria) por vía intracutánea (Figura 1). Dado que la región era extremadamente dolorosa para la paciente, la técnica se realizó bajo anestesia local. Simultáneamente, la dosis de prednisona se redujo a 10 mg/día. Tras 1 mes de tratamiento, se produjo una clara mejoría con respecto a la situación basal (Figura 2). A los 3 meses del tratamiento, la paciente se encontraba asintomática y sin lesiones cutáneas sugestivas de EHH. Tras 10 meses de seguimiento, la paciente se mantiene en remisión clínica completa en las regiones submamarias (Figura 3), apareciendo algunas nuevas lesiones discretas en la región sacra e inicio del pliegue interglúteo que controla con corticoterapia tópica. En los últimos meses ha estado ingresada en varias ocasiones por



Figura 1. Lesiones en regiones submamarias antes de iniciar tratamiento con toxina botulínica A.

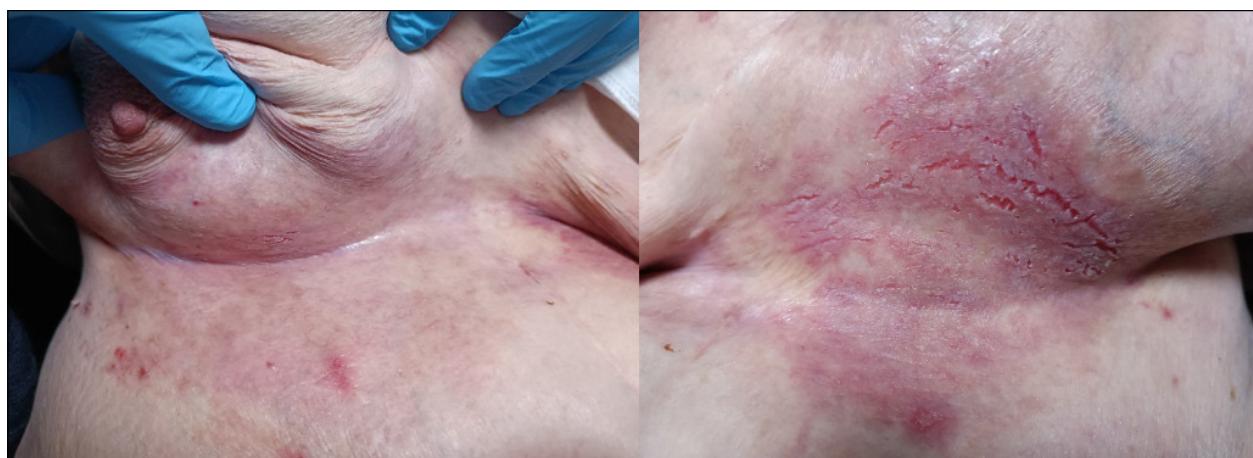


Figura 2. Un mes tras la administración de la toxina botulínica.



Figura 3. Ausencia de lesiones a los 10 meses del tratamiento.

diferentes motivos (infecciones urinarias, descompensaciones iónicas) sin que se haya modificado su situación dermatológica.

Excepto por el dolor causado por la administración de la anestesia, la paciente no ha presentado efectos adversos relacionados con la medicación.

El tratamiento de la EHH supone un reto terapéutico dado que no existe una terapia específica. La falta de ensayos clínicos aleatorizados, así como el curso crónico y recurrente de la enfermedad dificulta su manejo. Entre los tratamientos propuestos en la literatura, hay que distinguir los tópicos, físicos y sistémicos. Entre los primeros, se han empleado los corticoides, inhibidores de calcineurina, 5-fluorouracilo y análogos de vitamina D. El tratamiento físico con más evidencia es la dermoabrasión, aunque también se ha descrito el láser CO<sub>2</sub> o erbio:YAG y la terapia fotodinámica. En cuanto a la terapia sistémica, se han empleado doxiciclina, retinoides, corticoides, ciclosporina, metotrexato, sulfona o la afamelanotida (1).

La toxina botulínica es un tratamiento descrito como efectivo y bien tolerado para la hiperhidrosis cuyo mecanismo se explica por inhibición de la liberación colinérgica en las terminaciones nerviosas de las glándulas ecrinas (1). Se ha planteado que la colonización bacteriana favorecida por el sudor y la maceración en zonas intertriginosas pudieran ser responsables del empeoramiento clínico en pacientes con EHH (1), como sucede en nuestra paciente. Por ello, se ha justificado el uso de la TBA como tratamiento alternativo de esta enfermedad.

En los años 2000s, se publicaron los primeros artículos relacionados con el uso de TBA en EHH. Desde entonces y hasta la actualidad se han publicado nuevos casos, alcanzándose con frecuencia la remisión completa tras el tratamiento (2-10). Destaca la revisión sistemática de Zhang et al que revisa 38 pacientes recalcitrantes tratados con TBA, de los cuales 37 alcanzaron una remisión

completa o parcial (8). En la serie de Koeyers et al, se observó respuesta completa mantenida en el 66,6% de los casos tras 20 meses de seguimiento y respuesta parcial en el resto tras 34 meses (4). Destaca otra serie de 8 pacientes que describió respuesta clínica completa en el 80% de las zonas tratadas tras 6 meses de seguimiento, con respuesta parcial en las regiones restantes (submamaria e inguinal) (6). A pesar de que la mayor parte de evidencia disponible corresponde a series de casos, en un estudio doble ciego controlado observaron mejoría clínica en 5/6 pacientes con TBA, frente a la no respuesta en el grupo placebo (10). Sin embargo, los autores señalan el reducido tamaño muestral y eficacia limitada en casos graves (10). Sin embargo, se han descrito recaídas clínicas a pesar de la respuesta completa entre el 36,6% (9) y 75% de los pacientes (6). Se sugiere el empleo de dosis más altas para las lesiones resistentes (9,10).

Con respecto a la rapidez de respuesta, nuestra paciente alcanzó una clara mejoría y remisión completa al mes y tres meses de la administración de la TBA respectivamente, coincidiendo con la mayoría de las publicaciones donde el inicio del efecto se produjo en las primeras semanas (2, 3, 6, 10). Asimismo, la duración del efecto fue mantenida durante un período de 6-7 meses en algunos trabajos (5, 6, 7, 9). Nuestra paciente no ha precisado nuevo tratamiento tras 10 meses de seguimiento. Algunos autores describen un intervalo de hasta 12-20 meses de mantenimiento de respuesta (3, 4, 7).

En cuanto a la dosificación, depende de la extensión y localización de la EHH. En los primeros trabajos publicados se utilizaron dosis de 50U - 100 U por región corporal (2,3). No obstante, en los trabajos más recientes se ha administrado un promedio de 200- 300 U por cada sesión (5-10). En nuestro caso, la dosis fue de 200 U en total (100 U por región submamaria). Destaca Koeyers et al, por la utilización de dosis más altas (500 U), observándose una remisión completa más duradera en 4/6 pacientes tras 20 meses de seguimiento (4).

En la mayoría de pacientes descritos en la literatura se habían intentado otras terapias previas al uso de TBA. Si bien en el caso de Lapiere et al, se utilizaron únicamente terapias tópicas (emolientes, antibióticos, antifúngicos, corticoides o inhibidores calcineurínicos) (2), en los restantes se emplearon tanto tópicos como sistémicos, incluyendo corticoides, antibióticos (4-10) o incluso retinoides orales (5,7,9), sin remisión clínica. Se plantearon también medidas físicas como dermabrasión, láser de CO<sub>2</sub> (6,7,9) o placebo inyectado (10) que resultaron también ineficaces.

Los efectos adversos notificados tras las inyecciones han sido escasos. El más referido ha sido el dolor durante la inyección (4, 6, 8), especialmente en la región inguinal. También se han descrito eritema, hemorragia y edema transitorio tras la inyección (8) así como hormigueo y secreción leve momentánea (9). Ninguno de estos efectos adversos fue grave, tuvo repercusión a nivel sistémico u obligó a la suspensión del tratamiento. En nuestro caso, la tolerancia fue excelente a pesar de tratarse de una paciente de alto riesgo.

En resumen, presentamos una paciente de 81 años con enfermedad de Hailey-Hailey de inicio tardío, resistente a corticoterapia tópica y sistémica, con pluripatología incluyendo varios ingresos de perfil cardiorrespiratorio y neurológico durante el seguimiento, que alcanzó la remisión completa de su enfermedad cutánea tras el tratamiento con toxina botulínica.

Nuestra experiencia sitúa a la toxina botulínica como una opción terapéutica efectiva y segura, especialmente en pacientes de alto riesgo y resistentes a terapia convencional.

## 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.

## OTROS DATOS

**Fuentes de financiación** – Ninguna.

**Presentación anterior** – No hay ninguna presentación previa de este trabajo.

**Aprobación ética** – No procede.

**Consentimiento informado** – El paciente de este manuscrito han dado su consentimiento informado para la publicación de los detalles de su caso.

