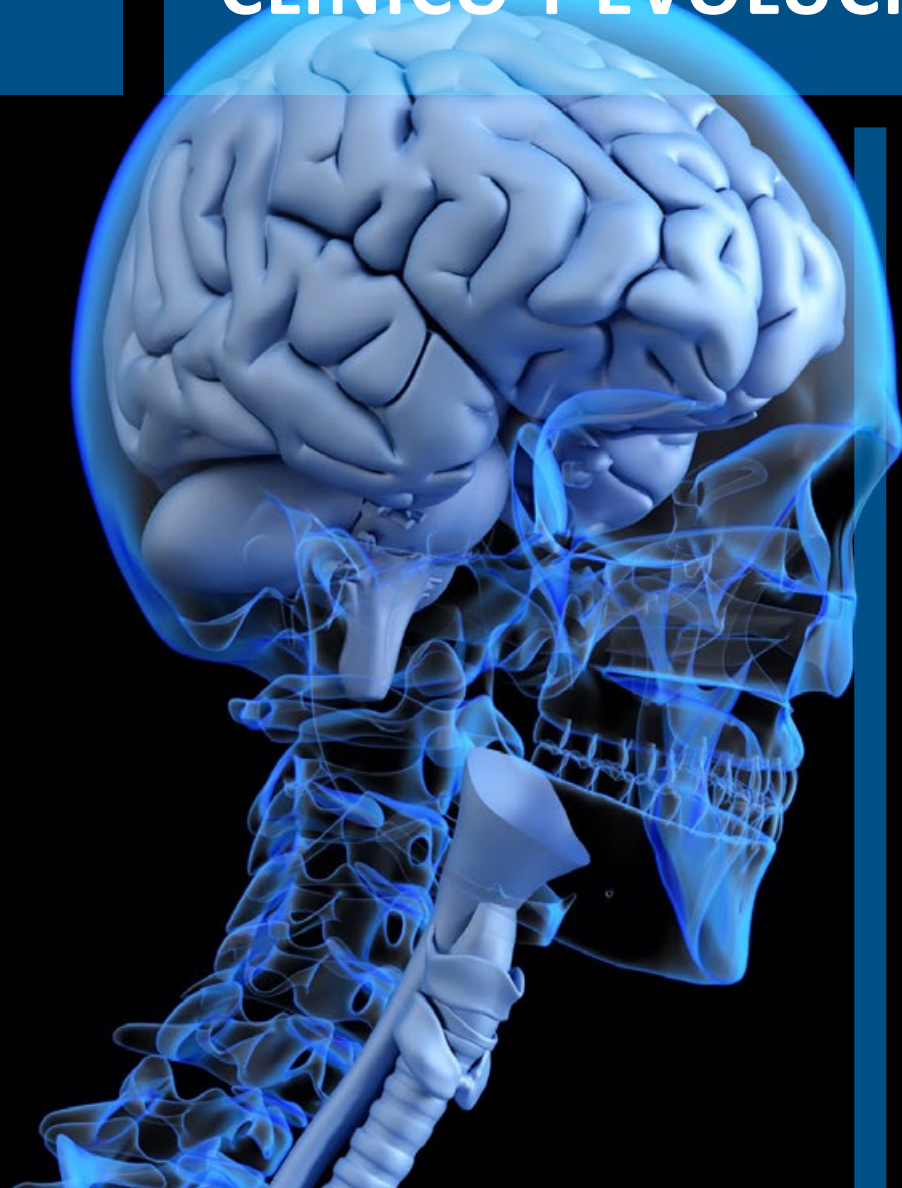


MIGRAÑA CRÓNICA: PATRÓN CLÍNICO Y EVOLUCIÓN



Enseñanza curricular en el Grado de Medicina. ¿Adaptación al examen MIR?

Beneficios de Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo

Creencias religiosas y motivación para estudiar medicina en una universidad pública

Progressive ageing of working population in a southern Spain reference hospital

¿Existe estabilidad LDL entre dos dosis en pacientes que usan iPCSK9?

Aplicación de la ingeniería tisular en la Enfermedad de Crohn perianal

Adenoma suprarrenal izquierdo como causa de un hiperaldosteronismo primario

Hernia de hiato como causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Reporte de un caso

Rectorragia: una presentación clínica infrecuente de cordoma sacro

Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: una asociación frecuente

Seguridad del paciente

Fosfomicina trometamol: una alternativa eficaz en la profilaxis antibiótica de la biopsia transrectal de próstata

Cartas al editor

Historia, conmemoraciones y aniversarios

Editada por:

Publicación cuatrimestral
(3 números al año)

© 2019. Actualidad Médica

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.

Actualidad Médica, 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 Actualidad Médica 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.actualidadmedica.es

Atención al lector:

infoam@actualidadmedica.es
Actualidad Médica.
Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

Protección de datos: Actualidad Médica 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 España.

Depósito Legal: GR-14-1958

ISSN: 0365-7965

DOI: 10.15568/am

Revista editada por:



Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental



Real Academia de Medicina
de Cádiz



Real Academia de Medicina
de Sevilla

Actualidad Médica incluida en Latindex, Índices CSIC y Google Scholar

Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de los términos médicos, Actualidad Médica recomienda consultar el Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina

COMITÉ EDITORIAL

Editores

Miguel Ángel Martín Piedra
Facultad de Medicina de Granada
España

Antonio Cárdenas Cruz
Hospital de Poniente de Almería
España

Editores adjuntos

Fernando Leiva Cepas
Facultad de Medicina de Córdoba.
España

Antonio Santisteban Espejo
Hospital Universitario Puerta del Mar,
Cádiz. España

Miguel Sola García
Hospital Alta Resolución Alcalá la Real,
Jaén. España

COMITÉ RECTOR

Dr. Emilio García de la Torre
Presidente del Consejo Andaluz
del Colegios de Médicos

Prof. Antonio Campos Muñoz
Presidente de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de Andalucía
Oriental

Dr. José Antonio Girón González
Presidente de la Real Academia
de Medicina de Cádiz

Prof. Jesús Castiñeiras Fernández
Presidente de la Real Academia
de Medicina de Sevilla

COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Javier Aróstegui Plaza
M. Nieves Gallardo Collado
Antonio Raya López
Montse López Ferres