**Contribuciones de los autores** – Los doctores Coll-Camps, García-Agúndez y Daudén han contribuido al estudio de la paciente, revisión de la literatura y escritura del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Porro AM, Seque CA, Miyamoto D, Medeiros da Nóbrega DV, Simões e Silva Enokihara MM, Santi CG. (2024). Hailey-Hailey disease: clinical, diagnostic and therapeutic update. An Bras Dermatol 2024; 99(5), 651-661. doi: 10.1016/j.abd.2023.12.003.
2. Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Axillary Hailey-Hailey Disease. Dermat Surg 2000; 26(4), 371-374. doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99278.x.
3. Konrad H, Karamfilov T, Wollina U. Intracutaneous botulinum toxin A versus ablative therapy of Hailey-Hailey disease-a case report. J Cosmet Laser Ther 2001; 3(4), 181-184. doi: 10.1080/14764170160260762.
4. Koeyers WJ, Van Der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. J Dermatolog Treat 2008; 19(4), 251-254. doi: 10.1080/09546630801955135.
5. López-Ferrer A, Alomar A. Botulinum Toxin A for the treatment of Familial Benign Pemphigus. Actas Dermosifiliogr 2012; 103(6), 532-535. doi: 10.1016/j.adengl.2012.07.003.
6. Dousset L, Pham-Ledard A, Doutre MS, Beylet-Barry M, Cogrel O. Treatment of Hailey-Hailey disease with botulinic toxin: A retrospective study of 8 cases. Ann Dermatol Venereol 2017; 144(10), 599-606. doi: 10.1016/j.adnnder.2017.05.014.
7. Bar-Ilan E, Koren A, Shehadeh W, Mashiah J, Sprecher E, Artzi O. An enhanced transcutaneous delivery of botulinum toxin for the treatment of Hailey-Hailey disease. Dermatol Ther 2020; 33(1), e13184. doi: 10.1111/dth.13184.
8. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Botulinum toxin in treating Hailey-Hailey disease: A systematic review. J Cosmet Dermatol 2021; 20(5), 1396-1402. doi: 10.1111/jocd.13963.
9. Dreyfus I, Maza A, Rodriguez L, et al. Botulinum toxin injections as an effective treatment for patients with intertriginous Hailey-Hailey or Darier disease: an open-label 6-month pilot interventional study. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1). doi: 10.1186/s13023-021-01710-x.
10. Saal R, Oldfield C, Bota J, Pariser R, Pariser D. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Onabotulinumtoxin A for the Treatment of Hailey-Hailey Disease. J Drugs Dermatol 2023; 22(4), 339-343. doi:10.36849/JDD.6857.

Si desea citar nuestro artículo:

Coll-Camps MI, García-Agúndez B, Daudén E. Efectividad y seguridad de la toxina botulínica A en el tratamiento de la enfermedad de Hailey-Hailey recalcitrante en un paciente pluripatológico. An RANM. 2025;142(03): 283-286. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.cc01

## CASO CLÍNICO

# MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN ADENOCARCINOMA DE PULMÓN PD-L1 POSITIVO MEDIANTE $^{18}\text{F}$ - FDG PET/TC

## MONITORING THE RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY IN PD-L1-POSITIVE LUNG ADENOCARCINOMA USING $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Teresa Escalera Temprado<sup>1</sup>; Gabriela Martínez Arias<sup>1</sup>; Leticia Tardín Cardoso<sup>1</sup>; Montserrat Delgado Castro<sup>1</sup>; Paula Razola Alba<sup>1</sup>; Alejandro Andrés Gracia<sup>1</sup>

1. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

**Palabras clave:**

$^{18}\text{F}$ -FDG;  
PET/CT;  
Inmunoterapia;  
PD-L1;  
Adenocarcinoma pulmonar.

**Keywords:**

$^{18}\text{F}$ -FDG;  
PET/CT;  
Immunotherapy;  
PD-L1;  
Lung adenocarcinoma.

**Resumen**

Paciente de 74 años en seguimiento por Medicina Interna por dolores óseos generalizados y artralgias, antecedente de cáncer de próstata y múltiples factores de riesgo cardiovasculares. Ante la sospecha de patología ósea inflamatoria o metastásica, se solicitó PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG, que mostró adenopatías cervicomediastínicas hipermetabólicas y un micronódulo pulmonar ametabólico. Se realizó ecobroncoscopia, obteniendo biopsia positiva de la adenopatía subcarinal, compatible con adenocarcinoma de pulmón estadio IV, con expresión de PD-L1 del 95%. Se inició tratamiento con Pembrolizumab, objetivándose respuesta metabólica completa desde el primer control. La evolución fue favorable hasta la suspensión del tratamiento por nefritis immunomedida. En controles el paciente mantiene remisión metabólica completa. Se analizan las bases de la inmunoterapia, su papel en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña y la utilidad del PET/CT en el diagnóstico y seguimiento.

**Abstract**

A 74-year-old patient was being monitored by Internal Medicine for generalized bone pain and arthralgia, a history of treated prostate cancer, and multiple cardiovascular risk factors. Given the suspicion of inflammatory or metastatic bone disease, an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scan was requested, which showed hypermetabolic cervical-mediastinal lymphadenopathy and an ametabolic pulmonary micronodule. An echobronchoscopy was performed, obtaining a positive biopsy of the subcarinal lymph node, consistent with stage IV lung adenocarcinoma, with 95% PD-L1 expression. Treatment with pembrolizumab was initiated, with complete metabolic response observed from the first follow-up. The patient's progress was favorable until treatment was suspended due to immune-mediated nephritis. In check-ups, the patient remains in complete metabolic remission. The basis of immunotherapy, its role in the treatment of non-small cell lung cancer, and the usefulness of PET/CT in diagnosis and follow-up are analyzed.

**INTRODUCCIÓN**

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET/CT) con  $^{18}\text{F}$ -FDG es una herramienta fundamental en la valoración inicial y en el seguimiento de la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Su utilidad radica en la detección precoz de enfermedad metastásica, la evaluación de la respuesta metabólica y la identificación de posibles toxicidades inmunorrelacionadas. Los estudios se realizaron con TC de baja dosis sin contraste intravenoso,

según protocolo habitual. Presentamos un caso de CPCNP con alta expresión de PD-L1, en el que el PET/CT desempeñó un papel importante en el diagnóstico y monitorización de la respuesta a Pembrolizumab.

**CASO CLÍNICO**

Varón de 74 años, exfumador, con antecedentes de cáncer de próstata tratado mediante radiote-

**Autor para la correspondencia**

Teresa Escalera Temprado  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa  
Avda. San Juan Bosco, 11 · 50018, Zaragoza  
E-Mail: tesescalera@salud.aragon.es

ripi, ateromatosis generalizada, EPOC, osteoporosis y diverticulosis. En seguimiento por Medicina Interna por dolores óseos generalizados y artralgias, se solicitó PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG para descartar enfermedad metastásica, ante una resonancia magnética previa que mostraba fracturas vertebrales con edema. No se disponía de otros estudios de imagen recientes. El PET/TC evidenció adenopatías hipermetabólicas en compartimento yugulocarotídeo derecho, en sectores supraclavicular derecho y mediastínicos y un micronódulo pulmonar ametabólico en lóbulo medio (Fig.1.A). Se realizó análisis visual y semicuantitativo con cálculo de SUVmax de las adenopatías (Fig.2.A). Como hallazgos adicionales, se observó extensa calcificación coronaria, concordante con la ateromatosis generalizada del paciente, de interés para la valoración del riesgo cardiovascular. Asimismo, se objetivó aumento del metabolismo en el hemicolon izquierdo (SUVmax= 8,4), sugestivo de afectación inflamatoria, que posteriormente fue confirmada como sigmoiditis crónica en la colonoscopia con biopsia.

La ecografía cervical identificó una adenopatía yugulocarotídea derecha, correspondiente a la visualizada en el PET/TC. La fibrobroncos-

copia no obtuvo hallazgos concluyentes. Tras ecobroncoscopia, con punción de las adenopatías sectores 7 y 4R, el análisis anatopatológico mostró carcinoma no microcítico compatible con adenocarcinoma, TTF1 positivo, P40 negativo, sin mutaciones EGFR, ALK ni ROS1, KRAS negativo y expresión de PD-L1 del 95%. Se completó estudio de extensión con RM cerebral, con resultado negativo para malignidad. El paciente se estadificó como adenocarcinoma de pulmón estadio IV.

Se inició Pembrolizumab 200 mg cada 21 días. El PET/TC tras el primer ciclo mostró respuesta metabólica completa de la afectación ganglionar (Fig. 2 B), persistiendo el micronódulo pulmonar en lóbulo medio sin captación (Fig. 1 B).

Tras 15 ciclos, la inmunoterapia fue suspendida por nefritis inmunomediada con deterioro del filtrado glomerular. No se objetivó aumento cortical renal en el PET/TC, probablemente enmascarado por la excreción fisiológica del radiofármaco. La función renal mejoró con tratamiento conservador. En la actualidad el paciente continúa en controles trimestrales con respuesta metabólica completa, con buen estado general.

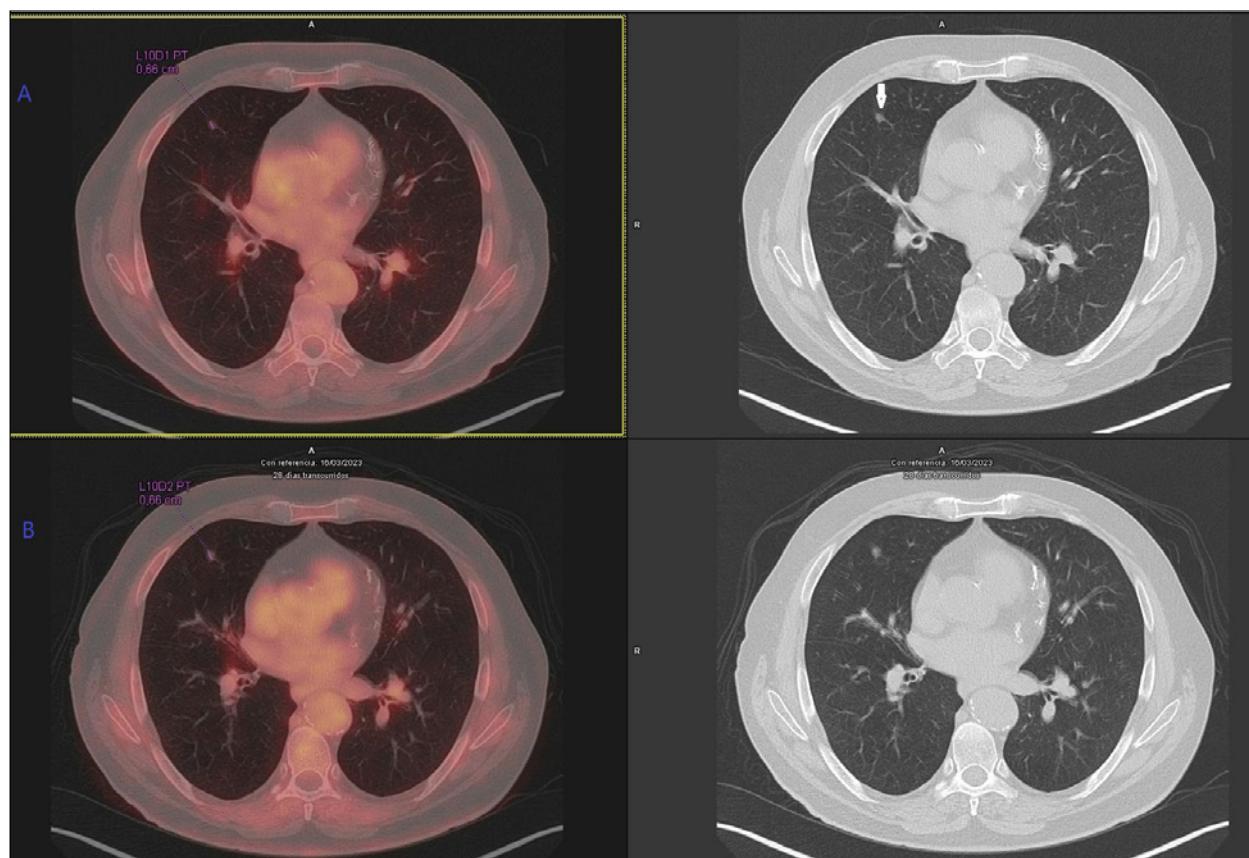


Figura 1.A. Estudio basal: corte axial de PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG en ventana pulmonar, que muestra un nódulo sólido pulmonar en segmento medial de lóbulo medio, de 6.6 mm de diámetro anteroposterior (flecha) sin captación del radiofármaco.

Figura 1.B. Estudio de control tras inicio de inmunoterapia: persistencia del micronódulo pulmonar sin cambios morfológicos ni metabólicos.

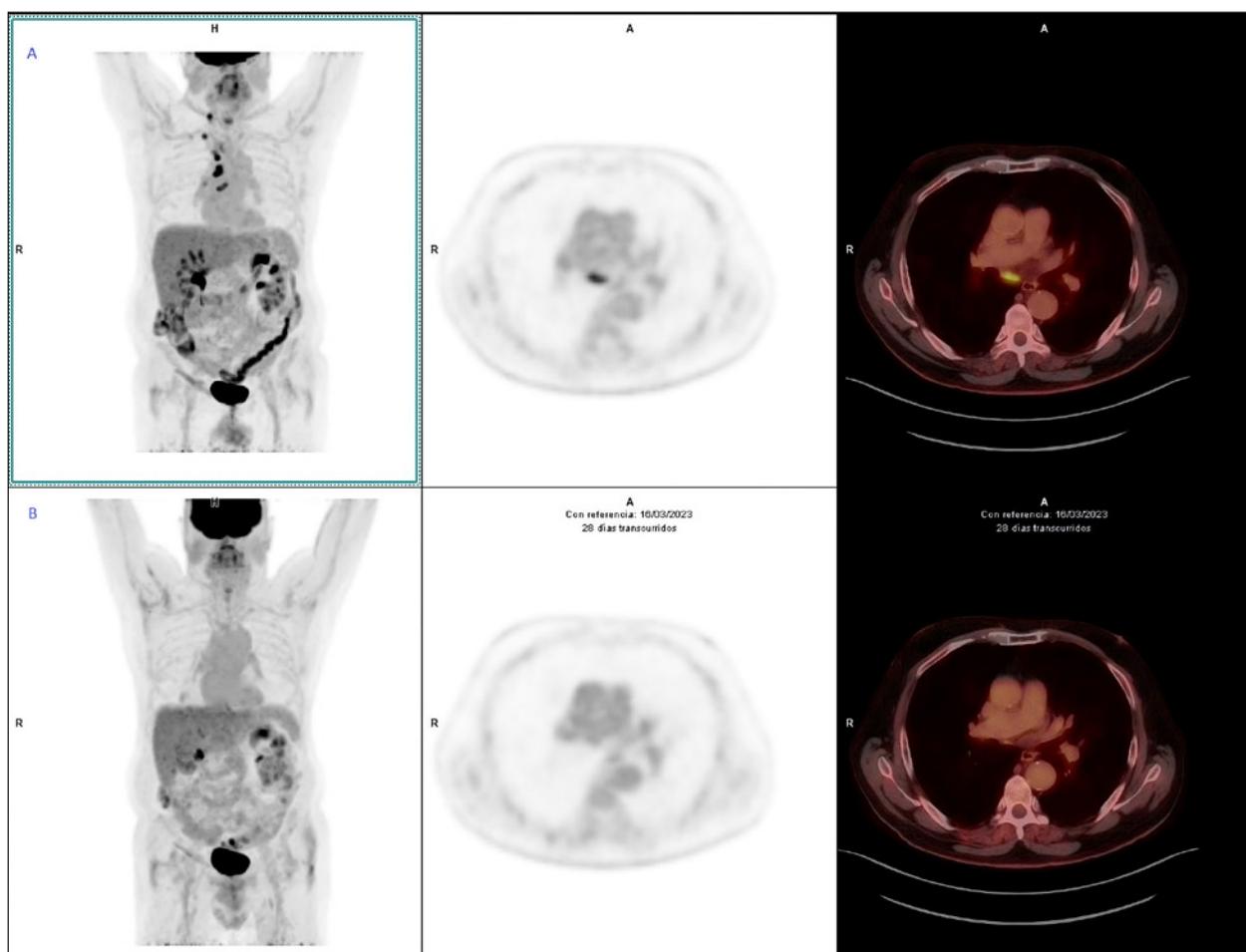


Figura 2.A. Estudio basal: proyección de máxima intensidad (MIP) y cortes axiales de PET y PET/TC, que muestran múltiples adenopatías hipermetabólicas, correspondientes a enfermedad ganglionar metastásica, en regiones cervicales derechas y mediastínicas: 2R ( $SUV_{max}=4.3$ ), 4R ( $SUV_{max}=8$ ), 10R ( $SUV_{max}=2.9$ ). A la derecha, en ventana de partes blandas, se muestra la adenopatía hipermetabólica en sector 7 ( $SUV_{max}=4.7$ ).

Figura 2.B. Estudio de control tras el primer ciclo de tratamiento con Pembrolizumab: respuesta metabólica completa de las adenopatías previamente detectadas, sin aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.

## DISCUSIÓN

La inmunoterapia con los inhibidores de los puntos de control inmunológico se ha consolidado como tratamiento en CPCNP en estadios III-IV (1). Es una inmunoterapia pasiva a partir de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos de las células tumorales. Se basa en bloquear ciertos receptores de membrana expresados por el tumor como PD-L1 (programmed death ligand-1 o ligando 1 de la muerte programada). La PD-L1 es una proteína de membrana inmunorreguladora frecuentemente sobreexpresada en las células tumorales de CPCNP, que bloquea la activación de los linfocitos T citotóxicos mediadores en la respuesta inmune antitumoral. El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra PD-L1(2). La expresión de PD-L1 se toma como factor predictivo para seleccionar pacientes con mayor probabilidad de respuesta, incluso en monoterapia (3).