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

ARP Producciones

IMPRENTA

Gráficas Alhambra

COMITÉ CIENTÍFICO Y ASESOR

Manuel Díaz-Rubio
Real Academia Nacional de
Medicina de España.
Madrid. España

Jorge Alvar Ezquerra
OMS. Ginebra. Suiza

Manuel L. Martí
Academia Nacional de Medicina.
Buenos Aires. Argentina

Pasquale Quattrone
Istituto Nazionale dei Tumori
Milán. Italia

Ismael Ángel Rodríguez
Universidad Nacional
de Córdoba. Argentina

Antonio Rendas
Universidade Nova de Lisboa
Portugal

Duarte Nuno Vieira
Universidade de Coimbra.
Coimbra. Portugal

Alice Warley
King's College. Londres. Reino Unido

Sebastián San Martín
Universidad de Valparaíso.
Valparaíso. Chile

Antonio Alcaraz Asensio
Hospital Clínic. Barcelona. España

Francisco Gómez Rodríguez
Universidad de Cádiz
Hospital Universitario de Puerto
Real. España

Andrés M. Lozano
University of Toronto. Toronto
Western Hospital. EEUU

**Eduardo Vázquez Ruiz
de Castroviejo**
Especialista en Cardiología en
Jaén. España

Francisco Gómez Rodríguez
Universidad de Cádiz
Hospital Universitario de Puerto
Real. Cádiz. España

Andrés M. Lozano
Toronto Western Hospital
University of Toronto. Canadá

José Antonio Castilla Alcalá
Hospital U. Virgen de las Nieves
Granada. España

Christian Flotho
Hematología y Oncología
Pediátrica. Hospital Universitario
de Friburgo. Alemania

Cristina Verónica Navarrete Godoy
National Health Service NHS
Leeds. Reino Unido

Manuel Casal Román
Profesor Emérito. Universidad de
Córdoba. España

Luis Rodríguez Padial
Jefe de Servicio de Cardiología del
Complejo Hospitalario Virgen de
la Salud. Toledo. España

**Eduardo Vázquez Ruiz
de Castroviejo**
Cardiólogo.
Director de Docencia del Colegio
Oficial de Médicos de Jaén.
España

José Miguel Montero García
MSc NSCI University of Central
Lancashire. Reino Unido

José Antonio García Viudez
Medicina Interna y Reumatología
Almería. España

José Antonio Ortega Domínguez
Jefe del Servicio de Oncología
Clínica Quirón-Salud. Málaga
España

Moisés Javier Miele Cerchar
Urología Pediátrica.
HMI Carlos Haya. Málaga
España

EDITORIAL

79

Enseñanza curricular en el Grado de Medicina. ¿Adaptación al examen MIR?
Curriculum teaching in Graduate of Medicine. Adaptation to the MIR exam?
Leiva-Cepas

ORIGINALES

81

Beneficios de Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo
Benefits of early tracheostomy in patients with severe cranioccephalic trauma
Sánchez-Arias *et al.*

86

Creencias religiosas y motivación para estudiar medicina en una universidad pública
Religious beliefs and motivation to study medicine at a public University
Cardozo-de-A. *et al.*

92

Progressive ageing of working population in a southern Spain reference hospital
Envejecimiento progresivo de la población trabajadora en un hospital de referencia del sur de España
Ranchal-Sánchez *et al.*

98

¿Existe estabilidad LDL entre dos dosis en pacientes que usan iPCSK9?
Is there LDL stability between two doses in patients using iPCSK9?
López-Zúñiga *et al.*

103

Descripción de una serie de 65 pacientes con migraña crónica: patrón clínico y evolución
Description of a series of 65 patients with chronic migraine: clinical pattern and evolution
López-María *et al.*

REVISIÓN

112

Aplicación de la ingeniería tisular en la Enfermedad de Crohn perianal
Application of tissue engineering in perianal Crohn's Disease
Ercoreca-Tejada *et al.*

CASOS CLÍNICOS

118

Adenoma suprarrenal izquierdo como causa de un hiperaldosteronismo primario
Adenoma left suprarrenal as a cause of a primary hyperaldosteronism
Díaz-García; Santa-Cruz

121

Hernia de hiato como causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Reporte de un caso
Hiatus hernia as a cause of gastroesophageal reflux. Case report
Luesma-Bartolomé *et al.*

124

Rectorragia: una presentación clínica infrecuente de cordoma sacro
Rectal bleeding: an uncommon clinical presentation of sacral chordoma
Láinez-Ramos-Bossinie *et al.*

AULA DE ONCOLOGÍA

128

Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: una asociación frecuente
Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: una asociación frecuente
Morán-Sánchez; Santisteban-Espejo

AULA DE MEDICINA INTERNA

131

Seguridad del paciente
Seguridad del paciente
García-Alegría

CARTAS AL EDITOR

134

Fosfomicina trometamol: una alternativa eficaz en la profilaxis antibiótica de la biopsia transrectal de próstata
Phosphomycin trometamol: an effective alternative in the antibiotic prophylaxis of transrectal prostate biopsy
Jiménez-Pacheco *et al.*

135

The mandatory humanity of the medical career
La humanidad obligatoria de la carrera médica
D'Ottavio-Cattani

CRÍTICA DE LIBRO

136

Percyte Biology in Different Organs
La biología de los pericitos en distintos órganos
Leiva-Cepas

HISTORIA, CONMEMORACIONES Y ANIVERSARIOS

137

Francisco Xavier Balmis y Berenguer, pionero de la salud pública, en el bicentenario de su muerte
Francisco Xavier Balmis y Berenguer, a pioneer of the public health, on the bicentenary of his death
Campos-Muñoz

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es

Enseñanza curricular en el Grado de Medicina. ¿Adaptación al examen MIR?

Curriculum teaching in Graduate of Medicine. Adaptation to the MIR exam?

Leiva-Cepas, Fernando^{1,2,3}

¹Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba.

²UGC de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Reina Sofía". Córdoba.

³Grupo de Investigación Epidemiológica en Atención Primaria. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. Servicio Andaluz de Salud. Universidad de Córdoba.

Anualmente, desde el año 2017, egresan de las Facultades de Medicina españolas unos 7000 Graduados (1). Una alta proporción de los mismos, se preparan de manera secuencial el examen MIR, que desde el año 1984 es la única forma legal para la obtención de un título de médico especialista en nuestro país. Un sistema de Formación Sanitaria Especializada, que pese a encontrarse en unos profundos cambios, goza de una alta calidad en los especialistas formados y es uno de los más prestigiosos, con mayor equidad y grado de capacitación de los países de nuestro entorno (2).

El Grado de Medicina, tras la reforma y adaptación de la titulación universitaria al Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), se ha transformado hacia un sistema de enseñanza-aprendizaje basado en la obtención de competencias, que conlleva la definición de resultados de aprendizaje para el correcto desarrollo de las mismas (3).

Los estudiantes del Grado de Medicina, por lo general, proceden de cursos con alta carga de trabajo para la obtención de calificaciones elevadas para su acceso en dicha titulación, ya que se trata de los estudios más demandados y con la mayor nota de corte (4). No vamos a entrar en este editorial, si realmente estamos aceptando a los estudiantes más idóneos para el desempeño final de la profesión de médico, como tampoco si el MIR es el mejor sistema de elección en cuanto a determinadas competencias como empatía, habilidades comunicativas, etc.

De manera genérica, la docencia en el Grado de Medicina se ha distribuido en una primera sección básica y una segunda clínica. Si bien, actualmente, la separación no es tan clara como en el ciclo anterior de Licenciatura. Las asignaturas básicas son el pilar donde asienta el conocimiento de las clínicas. Sólo conociendo la normalidad, puede diagnosticarse la enfermedad. Las asignaturas clínicas suponen la integración de los conceptos previamente aprendidos, y junto con las prácticas clínicas, permiten alcanzar un conocimiento global de la profesión médica (5). Para poder valorar la formación médica recibida a todos los niveles, se emplea la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE), una herramienta que trata de evaluar los conocimientos, habilidades y actitudes de los estudiantes para

enfrentarse a situaciones clínicas reales. Este tipo de prueba, se realiza en la parte final del proceso de formación, lo que limita su uso como un instrumento de autoevaluación y mejora de las competencias durante la propia formación (6-7).

La prueba objetiva para la superación de cada una de las asignaturas, es un examen bien parcial o final con el contenido recogido en el programa (8). Existen ciertas diferencias, de forma que cada asignatura tiene unos criterios y unos ítems que superar en mayor o menor grado para obtener la puntuación requerida (9). De manera, más que generalizada, el examen tipo test es el que prevalece como forma de evaluación. Este tipo, incluye tanto ventajas e inconvenientes para el profesor, el alumno y la calidad del aprendizaje, sin profundizar en competencias fundamentales para el ejercicio posterior de la medicina (10).

Sin embargo, en estos exámenes, no se puede ignorar la influencia creciente del examen MIR, como incentivo perverso en las Facultades de Medicina. Existe constancia, a través de los Consejos de Estudiantes de Medicina, de que hay competencias dirigidas de manera central hacia la obtención de un buen resultado en el examen MIR, y no en adquirir las competencias necesarias para formar médicos generales (4-10). Por parte de los Decanos, existe la voluntad de asegurar que esto no pase, para evitar que las Facultades se conviertan en "academias MIR" públicas y continúen siendo el referente que la sociedad demanda y espera en la generación de nuevos profesionales médicos (8,11).

La dirección curricular está claramente marcada. Las Facultades de Medicina sirven para crear nuevos Médicos Generales. En el seno de las Facultades y de los Planes de Estudio está preparar a estos médicos para la posición que les espera. Ser médico hoy no es sólo saber diagnosticar bien, sino implicarse en la investigación y en la gestión de los recursos, cada cual en el área de responsabilidad que le corresponda. Aspectos, estos últimos, que aunque están floreciendo con asignaturas de investigación concretas y la dirección de un trabajo final de grado, no siempre auguran una adecuada implicación alumno-director.

Es por esto, que hemos de ser todos los profesionales sanitarios implicados en la formación de los estudiantes del Grado en Medicina, los que nos rijamos de manera escrupulosa por las competencias marcadas en los programas docentes, en la evidencia científica, en el fomento de la investigación traslacional y el uso racional de los recursos sanitarios dentro del marco de sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Que los estudiantes del Grado en Medicina, sean el día de mañana excelentes médicos generales, médicos especialistas, médicos militares, investigadores, forenses, entre otras múltiples atribuciones no es competencia exclusiva del alumno y su desgaste epidérmico bilateral en el olecranon, sino también del grado de implicación de sus Profesores y tutores clínicos, que los orienten no sólo a ser el número 3 del MIR para ser Dermatólogo (que es algo maravilloso), sino para tener la conciencia real, de que en palabras del Dr. Harrison en 1950 (autor del archiconocido Tratado de Medicina Interna): *"No cabe mayor suerte, responsabilidad u obligación en el destino del hombre que convertirse en médico. Tiene que poseer conocimiento científico, habilidades técnicas y comprensión humana para atender a los que sufren. Si esas cualidades las administra con coraje, humildad y sabiduría, prestará un servicio único a sus semejantes y formará dentro de sí mismo un carácter firme. Del médico siempre se esperan conocimiento, tacto, buen hacer, simpatía y comprensión, porque el paciente no sólo es un conjunto de síntomas, signos, funciones alteradas, órganos dañados y emociones trastornadas. Es un ser humano que busca curación, ayuda, alivio y confianza. El médico no ha de pedir más a su destino, pero tampoco ha de contentarse con menos"*. Sin olvidar lo que Amando Martín Zurro, ya nos advertía¹³: *"es preciso cambiar el hospitalocentrismo del sistema sanitario... Hay que demostrar que existe "vida inteligente" fuera de los hospitales. Si hoy estamos como estamos ¡Cuánto y cómo nos hemos equivocado!"* (12).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Redacción Médica. 5 de julio de 2018. Se puede consultar en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina/el-embudo-de-graduados-en-medicina-obliga-a-aumentar-las-plazas-mir-5473>
2. Marugán de Miguelsanz JM y Eiros Bouza JM. Situación actual de la formación sanitaria especializada en España. *Educ Med*. 17(2):51-54. 2016.
3. Mompeó Corredera B y Félix Domínguez E. Competencias a desarrollar por los estudiantes de Medicina en la disciplina de Anatomía Humana en las universidades públicas españolas. *Educ Med*. 18(2):98-102. 2017.
4. Callizo Silvestre A y Carrasco Picazo JP. El grado en Medicina. Una visión por parte de los alumnos. *Educ Med*. 16(1):100-103. 2015.
5. Patricio MF, Julião M, Fareleira F, Carneiro AV. Is the OSCE a feasible tool to assess competencies in undergraduate medical education? *Med Teach*. 35:503-514. 2013.
6. Alemán Blenado s, Marín Silvente, Soriano Giménez V, González Gil A, Flores Funes D, Ramírez Romero P, Cascales Campos PA. Cómo perciben los estudiantes del primer curso clínico del Grado en Medicina la prueba de Evaluación Clínica Objetivada Estructurada (ECOE). *Educ Med*. En prensa. 2018.
7. Gracia D. Valores de la profesión médica. *Educ Med*. 16(3):171-172. 2015.
8. Khoshhal KI, Khairy GA, Guraya SY, Guraya SS. Exam anxiety in the undergraduate medical students of Taibah University. *Med Teach*. 39(sup1):S22-S26. 2019.
9. Steele K. Selecting tomorrow's doctors. *Ulster Med J*. 80(2):62-67. 2011.
10. Documento de la Conferencia Nacional de Decanos de las Facultades de Medicina Españolas (CNDFME) sobre el continuo formativo y la prueba de Acceso a la Formación Especializada (MIR). Documento aprobado en la Asamblea de la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Medicina Españolas, celebrada el día 8 de abril de 2016 en la Facultad de Medicina de Ciudad Real. Disponible en: http://www.cndmedicina.com/wp-content/uploads/2017/01/16-04-2016_Documento-sobre-el-Continuo-Formativo-y-la-prueba-Mir.pdf
11. Harrison TR. Principles of Internal Medicine. First Edition. New York: McGrawHill; 1958.
12. Martín Zurro A. Continuing education and primary health care. *Aten Primaria*. 6(1):1-2. 1989.