La PET/TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG constituye una herramienta de seguimiento por varias razones: permite la valoración visual y cálculos de semicuantificación con  $SUV_{max}$  (standardized uptake value), permite evaluar la respuesta metabólica a la terapia, que puede ser parcial o completa, así como distinguir progresión de pseudoprogresión (4) y detectar efectos adversos inmunorrelacionados de estas terapias (EAIR). Estos efectos se explican porque si se inhiben los puntos de control inmune, en un proceso inmunomodulado, también se pueden provocar efectos autoinmunes de tipo inflamatorio, que se reflejan con un aumento de captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Algunos de éstos son: colitis, hepatitis, neumonitis, tiroiditis, hipofisitis, pancreatitis, artritis y reacción sarcoidótica.

La PET/TC, mediante la integración del componente metabólico y morfológico, puede dar información y soporte clínico para la detección precoz de los EAIR, que conduzca a la toma de decisiones eficaces (5).

En el caso que exponemos, se llegó al diagnóstico molecular del ADC por biopsia ganglionar, con alta expresión de PD-L1.

En este caso no se confirmó el tumor primario pulmonar, que permaneció sin modificaciones. Su pequeño tamaño y/o baja carga tumoral justifican la no captación de FDG. También la heterogeneidad celular y las mutaciones a lo largo del tiempo pueden condicionar diferente captación de <sup>18</sup>F-FDG del tumor respecto a sus metástasis a distancia (6).

Los controles realizados durante los 15 ciclos no mostraron EAIR. La nefritis inmunomediada del paciente, que obligó a suspender la inmunoterapia, no se reflejó en los estudios, debido a que la propia excreción fisiológica de la <sup>18</sup>F-FDG enmascara la valoración. Sin embargo, la FDG-PET/TC sí que puede revelar un aumento de la captación del radiofármaco en la corteza renal durante la nefritis inmunomediada activa, lo que se correlaciona con la actividad inflamatoria y, en algunos casos, con la gravedad clínica y la respuesta al tratamiento (7).

El caso presentado muestra una respuesta metabólica completa mantenida a Pembrolizumab, incluso tras la suspensión del tratamiento, lo que confirma el valor pronóstico de la alta expresión de PD-L1 y la utilidad del PET/TC como herramienta de seguimiento.

#### 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. Marc-Andre Leger, Bertrand Routy and Daniel Juneau. FDG PET/TC for evaluation of immunotherapy response in lung cancer patients. *Semin Nucl Med* 2022; 52:707-719 <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.04.010>
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmannoukian AS, Eder JP, et al. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
3. Attia CG, Fei N, Almubarak M, Ma PC, Mattes MD. Patterns of disease progression to checkpoint inhibitor immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2020 Dec;64(6):866-872
4. M. Simó-Perdigó, J.L. Vercher-Conejero, S. Viteri y M.J. García-Veloso. Inmunoterapia, cáncer y PET. *Rev Esp Med Nucl* 2021;40:123-135 <https://doi.org/10.1016/j.remn.2021.02.001>
5. Juliette Brezun, Nicolas Aide, Evelyne Peroux et al. [18F]FDG PET/CT Integration in Evaluating Immunotherapy for Lung Cancer: A Clinician's Practical Approach. *Diagnostics* 2024; 14: 2104
6. M. Jamal-Hanjani, G.A. Wilson, N. McGranahan et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376 (22): 2109-2121.
7. Awiwi MO, Abudayyeh A, Abdel-Wahab N, Diab A, Gjoni M, Xu G, Vikram R, Elsayes K. Imaging features of immune checkpoint inhibitor-related nephritis with clinical correlation: a retrospective series of biopsy-proven cases. *Eur Radiol.* 2023 Mar;33(3):2227-2238

Si desea citar nuestro artículo:

Escalera Temprado T, Martínez Arias G, Tardín Cardoso L, Delgado Castro M, Razola Alba P, Andrés Gracia A. Monitorización de la respuesta a inmunoterapia en adenocarcinoma de pulmón PD-L1 positivo mediante <sup>18</sup>F- FDG PET/TC. *An RANM.* 2025;142(03): 287-290. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.cc02

## DISCURSOS Y EXPOSICIONES

# EL LENGUAJE MÉDICO EN ESPAÑOL. UN IDIOMA, UNA MEDICINA, UN DICCIONARIO

## MEDICAL LANGUAGE IN SPANISH. ONE LANGUAGE, ONE MEDICINE, ONE DICTIONARY

Antonio Campos<sup>1,2</sup>

1. Académico de Número y vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.
2. Co-director del Diccionario Panhispánico de Términos Médicos

**Discurso de Apertura que tuvo lugar en la Sesión Académica inaugural del curso 2025-2026 del Instituto de España, presidida por S. M el Rey D. Felipe VI, celebrada en la Real Academia Nacional de Medicina de España el 28 de octubre de 2025.**

Majestad,  
 Excmo. Sr. Secretario de Estado del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades,  
 Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España,  
 Excmos. Sres. Presidente y Secretario General del Instituto de España,  
 Excmos. Sres. Directores y Presidentes de las Reales Academias del Instituto de España,  
 Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos de Número y Correspondientes,  
 Autoridades, Señoras y Señores:

Desde que el ser humano, en el curso de la evolución, adquiere la capacidad de comunicarse con sus semejantes a través de símbolos, y especialmente a través del lenguaje, la historia de la humanidad experimenta lo que podríamos denominar, metafóricamente, un salto cuántico, un salto similar al que supuso en su momento la bipedestación o al que supuso el desarrollo de la neocorteza cerebral, fenómenos evolutivos con los que la génesis y el desarrollo del lenguaje están estrechamente relacionados.

A partir de ese momento, el ser humano pasó a ser un animal locuente, un animal con capacidad de inventar y desarrollar para su comunidad un lenguaje articulado capaz de desarrollar una triple función: una primera función vocativa con la que poder interesar a sus semejantes, una segunda función comunicativa con la que poder transmitir contenidos y mensajes y una tercera y última función nominativa con la que poder poner nombres a las cosas. Se trata, el lenguaje que así nace, de un nuevo recurso evolutivo que aporta a la comunicación no verbal preexistente una dimensión nueva fonética y auditiva, esto es, un hablar y un oír, imprescindibles antecesores del escribir y del leer (1).

Es, en este contexto, en este conjunto de procesos evolutivos, en el que nace la medicina. Afirmaba con ironía, a este respecto, en un discurso académico el

profesor, y gran internista que fue, Juan Martínez López de Letona que, para él, la medicina era la profesión más antigua del mundo, y que, quizás, solo el derecho podría disputarle el puesto. Efectivamente, aseveraba, que si, en procura de ayuda, lo primero que un ser humano le dijo a otro fue “me duele” la primacía corresponde a la Medicina. Pero que, si lo primero que un ser humano dijo a otro fue “esto es mío”, el título le corresponde al derecho (2).

Pero al margen de primogenituras, lo que verdaderamente importa es que el intercambio verbal a través de la palabra va a erigirse, por tanto, y desde entonces, en el instrumento de comunicación fundamental que relaciona a un ser humano que sufre con un ser humano que potencialmente puede ayudarle. Y es, de esta interrelación verbal, mantenida en el tiempo, de la que nace el “acto médico” y de la que nace, por tanto, el “lenguaje médico”; un lenguaje médico que ha estado siempre presente en todas y cada una de las lenguas que han ido progresivamente surgiendo en el curso de la evolución y de la historia. De la palabra, al principio solo hablada, y de los primitivos lenguajes médicos, absolutamente desconocidos para nosotros, se pasa, con el transcurrir del tiempo, a las palabras y al lenguaje médico escrito. Tal suceso comienza a ocurrir en las denominadas medicinas arcaicas de Egipto y Mesopotamia, en las medicinas de la India y de China y, con mayor profusión, en la medicina de la antigüedad grecorromana. Durante la Edad Media y el renacimiento la diversidad social y cultural, que tiene lugar en Occidente, va dando origen, en un largo proceso, a las distintas lenguas romances y germánicas y a sus respectivos léxicos médicos. Ello coexiste, a su vez, con el lenguaje médico latino, heredado de la medicina grecorromana, que, utilizado por las élites portadoras de los saberes médicos más relevantes, permanecerá en uso hasta finales del siglo XVIII. A partir del siglo XIX el gran desarrollo de la medicina científica da origen a una expansión extraordinaria del lenguaje médico. La expansión ya no se realiza en latín sino

### Autor para la correspondencia

Antonio Campos

Real Academia Nacional de Medicina de España  
 C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid  
 Tf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: acampos@ugr.es

en los idiomas nacionales. Y ello es fruto, por un lado, del auge de los nacionalismos emergentes y, por otro, por la imperiosa necesidad de establecer una mayor conexión cognitiva y afectiva con la población objeto de atención médica (1).

Como, con anterioridad he comentado, el “acto médico” es el proceso de comunicación que vincula técnicamente el encuentro entre el médico y el enfermo; un acto médico en el que el lenguaje juega un papel primordial. Pedro Laín, gran estudioso del “acto médico”, distingue en el mismo, al menos, tres componentes fundamentales; cada uno de ellos, como es propio, con su correspondiente lenguaje médico. Dichos componentes son, respectivamente, el componente cognoscitivo que acompaña a los saberes y por tanto al razonamiento y el diagnóstico, el componente operativo que acompaña a la exploración, la instrumentación y el tratamiento y, finalmente, el componente afectivo, que acompaña a la confianza mutua que debe presidir la relación entre el médico y el paciente (3).