Beneficios de Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo

Benefits of early tracheostomy in patients with severe cranioencephalic trauma

Sánchez-Arias, Hernán¹; Anlehu-Tello, Alejandra¹; Blanco de la Vega-Pérez, Rafael²; Aranda-Piedrasanta, Ricardo³; Aguilar-Ramón, José Antonio³

¹Residente de tercer año de la especialidad en Medicina de Urgencias del Hospital Regional de alta especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez

²Profesor investigador de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias de la Salud. Posgrado.

³Médico Adscrito del Hospital Regional de alta especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez

Resumen

Introducción: El traumatismo craneoencefálico se encuentra dentro de las primeras causas de muerte e incapacidad en edad reproductiva a nivel mundial, esto según los datos encontrados en la OMS y en las estadísticas del INEGI. En el hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez se reciben pacientes con diagnóstico de TCE severo, de los cuales un porcentaje cuenta con lesiones que requieren de apoyo mecánico ventilatorio prolongado por ello la realización de traqueostomía temprana es de vital importancia para poder minimizar las secuelas de una intubación prolongada. **Objetivo:** Analizar los beneficios de la traqueostomía temprana en pacientes con TCE severo del servicio de urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de enero-julio 2018.

Material y método: Estudio cuantitativo, descriptivo transversal y retrospectivo, donde se tomó una muestra a conveniencia conformada por 32 expedientes clínicos de pacientes la cual se analizó en el programa estadístico PSPP.

Resultados: Los pacientes con Traqueostomía temprana presentaron una mejoría en la escala de coma de Glasgow de 2 puntos a las 24 horas de realizado el procedimiento, así como una estancia hospitalaria en promedio de menos de 10 días el 12.51%, de 10 a 15 días 52.52%, de 16 a 20 días 21.89% y más de 20 días 3.1%, en cuanto a los diagnósticos de egreso los principales fueron estenosis traqueal: 1 caso, neumonía: 6 casos Sepsis 3 casos, TCE severo: 1 caso, TCE moderado: 13 casos, TCE leve 3 casos y otros: 5 casos.

Conclusión: Se encontró que estos pacientes presentaron un menor tiempo de estancia hospitalaria, así como una menor prevalencia de Neumonías asociadas a ventilación mecánica, se observó que presentaron una mejoría en la escala de coma de Glasgow a las 48 horas de realizar el procedimiento.

Palabras clave: Trauma craneoencefálico; Traqueostomía; Escala de coma de Glasgow.

Abstract

Introduction: Cranioencephalic trauma is among the first causes of death and disability in reproductive age worldwide, according to the data found in the WHO and INEGI statistics. In the Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez hospital, patients with a diagnosis of severe TBI, of which a percentage has lesions that require prolonged mechanical ventilatory support, performing an early tracheostomy is of vital importance in order to minimize the consequences of prolonged intubation.

Objective: To analyze the benefits of early tracheostomy in patients with severe TBI of the emergency department of the Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez hospital from January-July 2018.

Material and method: Quantitative study, cross-sectional and retrospective descriptive, where a convenience sample was taken consisting of 32 clinical files of patients which was analyzed in the PSPP statistical program.

Results: Patients with early tracheostomy presented an improvement in the Glasgow coma score of 2 points at 24 hours after the procedure, as well as an average hospital stay of less than 10 days at 12.51%, from 10 to 15 days 52.52%, from 16 to 20 days 21.89% and more than 20 days 3.1%, regarding the diagnosis of discharge the main ones were tracheal stenosis: 1 case, pneumonia: 6 cases Sepsis 3 cases, severe TCE: 1 case, moderate TBI: 13 cases, mild TBI 3 cases and others: 5 cases

Conclusion: It was found that these patients had a shorter hospital stay, as well as a lower prevalence of Pneumonia associated with mechanical ventilation. It was observed that they had an improvement in the Glasgow coma scale 48 hours after performing the procedure.

Keywords: Cranioencephalic trauma; Tracheostomy; Glasgow coma scale.

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos son un problema de salud pública a nivel mundial y según la OMS en su página web del 2018 se encuentra dentro de las primeras 10 causas de defunción a nivel mundial en la estadística realizada del 2000 al 2016 (1).

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) público en su página web del 2018 una estadística de las defunciones y sus principales causas, en ella se encuentran las lesiones por accidentes de transporte, agresiones ocupando un 10%, siendo el rango de edad entre 15 y 29 años (2).

Según la Trauma Brain Injury en el 2017 refiere que el TCE severo es la principal causa de discapacidad en edad productiva a nivel mundial (3).

En México el TCE es la cuarta causa de muerte con una tasa de 38.8 por cada 100 000 habitantes, en relación con hombres y mujeres siendo mayor 3:1 en hombres en un rango de edad de 15 a 45 años (4).

En Tabasco según el sistema estatal de urgencias y el Sistema de planeación e informática de enero a diciembre de 2017 refiere que en el hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez se presentaron 1826 pacientes con diagnóstico de trauma craneal, de los cuales 320 fueron clasificados como TCE grave.

El traumatismo craneoencefálico es una entidad que pone en riesgo la vida del paciente y se clasifica según la OMS en Leve (15-13 puntos), moderada (12-9 puntos) y Severo (Menor de 8 puntos) tomando como referencia la escala de coma de Glasgow (5).

El encéfalo está formado por el cerebro, el tronco encefálico y el cerebelo los cuales están revestidos de tres membranas llamadas meninges, duramadre aracnoides y piamadre.

Para su estudio anatómico el cerebro se compone en: hemisferios derecho e izquierdo que están separados por la hoz, del cerebro dentro de la fisura longitudinal del cerebro, y a su vez divididos en lóbulos, frontal, parietales, temporales, occipital y la ínsula, además de contar con otras estructuras anatómicas como la hipófisis, el hipotálamo, el tálamo, el quiasma óptico, los ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto ventrículo (6).

Para comprender lo que ocurre en el TCE severo la Teoría de Monro-Kellie es muy importante, dentro de la cavidad intracraneal se encuentra un equilibrio entre tres componentes los cuales Rodríguez, Rivero, Gutiérrez y Márquez en el 2012 comenta sobre la teoría de Monro-Kellie siendo el Líquido Cefalorraquídeo (LCR), el tejido Cerebral y la sangre, los cuales se encuentran en un equilibrio proporcionado, que al existir un cambio en algunas de estas causas en efecto alteraciones en las otras dos estructuras desencadenando una cascada de complicaciones (7).