Al uso del lenguaje médico de cada época han estado abocados todos los médicos que en el mundo han sido y lo han de estar, de igual modo, todos los médicos actuales. Pero, a diferencia de lo ocurrido en otros momentos de la historia, el papel protagónico del paciente, en el conocimiento y desarrollo de su enfermedad, ha alcanzado en el momento actual un relieve extraordinario y ha dado lugar a la formulación de un conjunto de derechos amparados y regulados legalmente. En tal sentido, al conocimiento del lenguaje médico están abocados, también, todos aquellos pacientes que, en el ejercicio de sus derechos, quieran ser protagonistas de su enfermedad y no meros sujetos pasivos de la misma.

Existe en nuestra lengua española un palíndromo, un término que se lee de igual manera de derecha a izquierda y de izquierda a derecha, que, a mi juicio, simboliza a la perfección lo que, en esencia, representa el lenguaje médico. Se trata del verbo “reconocer” que al leerse de igual modo en ambos sentidos encarna el reconocimiento mutuo que debe existir entre médico y paciente. El primero, debe reconocer en el segundo las vivencias y necesidades personales que este siente y demanda como ser humano enfermo. El segundo -el paciente- debe reconocer en el primero el saber médico que le aporta y el acompañamiento que le presta en relación con su dolencia. Sin el mutuo reconocimiento, favorecedor de la convergencia entre médico y paciente, el acto médico quedaría simplemente reducido a un mero acto social vinculado a la prestación de servicios.

Pues bien, en el marco contextual descrito, -el nacimiento del lenguaje, el de la medicina y el del acto médico y la existencia, para este último, de un lenguaje propio y específico en cada lengua-, tres son, a mi juicio, las preguntas que debemos formularnos a propósito del presente discurso. La primera ¿cómo surge el lenguaje médico en español y cuál ha sido, hasta nuestros días, su evolución y su trayectoria? La segunda ¿qué significa y qué representa dicho lenguaje, en su globalidad, para

toda la comunidad hispanohablante de nuestro tiempo? Y la tercera y última ¿Cuáles son los retos que, en relación con su más inmediato futuro, ha de afrontar el lenguaje médico en español y cuáles los distintos modos con los que poder abordar dichos retos? Intentaré responder a estos interrogantes con la brevedad que exige el tiempo disponible.

## HISTORIA Y EVOLUCIÓN DEL LENGUAJE MÉDICO EN ESPAÑOL

Desde sus albores, y en respuesta al primer interrogante, el lenguaje médico en español fue configurándose, básicamente, a partir de un doble origen: por un lado, y mayoritariamente, a partir del latín medieval y de algunos helenismos y, por otro, y en menor medida, a partir de la nueva jerga popular romance que estaba surgiendo. A modo de ejemplo mientras que “fármaco”, documentado en español en 1490, viene directamente del latín “pharmacum” sin pasar por el romance castellano, el término “espalda”, documentado en 1129, es, sin embargo, fruto de la evolución, a través de la jerga vulgar, del término latino “spatulam” que designa a una espada de pequeño tamaño. A todo ello, y en el progresivo desarrollo del lenguaje médico en español, hay que añadir los numerosos rasgos fonéticos, gramaticales y prestamos que el castellano emergente, en su conjunto, recibió desde todas sus fronteras lingüísticas: con el árabe, el bereber y el romance andalusí, al sur; con el riojano y el navarro-aragonés, al este; con el vasco, al norte y, con el asturiano y el leonés, al oeste. Y desde que llegó a América, en el segundo viaje de Colón, el primer médico español, Diego Álvarez Chanca, nuestro idioma, y nuestro lenguaje médico, recibió y se enriqueció, igualmente, con numerosas expresiones y prestamos procedentes de las distintas lenguas autóctonas existentes en el nuevo mundo. Un enriquecimiento que ha llegado hasta nuestros días como demuestran, sobremanera, los rigurosos atlas lingüísticos elaborados por el gran filólogo y académico Manuel Alvar (4)(5)

En cualquier caso, la preocupación por la naturaleza del lenguaje médico fue muy pionera en nuestro idioma como lo fue también su gramática. Fue, precisamente, Elio Antonio de Nebrija, el autor de la primera gramática de una lengua romance -la española-, el autor, también, años más tarde, del que podríamos denominar primer Diccionario médico. Es importante igualmente destacar, entre otras, las obras de Bernardino de Laredo y su glosario de términos médicos, publicado en el siglo XVI, y el diccionario de Juan Alonso de los Ruyzes y Fontecha, publicado en el siglo XVII; obras que ponen de relieve como nuestro idioma se abre al saber médico heredado y expresado en latín y, a su vez, a las nuevas expresiones coloquiales y vulgares que aporta el contacto real con los enfermos (1)(6).

Las Academias a partir del siglo XVIII, hijas de la ilustración y portadoras de dos principios muy emergentes entonces, e imprescindibles en el momento actual, -el trabajo interdisciplinar y la práctica de la filantropía, esto es el amor y el servicio

desinteresado al género humano-, heredaron, entre otras, la misión de elaborar diccionarios que recogiesen las palabras y expresiones de uso común en una lengua o, los términos y expresiones específicos, de algunos tipos de lenguaje como, por ejemplo, el médico o el jurídico.

Nuestra Real Academia de Medicina ya tenía en sus estatutos del siglo XVIII la misión de desarrollar “la nomenclatura de las voces técnicas españolas en medicina” y, en tal sentido, publicó con periodicidad, desde el siglo XVIII hasta principios del XX, sucesivas farmacopeas con términos médicos referidos a medicamentos. Asimismo, dos ilustres académicos de esta casa, de los siglos XIX y XX, D. Antonio Ballano y D. León Cardenal, elaboraron a título individual sendos Diccionarios de términos médicos que tuvieron, en su momento, un gran impacto profesional. Sin embargo, no ha sido hasta el comienzo del presente siglo cuando la Real Academia Nacional de Medicina de España ha dado absoluta prioridad institucional al desarrollo del lenguaje médico en el marco de sus actividades. Y, como consecuencia de ello, ha impulsado, mediante el trabajo colectivo y filantrópico de todos sus académicos, y de numerosos colaboradores, la recopilación, la conformación, y la normalización de dicho lenguaje, y lo ha hecho, además, con la clara voluntad de servir a la ciencia y la cultura médica en español y, por ende, a toda nuestra sociedad y todo el mundo hispanohablante (1).

En tal sentido la Real Academia Nacional de Medicina de España publicó en 2011 su primer Diccionario de Términos Médicos (DTM) y, sustentado en este último, publicó, en noviembre de 2023, el Diccionario Panhispánico de Términos médicos (DPTM) en colaboración con todas las Academias hispanoamericanas de Medicina (7)(8). Esta última obra, que recoge el léxico más actualizado y numeroso de la lexicografía médica en español, contiene más de 72 000 términos, es digital y de acceso libre e incluye, además, las variantes lingüísticas de cada país hispanohablante y las nomenclaturas normalizadas internacionales más relevantes. Su elaboración se ha sustentado, en una norma panhispánica previamente consensuada con todas las Academias de Medicina de América lo que ha contribuido a facilitar en el ámbito del lenguaje médico la unidad básica del idioma español. Esta norma, como no puede ni debe ser de otra manera, se inserta, igualmente, en el marco normativo establecido por la Real Academia Española, con la que nuestra Corporación mantiene una estrecha y fructífera colaboración en todo lo referente, por un lado, al cuidado del idioma y, por otro, al cumplimiento, a su vez, de tres orientaciones muy claras y precisas dictadas, en distintos momentos, por algunos de sus miembros más relevantes. La orientación que, en concreto, postula su actual director, Santiago Muñoz Machado, sobre la necesidad de fomentar el lenguaje claro cuando, como ocurre con la medicina, el lenguaje técnico y específico de la misma va también destinado al conjunto de la sociedad (9); la orientación que, igualmente, postula Darío Villanueva cuando nos advierte sobre la incidencia que, incluso sobre un lenguaje técnico, puede tener

lo políticamente correcto y lo que hoy se conoce como la posverdad (10) y, finalmente, la importante propuesta que, asimismo, postuló en su día, el gran Damaso Alonso, sobre la imperiosa necesidad de respetar, cuando se trata de hispanismo, todas las variantes utilizadas en los países hispanohablantes para dar prioridad, antes que al purismo idiomático, a la unidad lingüística del idioma (11).

### UN LENGUAJE MÉDICO COMÚN PARA TODA LA COMUNIDAD HISPANOHABLANTE

¿Qué significa y representa para la medicina y para la sociedad hispanohablante de nuestro tiempo el lenguaje médico en español y el Diccionario panhispánico que, como acabamos de ver, lo normaliza y lo recoge? La respuesta a este interrogante, el segundo de los tres que con anterioridad habíamos formulado, es, a mi juicio, clara y evidente: el lenguaje médico, y el Diccionario panhispánico que lo recoge, significan y representan tres cosas distintas: un instrumento, un patrimonio y un recurso: un instrumento fundamental para un mejor ejercicio de la medicina, un patrimonio cultural compartido generador de identidad y un recurso documental promotor de desarrollo económico y de desarrollo social. Tres cosas, tres realidades, que, desde luego, justifican plenamente la dedicación y el esfuerzo que en los últimos veinte años ha realizado nuestra Academia para poder implementar su proyecto.

El lenguaje del Diccionario Panhispánico de Términos Médicos es, en nuestro idioma, en efecto, el instrumento fundamental que, en cada acto médico, nutre los distintos componentes del mismo: los componentes cognitivos, los operativos y los afectivos, a los que, con anterioridad, he hecho referencia. Aportar, en los términos del Diccionario, y para todo el mundo hispanohablante, claridad, seguridad, actualización y rigor, la sinonimia y la polisemia científica y coloquial de numerosos términos, la distribución geográfica de los mismos e, incluso, las distintas incorrecciones ortográficas, supone disecar y esculpir, en nuestro idioma, un lenguaje médico más útil, preciso y veraz al servicio de los dos protagonistas del acto médico, el médico y el enfermo, se encuentren estos donde se encuentren: en la Patagonia o en Los Ángeles, en Cádiz o en Guanajuato, en Asunción o en Popayán, en Quito o en Malabo. Un lenguaje capaz, además, de trasmitir en ambos sentidos, la vivencia, la experiencia y la ciencia que portan sus palabras y capaz, además, de estar, en sus distintos términos, en la permanente vanguardia del saber o, lo que es lo mismo, de estar en nuestra lengua, como diría Ortega, a la altura de nuestro tiempo (12). Es importante reseñar, a este respecto, el apoyo expreso que la elaboración del Diccionario panhispánico de términos médicos recibió, al servicio de este fin, de la vigésimo quinta Cumbre Iberoamericana de Jefes de Estado y de Gobierno, celebrada en la ciudad colombiana de Cartagena de Indias en el año 2016.

El Diccionario panhispánico de términos médicos, es, asimismo, afirmaba con anterioridad, un patrimonio cultural compartido generador de identidad. Y lo es porque el lenguaje médico, que recoge, constituye una verdadera narración que despliega, en su globalidad, todo el conjunto de términos que, en nuestro idioma, explican la enfermedad y dan sentido a la búsqueda de sanar. Una narración que procede de todo lo aportado por la medicina en el curso de los siglos incluyendo, por supuesto, la muy importante contribución realizada desde nuestra lengua común. Figuras, recogidas en el Diccionario, como Cajal, Houssay, Balmis, Chávez, Caldeyro, Pagés, Carrión, y un largo etc., al respaldar, en su conjunto, con sus aportaciones la existencia de una cultura médica de siglos en España y en América, contribuyen, y de un modo muy significativo, a fomentar la identidad social y el sentido de pertenencia, en lo que a la salud y a la medicina se refiere, en toda nuestra comunidad de hablantes. Si, como afirmó en su día Lázaro Carreter, "el porvenir de un idioma está en que quienes lo hablamos sintamos que detrás existe el respaldo de una cultura respetada" creo que el lenguaje médico común, que recoge el Diccionario, contribuye sobremanera a lograr dicho propósito (13).

Pero, en relación con la identidad, hay aún algo más que decir. Hace unos años José Manuel Blecua, afirmó que la identidad del hablante con su lengua es lo más propio y personal que le une con el mundo (14). El lenguaje médico, que recoge el diccionario panhispánico de términos médicos es, en este sentido, y tras el habla común que todos utilizamos para expresar y comunicar nuestras ideas y emociones, el léxico que más nos une con la realidad del mundo porque todos los hablantes de un idioma o hemos estado enfermos, o estamos enfermos, o vamos a estar enfermos y, en cualquiera de los casos, en relación, siempre, con un médico o un profesional de la salud.

Además de instrumento para el ejercicio médico, además de generador de identidad, el lenguaje médico que recoge el Diccionario es, también, un recurso documental promotor del desarrollo económico y del desarrollo social. Los datos más recientes nos indican que aproximadamente 600 millones de personas hablan el español en el mundo y que nuestro idioma tiene una incidencia aproximada de un 7 a un 9% en el PIB mundial. La incidencia de la medicina y la salud en el PIB en los países de habla española varía mucho, pero alcanza aproximadamente un promedio del 5%. No es difícil colegir que la convergencia, entre la lengua española y el lenguaje médico en español, potencia notablemente la incidencia en el PIB. Disponer de un lenguaje médico en español, académicamente válido para todos los hablantes de nuestra lengua, es disponer, por tanto, de un recurso de primera magnitud para impulsar el desarrollo económico y social en todo lo que afecta al ámbito sanitario. La utilización de nuestro lenguaje médico por ingenieros, traductores, informáticos, periodistas, arquitectos, educadores, etc. , en todo lo que a dicho ámbito se refiere, amplifica la proyección

del Diccionario y lo convierte, por último, en potenciador de áreas de desarrollo que ni siquiera somos capaces de imaginar.

### LOS RETOS DEL LENGUAJE MÉDICO EN ESPAÑOL

El lenguaje médico en español, qué el Diccionario panhispánico de términos médicos, ha logrado proyectar al mundo hispanohablante, en un proceso de muy exitosa cooperación internacional, y del que ninguna otra lengua multina- cional dispone en el ámbito de la medicina y la salud, tiene, y esta es la respuesta al tercer interro- gante que previamente planteamos, dos grandes retos de futuro que afectan, tanto a su dimensión científica como a su relación con los lenguajes médicos existentes en otros idiomas.

El primer reto obedece a la necesidad y, yo diría el deber, de incorporar al lenguaje médico en español nuevos términos desde nuestro propio idioma y en nuestro propio idioma; el segundo, obedece a la necesidad de actualizar permanentemente la continua aportación de términos procedentes de otros idiomas, y en concreto del inglés. Si no superamos satisfactoriamente estos dos retos estaremos conformándonos con un idioma estancado y, lo que es peor, con un idioma científicamente mutilado.

No puedo lógicamente ocuparme en este momento de las causas que impiden, y de las posibles soluciones que existen, para crear ciencia médica original en español. Pero es importante no olvidar que, como afirma José Ortega y Gasset (15) y, más recientemente, ha postulado Andrew Reynolds (16), toda creación y expresión de ciencia original en una lengua distinta a la propia contribuye a limitar el propio acto creativo. Las distintas aportaciones al lenguaje médico han estado, por tanto, siempre vinculadas a la lengua en la que la ciencia fue creada y al modo en la que los hallazgos científicos fueron en dicha lengua nominados. Así sucedió a partir del XIX con el francés, el alemán y el inglés y, también, con el español. En nuestro caso, cabe destacar la importante contribución a la ciencia, y por tanto al lenguaje médico, que llevó a cabo la escuela española de histología encabezada por Cajal; términos, en el ámbito de la histología del tejido nervioso, que fueron inmediatamente traducidos al resto de las lenguas.

Pero al margen de la creatividad científica en español, que exigiría otro discurso, si quiero, en este solemne acto, exponer la propuesta de solución que, para contribuir a dicha creatividad y paliar, en alguna medida, el reto planteado, formuló en su día nuestra Real Academia al Foro "Alianza por el español en la ciencia y la tecnología" y que actual- mente ha sido recogida, también, por la Universidad de Granada para proponerla asimismo a todas las Universidades hispanohablantes en una reunión que va a tener lugar, en los próximos días, en la ciudad de la Alhambra. La propuesta consiste en demandar

a las revistas científicas, que publican mayoritariamente en inglés, que, junto al obligado resumen en dicho idioma, publiquen también un resumen en el idioma nativo de los autores del artículo, si estos no son de habla inglesa. Ello potenciaría el lenguaje científico en numerosos idiomas y contribuiría a aprovechar, en el caso del lenguaje médico, todo lo que este aporta, tanto al proceso creativo como al mejor ejercicio de la práctica médica. Creemos, asimismo, que La UNESCO podría fomentar este proceso de defensa de la multiculturalidad en el ámbito de la producción científica y que, el español, nuestro idioma común, y por supuesto el resto de las lenguas existentes, potenciarían enormemente su propio lenguaje científico y, por tanto, su propio lenguaje médico.

Sobre el segundo reto, el que supone la actualización permanente del lenguaje médico y, por ende, del Diccionario que lo recoge, lo más importante es lograr detectar con urgencia los nuevos términos, buscar con pertinencia su neologismo en español y difundirlo socialmente con la mayor celeridad posible. Solo así podremos evitar, parafraseando a Francisco Umbral, que el inglés rompa el valladar de nuestra lengua a borbotones. La propuesta para incorporar con continuidad los nuevos términos está sobre la mesa en la Real Academia Nacional de Medicina, como primer objetivo a alcanzar, tras la reciente publicación del Diccionario panhispánico. Consistiría en la creación de una “Unidad de Terminovigilancia” para poder disponer, como ocurre con la epidemiología, de una red de profesionales centinelas o de algoritmos de inteligencia artificial capaces de detectar los nuevos conceptos y términos en las distintas revistas científicas. Tras su análisis y pertinente traducción, su difusión sería inmediata a todos los hablantes de nuestro idioma (1)(17).