Por ello el traumatismo craneoencefálico severo es una entidad traumática en la que se pone en riesgo la vida del paciente y la toma de decisiones es de vital importancia, estos pacientes requieren de manejo de la vía aérea mediante dispositivos como lo es la cánula orotraqueal la cual en un inicio brinda apoyo vital al paciente y poder aportar apoyo mecánico ventilatorio, sin embargo el mantener la intubación orotraqueal por más de 10 días pueden presentar múltiples complicaciones e incluso requerir un mayor tiempo de estancia hospitalaria.

La traqueostomía es una técnica quirúrgica en la cual se tiene un acceso directo a la tráquea, por ello el realizar este procedimiento de manera temprana (menos de 10 días) nos brindan beneficios en relación con la intubación orotraqueal prolongada.

La traqueotomía es un método quirúrgico que nos permite contar con un acceso directo a la vía aérea a través de la tráquea y es un procedimiento el cual ha sido descrito desde hace miles de años y en diferentes culturas.⁸

Se encontraron jeroglíficos de la época del faraón Dyer en el año 3100 A. C. Donde se observa este procedimiento, de igual manera en la India los libros sagrados de la medicina del Rig Veda del 2000 y 1000 A.C muestran que esta cirugía era usada para el manejo de la vía aérea (8).

La primera traqueotomía se le atribuye al médico griego Asclepiades de Bitinia en el Siglo 1 A.C. y es reconocida por Areteo de Capadocia en el siglo 1 D.C en sus escritos: Terapéutica de las enfermedades agudas.⁸

Existen dos opciones de hacer una Traqueostomía: Quirúrgica clásica y percutánea, la quirúrgica clásica realizada en la cama, sin embargo, no hay consenso en la literatura sobre cuál procedimiento tiene menos complicaciones (9).

En México la realización de la Traqueostomía temprana ha aumentado en los últimos años con la finalidad de disminuir los efectos deletéreos que ocasiona la intubación prolongada (10).

En el presente, existe una asociación directa entre el tiempo bajo intubación orotraqueal y daño a la mucosa respiratoria. Los cambios ocurren de manera progresiva e incluso pueden desarrollarse úlceras en la mucosa traqueal en los primeros 15 minutos de haber colocado un tubo traqueal, más aún, de persistir el estímulo lesivo el cual es a partir de las 3 horas, puede comprometerse la estructura del cartílago traqueal con el desarrollo subsecuente de estenosis y, en casos graves, perforaciones. Por fortuna las lesiones agudas no predicen la formación de cicatriz dado que existe evidencia de un elevado porcentaje de curación espontánea (11).

En un análisis realizado por Gandia, en el 2010 menciona que la traqueostomía es un procedimiento que se realiza con frecuencia en los pacientes con traumatismo craneoencefálico severo, con la finalidad de facilitar el adecuado manejo respiratorio del paciente. La Traqueostomía es una técnica que está indicada en los casos que requieren ventilación mecánica prolongada o cuando se requiere asegurar la permeabilidad de la vía aérea y está relacionada a un grupo de pacientes que se encuentran entre los que consumen una mayor cantidad de recursos (12).

El Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, es sede del Sistema Estatal de Urgencias de Tabasco, por tal motivo es el centro de referencias de los hospitales generales y comunitarios, así como el principal receptor de la Cruz Roja Mexicana en su sección Tabasco, por ello cuenta con una alta incidencia de paciente con Traumatismo craneoencefálicos en todas sus clasificaciones.

En el 2015 realizaron un estudio en el que el 76% de las Intubaciones orotraqueales se realizaron de forma inmediata. El 34% de los procedimientos presentaron complicaciones graves respiratoria en un 16%, como lo son neumonías asociadas a ventilación mecánica. Cada año, en Estados Unidos, alrededor de 8000 personas son sometidas a ventilación mecánica a causa de trauma craneoencefálico y hasta 34% de los pacientes que necesitan ventilación durante 48 y esto causa un aumento en la estancia hospitalaria (13).

En nuestro medio el retraso en la realización de una Traqueostomía temprana tiene un impacto en la mortalidad del paciente ya que, al presentar complicaciones como neumonías asociadas a la ventilación, SEPSIS, además de presentar un mayor tiempo de estancia hospitalaria y con ello un aumento en el consumo de recursos, de igual manera las complicaciones a largo plazo como lo es estenosis traqueal son más recurrentes por el uso de la intubación orotraqueal prolongada.

El hospital Rovirosa cuenta con las instalaciones para realizar Traqueostomía a los pacientes con TCE severo que puedan requerir intubación orotraqueal prolongada por ello el realizar desde el servicio de urgencias en pacientes que presenten TCE severo y presenten lesiones que ameriten mayor tiempo de ventilación mecánica la Traqueostomía de forma temprana podría brindar algunos beneficios. La Traqueostomía ha demostrado ser

beneficiosa para los pacientes que requieren ventilación mecánica prolongada. Sin embargo, si la Traqueostomía temprana también podría mejorar el resultado del paciente con lesión cerebral traumática grave sigue siendo controvertido (14).

La incidencia de pacientes con TCE severo que ingresa a esta unidad hospitalaria son sometidos a Traqueostomía temprana en el servicio de urgencias, se consideró importante conocer si los pacientes presentaron algún beneficio de dicho procedimiento.

En un estudio realizado en el 2017, en la que realizan una comparación entre Traqueostomía temprana y tardía donde los pacientes con Traqueostomía temprana tuvieron una estancia hospitalaria significativamente menor en UCI, las tasas de mortalidad no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos, los resultados favorables en la escala de Glasgow fueron más altas y las tasas de neumonía asociada al ventilador fueron más bajas (15).

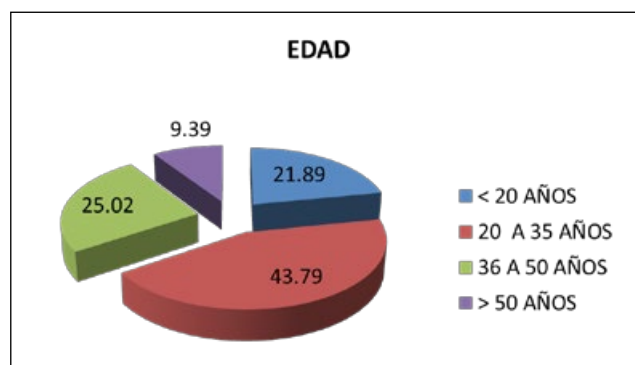
MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, en el servicio de urgencias, en el periodo de enero a diciembre de 2017, fue cuantitativo, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se midieron los beneficios que ofrece la Traqueostomía temprana en pacientes con TCE severo, se identificó el diagnóstico de egreso y se valoró el beneficio que la traqueostomía presentó. El objeto de estudio fueron los expedientes clínicos, se revisaron 125 expedientes, 32 cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales fueron: Pacientes con TCE severo, Traqueostomía Temprana (menos de 10 días), Edad (mayores de 16 años), Expediente completo con diagnósticos de ingreso, egreso y cuenta con escala de coma de Glasgow en sus notas en los primeros 10 días.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de acuerdo a los objetivos establecidos, y de acuerdo a las variables estudiadas se encontró lo siguiente: el género fue 28.13% (9) femenino y 71.88% (23) masculino.