## EPÍLOGO

Majestad, Sras. y Sres. Académicos, Autoridades, Sras. y Sres.

En su discurso de ingreso en la Real Academia española, José Manuel Sánchez Ron afirmaba que el lenguaje científico es un inmenso depósito de palabras formado por la amalgama de todo tipo de materiales. Un depósito que contiene, como el fósil o el estrato geológico, la huella de la historia, el paso de las civilizaciones, así como las ilusiones que florecieron y las que marchitaron (18). Pero el lenguaje científico es también, además de depósito de palabras, una constante incorporación de vocablos inventados, que nominan nuevas realidades del mundo y que, al hacerlo, desplazan hacia el pasado, hacia su fosilización, a muchas de las palabras hasta entonces vigentes.

El lenguaje médico en español, que el Diccionario recoge, es, sin duda, como lenguaje científico, todo lo que acabo de decir, pero es, además y muy en primer término, la expresión, en nuestro

idioma, del dolor y de la esperanza con la que el ser humano, a lo largo del tiempo y de la historia, ha vivido la enfermedad y ha procurado, y a veces logrado, promover y conquistar la salud.

Con tres ideas de D. Santiago Ramón y Cajal, académico que fue de nuestra Real Academia de Medicina, de la Real Academia de Ciencias y electo de la Real Academia Española quiero terminar mi intervención. Nuestro gran histólogo no solo fue el gran científico que todos reconocemos. Fue, también, un hombre, de fuertes convicciones sociales, preocupado por España y por tanto por su lengua, como demuestran sus comentarios sobre el uso y cuidado del lenguaje y su interés por como escribir ciencia en castellano. Las tres ideas a comentar tienen que ver con la determinación, la actitud y el sentido con el que nuestro gran sabio abordaba sus proyectos. Son tres ideas, tres reflexiones, que han presidido la firme voluntad con la que nuestra Academia ha abordado la compleja elaboración del Diccionario Panhispánico de términos médicos, y que van a seguir presidiendo nuestra voluntad académica para impulsar su continuidad, su mantenimiento y su actualización y para asumir, además, los principales retos que tiene por delante el lenguaje médico en español a los que con anterioridad he hecho referencia.

Afirma Cajal en este sentido que “no hay cuestiones agotadas sino hombres agotados en las cuestiones”, afirma que “su cerebro es esclavo de su corazón y que solo puede pensar a hurtadillas de este” y afirma que “nuestros talentos no valen sino por la sociedad y para la sociedad, y que, a pesar de nuestro aparente aislamiento, somos una célula -histólogo era- del organismo nacional” (19) (20). La lectura de estos textos cajalianos constituyen para todos nosotros, para todos los académicos, -españoles, americanos, de número, correspondientes, miembros del equipo lexicográfico y colaboradores-, implicados en la promoción de un lenguaje médico panhispánico, único y sin fronteras, una permanente invitación a trabajar en la Academia, sin poner excusas ni límites y sin agotarnos, en modo alguno, en el empeño; una invitación, además, a trabajar con el corazón latiendo a plenitud, con calor, con entusiasmo y con pasión. Y una invitación, por último, a trabajar, también, con la conciencia de servir a nuestra sociedad, a nuestra patria y a toda la civilización hispana en cuyo seno estamos cultural y socialmente incardinados.

No quiero terminar sin poner de relieve la presencia de su Majestad el Rey en este acto de inauguración de la Reales Academias del Instituto de España. Para todos nosotros tiene el importante simbolismo de lo que la Corona representa, tanto en la constitución como en el entramado afectivo y social de nuestra sociedad: el simbolismo de la continuidad histórica de nuestro país y el de aquellas ideas y emprendimientos que por su carácter nacional o de naturaleza panhispánica, trascienden lo coyuntural para convertirse en proyectos colectivos de nuestra sociedad, siempre al servicio de España.

Gracias Majestad por su presencia en un acto en el que hemos querido, mostrar, y mostrarle, uno de esos proyectos,– el del lenguaje médico panhispánico–, uno de los muchos que realizan las Reales Academias, que, al trascender de lo coyuntural, mejor representan la continuidad histórica, de nuestra sociedad y de toda la civilización hispánica, que tanto Su Majestad como toda la Familia Real, con tanta dignidad, simbolizan y representan.

Un idioma, una lengua, afirma Borges, es un modo de sentir el universo. El lenguaje médico en español es, como antes referí, nuestro modo de vivir y de sentir, en nuestro idioma, el dolor humano que supone la enfermedad y la esperanza humana que la medicina y sus continuos logros nos regala cada día. Para nuestro bien, y con el esfuerzo cooperativo de las Academias de Medicina de España y América, el vivir y el sentir, de ese dolor y de esa esperanza, puede ahora, en español, entenderse y expresarse de un mismo modo por todos y cada uno de los hispanohablantes, los 600 millones que, en el tiempo que nos ha tocado vivir, habitamos y compartimos el universo.

#### 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. Antonio Campos. La lengua española y la medicina. Lo humano y lo científico. En: Uso y cuidado de la lengua española en la ciencia. F. Soríguer y A. Dieguez. Eds. Editorial Comares. Granada. 2025
2. Juan Martínez López de Letona. La historia natural de la enfermedad como fuente esencial para la formulación del pronóstico. Discurso de toma de posesión como académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz. 2008
3. Pedro Laín Entralgo. La historia clínica. Editorial Triacastela. Madrid. 1998
4. Guillermo Díaz-Plaja. Historia del español. Ediciones La Espiga. Barcelona. 1950
5. Francisco Moreno Fernández. La maravillosa historia del español. Instituto Cervantes. Espasa Libros. Barcelona. 2015
6. Milagro Laín y Doris Ruiz Otín. Textos científicos en español (Siglos XV y XVI). Ars Maiorun. Instituto Universitario “Seminario Menéndez Pidal”. Universidad Complutense de Madrid. Madrid 2024
7. Diccionario de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Panamericana. Madrid. Buenos Aires. 2011
8. Diccionario Panhispánico de Términos Médicos. Real Academia Nacional de Medicina y ALANAM. (dptm.es) 2023

9. Santiago Muñoz Machado. Fundamentos del lenguaje claro. Espasa. Barcelona 2024
10. Darío Villanueva. Morderse la lengua. Corrección política y posverdad. Espasa. Barcelona. 2021
11. Dámaso Alonso. Para evitar la diversificación de nuestra lengua. En: Presente y futuro de la lengua española. Actas de la Asamblea de Filología del I Congreso de Instituciones Hispánicas. Madrid, Ediciones Cultura Hispánica. 1964
12. José Ortega y Gasset. La rebelión de las masas. En: Obras Completas, Vol. IV. Alianza editorial. Madrid. 1983
13. Fernando Lázaro Carreter Los rumbos del español. El País, 3 de agosto de 2001
14. José Manuel Blecua, Entrevista EFE, 20 de diciembre de 2010
15. José Ortega y Gasset. Miseria y esplendor de la traducción. La Nación, 29 de junio de 1937
16. Andrew S. Reynolds Understanding Metaphores in the life sciences. Cambridge University Press, 2022
17. Antonio Campos. Acotaciones. En: El Español lengua de comunicación Científica. JL García Delgado, JA Alonso, JC Jiménez, Coords. Fundación Telefónica. Ariel. 2013
18. José Manuel Sánchez Ron. Elogio del Mestizaje. Historia lengua y Ciencia. Discurso de ingreso en la Real Academia Española. Madrid. 2003
19. Santiago Ramón y Cajal. Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica. Alianza Universidad. Madrid. 1981
20. Santiago Ramón y Cajal. Reglas y Consejos. En: Obras escogidas. Biblioteca Castro. Madrid. 2022

Si desea citar nuestro artículo:

Campos A. El lenguaje médico en español. Un idioma, una medicina, un diccionario. An RANM. 2025;142(03): 291–296. DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.dle01

## CRÍTICA DE LIBROS

# EL ANIMAL DELIBERANTE. TEORÍA Y PRÁCTICA DE LA DELIBERACIÓN MORAL

**Autor:** Diego Gracia Guillén

**Editorial:** Triacastela. Madrid 2025

*Francesc Borrell-Carrió<sup>1,2,3</sup>*

1. MD, MFC, Profesor honorífico Universidad de Barcelona

2. Miembro del comité de Bioética de Catalunya

3. Miembro de honor de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears

Hay libros, como el que hoy comentamos, que atesoran años de reflexión. Los libros de Diego Gracia han pasado por el tamiz de una amplia experiencia en Comités de Ética Asistencial, muchas horas de docencia e investigación. Por consiguiente, son libros fogueados en los problemas cotidianos, pero no por ello renuncia nuestro autor a insertarlos en una profunda discusión filosófica. Al contrario. Me gusta pensar que Diego Gracia traduce al lenguaje filosófico lo que es la visión del profesional clínico, y viceversa, aproxima al médico lo que son conceptos netamente filosóficos.

Para entender el libro que comentamos, permítame el lector situarlo en la trayectoria intelectual de Gracia. Formado en EE.UU. en los mismos inicios de la Bioética, Diego Gracia se percata de que el enfoque de los cuatro principios (Beauchamp y Childress), -a saber, beneficencia, no-maleficencia, justicia y autonomía-, simplifica en exceso la realidad moral y reduce el análisis a una contienda mecánica sobre la jerarquía de estos principios. Los valores tienen más matices y, ponderarlos, exige una metodología no menor de la que un clínico usa para establecer un diagnóstico diferencial. Diego Gracia ha diseccionado en otras obras (1,2) estos procedimientos, y propone lo que llama "método deliberativo": ante un reto que suele aparecer como dilemático, de "sí" o de "no", (por ejemplo, "¿debo darle este ansiolítico a este paciente drogodependiente, o mejor negárselo?"), aconseja "problematizar", eso es, abrir el abanico de respuestas posibles, la gama de grises entre el blanco y el negro.

El método deliberativo de Diego Gracia hoy en día es de referencia para todos los Comités de Ética. No vamos aquí a desarrollarlo, porque la obra que comentamos va más allá: estudia la deliberación como opción de especie. Para nuestro autor, lo específicamente humano, aquello que nos diferencia de los animales, es la deliberación. El ser humano no es solo un "animal racional", además es un "animal deliberante". Podemos decidir de manera automática, en efecto, pero para lo importante abrimos un espacio imaginario en el que examinamos y ponderamos diferentes cursos de acción.

Este esfuerzo reflexivo lo hacemos para *disminuir las incertezas* en la que, *constantemente*, nos movemos. ¿Cuáles son mis grados de libertad? ¿Cuál puede ser mi mejor opción? A este proceso Gracia lo llama *teoría de la racionalidad deliberativa*. El libro, por consiguiente, se encamina a cimentar una teoría de la deliberación.

¿Es relevante una teoría de la deliberación? Si lo es y trataré de defenderlo tomando al efecto cuatro ideas centrales del libro:

1. Se ha intentado modelizar la toma de decisiones como una toma de decisiones *por elección racional*, considerando dos variables fundamentales: *la probabilidad de un evento y las preferencias* que mostramos para dicho evento. Pero tenemos muchas evidencias de que este modelo fracasa. La propuesta de Diego Gracia es que *la toma de decisiones específicamente humana incorpora sentimientos valorativos, propios del sujeto, pero también valoraciones culturales, grupales, etc.* De ahí la necesidad de una teoría de la deliberación.
2. Diego Gracia distingue *dos tipos de deliberación*, la "natural" y la específicamente moral. Sobre la "natural" afirma: "Las decisiones se toman a la vista de los hechos, pero impregnados de (o humanizados por) los valores. Solo delibera quien valora, y no hay deliberación sin valoración" (pág. 19). Es decir, para nuestro autor más que hablar de preferencias *hay que hablar de valoraciones*. En la base de la *deliberación natural* tendríamos la apreciación de valor, por un lado, -con toda la carga de influencia cultural, familiar, grupal, histórica, que influye y delimita el valor de las cosas-, y por otro la probabilidad de dicho evento.
3. La *deliberación moral*, en cambio, es un proceso complejo que exige formación teórica y práctica. No podemos confundirla con un simple diálogo e intercambio de opiniones. Es un método *complejo y exigente* que consta de varios momentos, (y simplifico): análisis de los hechos, identificación de los valores

#### Autor para la correspondencia

Francesc Borrell-Carrió

E-Mail: 12902fbc@comb.cat

implicados, deberes, cursos alternativos valorando consecuencias y elección del curso de acción óptimo. *Si cortocircuitamos la deliberación con un “ya sé lo que debo hacer”, empobrecemos notablemente el resultado.*

No entraremos aquí a detallar el procedimiento deliberativo, pero subrayaremos, con nuestro autor, las *barreras* que dificultan una provechosa deliberación: prisas, exigencias de nuestro entorno, y sobre todo, aspectos de nuestra *personalidad*, dan al traste fácilmente con un procedimiento que exige paciencia, suspensión de creencias, observación, diálogo, y mucha prudencia (pág.610). Ejemplos: una personalidad narcisista tendrá serias dificultades para escuchar. La persona impulsiva se dejará llevar por un “ya sé lo que debo hacer”, el dogmático se sentirá inseguro dejando en suspensión sus primeras coronadas, etc. Todo ello hace exclamar a nuestro autor que deliberar no es ni fácil ni sencillo:

*“A deliberar se aprende. El buen deliberador no nace, se hace. Y he aquí que, sin embargo, es la gran desconocida en los procesos educativos. (...) Diríase que entrenamos a nuestros jóvenes para la darwiniana lucha por la vida, como si de puros animales se tratara, pero no para el complejo proceso de la deliberación humana. ¿Es esto correcto?”*(pag.21)

4. Y si estamos hablando de una distinción entre deliberación natural y moral, deberíamos también mencionar otra distinción: la que nuestro autor establece entre deliberación aristotélica y deliberación estoica. La primera parte de valores enfrentados para deliberarlos, la segunda prioriza el respeto a leyes naturales. Nuestro autor afirma que solo la primera promueve la autonomía, mientras que la segunda es fundamentalmente heterónoma, (eso es, dependiente de normas dictadas “ex ante”). En lenguaje de la calle: si aplicamos las normas deontológicas sin deliberar sobre los valores enfrentados, nos perdemos la esencia misma del proceso deliberativo.

Para finalizar permítaseme citar uno de los mensajes más potentes del libro, (propio de alguien que considera la educación como base de una sociedad próspera, pág 612):

“La deliberación es el procedimiento de la razón práctica, por tanto, de la toma de decisiones por parte de los seres humanos, y de que la sepamos manejar adecuadamente depende en buena medida el futuro de nuestra sociedad. El problema es, a fin de cuentas, qué sociedad queremos, si una sociedad competitiva o una sociedad deliberativa” (pág. 597).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gracia D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Ed. Triacastela. Madrid 2007
2. Gracia D, Júdez J (Ed) Ética en la práctica clínica. Ed. Triacastela. Madrid 2004.

## 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.

Si desea citar nuestro artículo:  
Borrell-Carrió F. El animal deliberante. Teoría y práctica de la deliberación moral. An RANM. 2025;142(03): 297–298.  
DOI: 10.32440/ar.2025.142.03.cl01

# 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**

ANALES RANM  
REVISTA FUNDADA EN 1879

ANALES RANM  
REVISTA FUNDADA EN 1879

Estimado compañero y amigo:

Sólo unas breves palabras para agradecerte el haber evaluado manuscritos de la Revista Anales de la RANM a lo largo del año 2025.

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

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

Muchas gracias por tu trabajo.

Un abrazo,

**Comité Científico de Anales de la RANM.**

#### Evaluadores

---

Salvador Pedraza  
Celso Arango  
Carlos Seoane  
Fernando Gilsanz  
Celina Benavente  
Juan Tamargo  
Jose M Berrazueta  
Jose Manuel Ribera  
Alfonso Cruz  
Jose Zamorano  
Emilio Bouza  
Silvia de la Iglesia  
Benedicto Crespo  
Luis Donoso  
Reyes Gamo  
María Luz Cuadrado  
Argente  
Carlos Navarro  
Mónica Marazuela  
Bernardo Hontanilla.  
Luis Martí Bonmatí  
Jorge Alvar  
Esteban Dauden

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

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

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

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

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

## RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

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

## INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

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

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

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

verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amn-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

## AUTORÍA

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

## REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por «revisores ciegos» que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financieras. 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 llenado, 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 conciencia acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

#### ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

#### NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

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

#### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

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

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

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

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

#### ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

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

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

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

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

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN EXTENDIDA

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

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

#### CASOS CLÍNICOS

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

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

#### EDITORIALES

Estos artículos podrán ser comentarios libres o apuntes basados en la experiencia clínica y/o investigadora del autor sobre temas de interés médico, bien a propósito de algún otro artículo publicado en el mismo número de la revista o bien respecto a temas de actualidad médica. No es necesario «resumen» ni que contengan «introducción» y/o «conclusiones». Si 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 mínima será de 500 palabras y la máxima de 1.200 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), y la portada del libro, en su caso, en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 240 dpi.

#### OTROS ARTÍCULOS

(Laudatos, 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 Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

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

Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual. Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

#### PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

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

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

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

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

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

#### AGRADECIMIENTOS

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

#### POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

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

#### LISTADO DE COMPROBACIÓN

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

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

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

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

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 principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Si el Libro o Revista posee código DOI, por favor indicar.

#### Capítulo de libro Autor/es del capítulo:

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ. Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. Si el capítulo del Libro posee código DOI, por favor indicar.

#### Artículo de revista Autores del artículo:

Artículo de revista Autores del artículo (6 autores máximo, si más de 6 autores, poner los 3 primeros *et al.*):

Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número): páginas. Lyons RM, Marek BJ, Paley C et al (8 autores). Comparison of 24 months outcomes in chelated and no-chelated lower-risks patients with myelodysplastic syndromes in a prospective registry. Leuk Res 2014; 38(2):149-154. Kautz L, Yang G, Vafre EV, Rivella S, Nemeth, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014; 46(7):678-684.

Giesshamer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. Ann Hematol 2015 [Internet]. <https://doi.org/10.1007/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