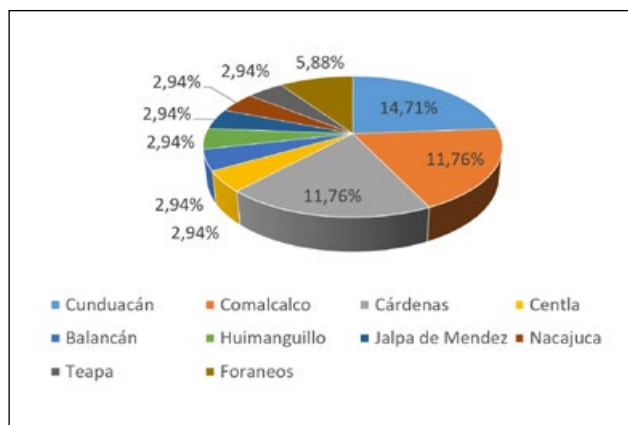
La edad se presentó en los siguientes rangos: menores de 20 años 21.89%, de 20 a 35 años 43.79%, de 36 a 50 años 25.02%, y mayores de 50 años 9.39%. (Ver gráfica 1)



Gráfica 1. Edad.

Fuente: Beneficios de la Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo del servicio de Urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de Enero-diciembre de 2017.

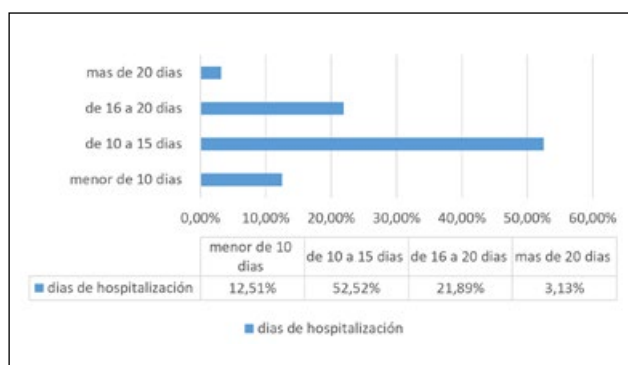
El lugar de procedencia de los pacientes fue: Centro 32.35% (11), Cunduacán 14.71% (5), Comalcalco 11.76% (4), Cárdenas 11.76% (4), Centla 2.94% (1), Balancán 2.94% (1), Huimanguillo 2.94% (1), Jalpa de Méndez 2.94% (1), Nacajuca 2.94% (1) y Foraneos 5.88% (2). (Ver gráfica 2)



Gráfica 2. Lugar de procedencia.

Fuente: Beneficios de la Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo del servicio de Urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de Enero-diciembre de 2017.

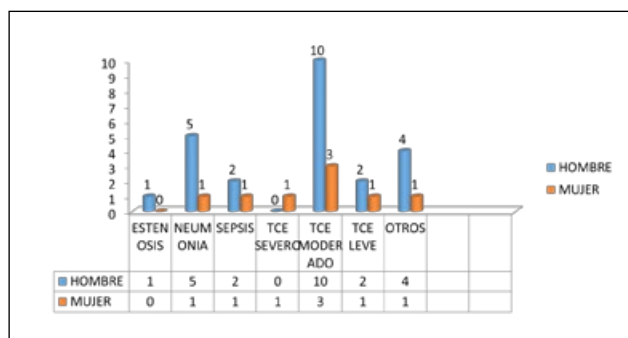
Los días de estancia se dividieron en los siguientes rangos: menores de 10 días 12.51%, de 10 a 15 días 62.52%, de 16 a 20 días 21.89% y mayor de 20 días 3.13%. (Ver gráfica 3)



Gráfica 3. Días de estancia.

Fuente: Beneficios de la Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo del servicio de Urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de Enero-diciembre de 2017.

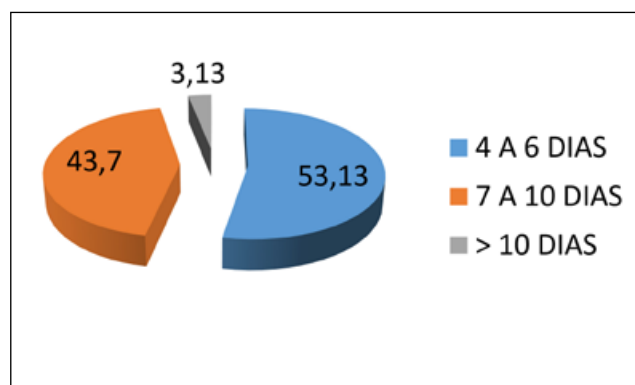
Los diagnósticos que se presentaron de acuerdo con el expediente clínico según su género en el alta hospitalaria fueron los siguientes: estenosis traqueal 1 paciente, Neumonías asociadas a ventilación mecánica 18.75% (6), SEPSIS 9.37% (3), TCE severo 3.12% (1), TCE moderado 40.62% (13), TCE leve 9.37% (3), otros 15.62% (5). (Ver gráfica 4)



Gráfica 4. Diagnósticos.

Fuente: Beneficios de la Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo del servicio de Urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de Enero-diciembre de 2017.

Los días de ventilación mecánica se dividieron en los siguientes rangos: de 4 a 6 días 53.13%, de 7 a 10 días 43.7%, y más de 10 días 3.13%. (Ver gráfica 5)



Gráfica 5. Días de ventilación mecánica.

Fuente: Beneficios de la Traqueostomía temprana en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo del servicio de Urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de Enero-diciembre de 2017.

DISCUSIÓN

En diversas investigaciones se mencionan los beneficios que ofrece la realización de la Traqueostomía temprana, en 2017 en la unidad de cuidados intensivos del hospital Rajaee, en el sur de Irán y está afiliada a la Universidad Shiraz de Ciencias Médicas, el cual se llevó a cabo entre el 1 de marzo de 2014 y el 23 de agosto de 2015, realizó una comparación entre Traqueostomía temprana y tardía con 152 pacientes de los cuales (136) hombres y (16) mujeres en los que se observó una mejoría en la escala de coma de Glasgow teniendo aumento promedio de > 4 puntos a favor entre los que se realizó la Traqueostomía temprana (16).

En el estudio que se realizó en el servicio de urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez en el periodo de Enero a Diciembre de 2017, la cual analizó la revisión de 32 expedientes clínicos de los cuales fueron: 28.13% (9) femenino y 71.88% (23) masculino se llevó a cabo una comparación entre la escala de coma de Glasgow que presentan los pacientes previo a la realización de la Traqueostomía temprana y la escala de coma de Glasgow que presentan los pacientes dos días posteriores a su realización en los que encontramos un aumento promedio del 1.9 puntos por lo que se podría considerar un aumento significativo.

En 2018 realizó una búsqueda en cuatro bases de datos PubMed, Web of Science, Elsevier y Cochrane Library, para artículos que comparan el resultado de la Traqueostomía temprana con el diagnóstico tardío pacientes con TCE grave, con un total de 1668 pacientes siendo 797 pacientes con Traqueostomía temprana y 871 pacientes con Traqueostomía tardía o prolongada. En los que se observa una estancia hospitalaria de 38.6 días de la Traqueostomía temprana y 46.4 días de la Traqueostomía tardía, de igual manera se observó una disminución en el tiempo de estancia en UCI y de requerir ventilación mecánica con 26.7 días con Traqueostomía temprana y 34.9 días con Traqueostomía tardía, de igual manera la incidencia de neumonías fue menor al 30% de los casos en relación con la Traqueostomía tardía (14).

En el estudio realizado en el servicio de urgencias del hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez se encontró que los días de estancia se presentaron de acuerdo a los siguientes rangos: menores de 10 días 12.51%, de 10 a 15 días 62.52%, de 16 a 20 días 21.89% y mayor de 20 días 3.13%, de igual manera los días de ventilación mecánica se dividieron en los siguientes rangos: de 4 a 6 días 53.13%, de 7 a 10 días 43.7%, y más de 10 días 3.13%. manteniendo una media de 6.75 días y un mínimo de 4 y máximo de 13 días.

De igual manera en 2017 en una investigación realizada en Irán en el Hospital Rajaee que las neumonías asociadas a ventilador que presentaron los 152 pacientes de sus estudios fueron menores al 20.5% (19).

En el estudio realizado en el Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa los diagnósticos que presentaron según los 32 expedientes clínicos fueron divididos en estenosis traqueal: 1 caso, neumonía: 6 casos Sepsis 3 casos, TCE severo: 1 caso, TCE moderado: 13 casos, TCE leve 3 casos y otros: 5 casos.

En el 2015 evaluaron a 100 pacientes con lesiones graves en la cabeza de los cuales los que se les realizó Traqueostomía temprana tuvieron una estancia en UCI más baja 11 días con respecto a los que se realizó la Traqueostomía tardía que tuvieron un promedio de 13 días (15).

En 2016, evaluaron los efectos de la Traqueostomía temprana en 28 pacientes con lesión cerebral con Glasgow menor de 8 puntos donde encontraron que la tasa de neumonías en pacientes con Traqueostomía temprana es menor en relación a los que no se realizaron dicho procedimiento con un 18% de casos con neumonía en pacientes con Traqueostomía temprana. En la investigación realizada en el hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa se obtuvo un resultado similar al del estudio realizado en 2016 presentando un 18.75% de pacientes con Traqueostomía temprana presentaron neumonía (17).

En 2014, realizó una investigación con 42 pacientes a los cuales se les hizo Traqueostomía, 30 fueron tempranas y 12 tardías en la que se documentaron 7 procesos neumónicos de los cuales 6 fueron en el grupo de las Traqueostomía tempranas, en la investigación realizada en el hospital Rovirosa se documentaron 6 casos de neumonías de los 32 revisados con Traqueostomía temprana (10).

En el 2014 Duran y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que analiza los efectos de la realización de la Traqueostomía temprana en pacientes con ventilación mecánica llamada prueba aleatoria TracMan, en el que refiere que los pacientes a los que se les realizó Traqueostomía temprana presentaron menor tiempo de estancia hospitalaria en UCI, menor tiempo de apoyo mecánico ventilatorio y las secuelas que presentaron como lo son estenosis fueron menores en relación con los pacientes que no se les realizó dicho estudio (18), en el estudio que se realizó en el Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez de Enero a Diciembre de 2017 se encontraron múltiples beneficios dentro de los cuales se encuentran una menor estancia hospitalaria, menor incidencia de neumonías y estenosis, de igual manera se encontró una mejoría en relación a la escala de coma de Glasgow que presentaron los pacientes dos días posteriores a la realización de la Traqueostomía en un promedio de 2 puntos en la escala de Glasgow.

CONCLUSIÓN

El estudio realizado en el servicio de urgencias del Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez se encontró que la realización de la Traqueostomía temprana en pacientes con TCE severo ofrece beneficios en cuanto a la disminución del tiempo en hospitalización presentando un promedio de 10 a 15 días teniendo en cuenta que dichos pacientes se encuentran hospitalizados no solo por el TCE severo sino también por otras patologías relacionadas al trauma, de igual manera se observó una mejoría significativa en relación a la escala de coma de Glasgow en dichos pacientes observándose un aumento en dicha escala de 2 puntos a las 48 horas posteriores a su realización.

En relación con las complicaciones solo se encontró un paciente con estenosis traqueal por lo que se puede concluir que la realización de este procedimiento en un tiempo menor a 10 días es de beneficio para los pacientes con TCE Severo, por ello es importante la evolución inicial de los pacientes y la toma de decisiones en el servicio de urgencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización mundial de la salud. 10 principales causas de defunción a nivel mundial 2000 – 2016. 2018. Extraído de: <http://www.who.int/countries/mex/es>.
- Instituto nacional de estadística y geografía. Estadística de mortalidad 2015. Base de datos. 2018. Extraído de: <http://www.inegi.org.mx>.
- Carrillo R, Meza J. Trauma craneoencefálico. Revista Mexicana de anestesiología. 2015;38(3):433-434 Extraído de: <http://www.medigraphic.com>.
- Maegele M. Tumatic brain injury in 2017: exploring the secrets of concussion. 2018;17(1):13-15. doi: [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30419-2](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30419-2)
- Apoyo vital avanzado en trauma ATLS. American College of Surgeons. 2018 Extraído de: <https://lhprimerosrespondientes.files.wordpress.com>.
- Moore L, Dalley F, Agur M. Anatomía con orientación clínica 7ª edición. 2013. Extraído de: <https://www.studocu.com/es>
- Rodríguez G, Rivero GM, Gutiérrez R, Márquez J. Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. Sociedad española de neurocirugía. 2015;30(1):1-70 Extraído de: <http://www.elsevier.es>.
- Vilar P, Cortez A, Chavolla R, Molina L. Historia de la traqueostomía. An Orl Mex. 2016;61(2):163-168. Extraído de: <http://www.medigraphic.com>.
- Readi R, Gomez F, Osorio J. Traqueostomía quirúrgica en la unidad de cuidados intensivos. Revista de otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2015; 75:7-12. doi.org/10.4067/S0718-4816201500010000
- Arrona J, Ocegueda C, Chávez C, Muñoz M, Sánchez V. Traqueostomía temprana versus traqueostomía tardía en la unidad de cuidados intensivos. Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva. 2014;18(1):16-19. Extraído de: <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>.
- Che J, Díaz P, Cortés A. Manejo integral del paciente con traqueostomía. Neumología y Cirugía de Tórax. 2014;73(4):254-262. Extraído de: <http://www.medigraphic.com>.
- Gandía F, Martínez I, Andaluz D, Bobillo F, Parra F, Díez F. Análisis de la traqueostomía precoz y su impacto sobre la incidencia de neumonía, consumo de recursos y mortalidad en pacientes neurocríticos. revista española de Neurocirugía 2010; 21:211-221. Extraído de: <http://scielo.isciii.es>.
- Badia M, Montserrat N, Servia L, Bello G, Vilanova J, Rodríguez S. Complicaciones graves en la intubación orotraqueal en cuidados intensivos: estudio observacional y análisis de factores de riesgo. Revista de medicina crítica. 2015;39(1):1-64. doi: 10.1016/j.medin.2014.01.003
- Lu Q, Xie Y, Qi X, Li X, Yang S, Wang Y. Is early tracheostomy better for severe traumatic brain injury? A meta-analysis. World Neurosurgery. 2018; 112:330. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.043
- Khalili H, Paydar S, Safari R, Arasteh P, Niakan A, Abolhasani A. An experience with traumatic brain injury: ¿is early tracheostomy associated with better prognosis? World Neurosurgery. World Neurosurgery. 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2017.02.060.
- Siddiqui UT, Tahir MZ, Shamim MS, Enam SA. Clinical outcome and cost effectiveness of early tracheostomy in isolated severe head injury patients. Surgical Neurology International. 2015; 23:6-65 doi:10.4103/2152-7806.155757.
- Martínez A, Ibáñez A, Pinilla M. Fisiología de la nariz y de los Senos paranasales. Mecanismos de la Olfacción. Libro Virtual de formación en ORL. 2014; 42:8-10. Extraído de: <http://www.seorl.net>.
- Duran M, Abdullayev R, Cömlekci M, Suren M, Bulbul M, Aldemir T. Comparación de traqueotomía percutánea precoz y tardía en unidad de cuidados intensivos para adultos. Revista brasileira de anestesiología. 2014;64(6):438-442. Extraído de: <http://www.elsevier.br>.

Creencias religiosas y motivación para estudiar medicina en una universidad pública

Religious beliefs and motivation to study medicine at a public University

Cardozo-de A, Rosa A¹; Sánchez, Daniel²; Romano, Alejandra³; Romano, Elizabeth⁴; Castillo, Milagros⁵

¹Docente Investigador Titular. Doctor en Ciencias Médicas, área de concentración Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid. Campus de Bárbula, Pabellón 8. Dpto. de Salud Pública, Universidad de Carabobo. Venezuela

²Docente Investigador Agregado. Maestría en Investigación Educativa, Universidad de Carabobo. Departamento de Salud Pública, Campus de Bárbula, Pabellón 8. Universidad de Carabobo. Venezuela

³Médico Investigador, Departamento de Salud Pública. Universidad de Carabobo

⁴Odontólogo Docente Investigador, Universidad de Barcelona, España

⁵Docente Investigador Agregado. Maestría en Investigación Educativa, Universidad de Carabobo. Departamento de Salud Pública, Campus de Bárbula, Pabellón 8. Universidad de Carabobo. Venezuela

Resumen

Introducción: El estudio de la religión en estudiantes de medicina ha sido poco abordado, y ninguno relacionándola con la motivación por estudiar la carrera.

Objetivo: Analizar las creencias religiosas y la motivación para estudiar medicina.

Método: Investigación descriptiva, en 147 estudiantes cursantes de primer año de la Licenciatura en medicina. El análisis, se hizo a través cuadros de distribución de frecuencias y asociación, con cifras absolutas y porcentajes y gráficos. Como medida de relación, se usó el Ji2 en las variables nominales, la prueba de Spearman con las variables de rango, y la prueba Z para comparación de porcentajes haciendo uso del programa SPSS v. 17.0 para Windows.

Resultados: Se encontró un rango de edad 17 a 26 años, mediana 19±0,5 años y predominio del sexo femenino. Un 51,7% estuvieron motivados a estudiar medicina por el interés clínico y por la ciencia, seguido de la vocación de servicio (51%) y la razón por la cual estudiaron medicina fue por mayor nivel cultural y realización personal en 68,2%. En cuanto a la religión, la mayoría eran católicos (85,03%). La correlación entre religión y vocación, fue baja y positiva ($\rho=0,11$), mientras se encontró una correlación baja y negativa de la religión con el interés clínico por la ciencia ($\rho=-0,13$).

Conclusiones: Se concluye que en la muestra la correlación de la motivación con la religión, fue diferente según el tipo de motivación, si bien esta correlación fue baja.

Palabras clave: Religión; motivación; estudiantes universitarios; medicina.

Abstract

Introduction: Religion's study in medical students has received poor attention, and none relating to the motivation for studying.

Objective: to analyze religious beliefs and motivation to study medicine.

Methods: Descriptive, in 147 trainees from first year Master's degree in medicine. The analysis was made through distribution of frequencies and association with absolute figures and percentages and graphics. We used the Ji2 to nominal variables, Spearman test range variables, and the Z test for comparison of percentages by using the SPSS v. 17.0 for Windows to relationship.

Results: an age range 17 to 26 years old was found, medium 19±0.5 years and predominance of the female sex. A 51.7% were motivated to study medicine in the clinical interest and science; it was followed by the vocation of service (51%), and the reason to study medicine did for higher cultural level and personal accomplishment at 68.2%. In terms of religion, the majority were Catholic (85.03%). The correlation between religion and vocation, was low and positive ($\rho = 0.1110$), while a low and negative correlation of religion was found with the clinical interest in science ($\rho = -0.1345$).

Conclusions: It is concluded that in the sample correlation of motivation with religion was different depending on the type of motivation, although this correlation was low.

Keywords: Motivation; religion; university students.

INTRODUCCIÓN

La medicina ha cambiado más en los últimos cincuenta años, que en todos los siglos previos de su historia ¹. Es así como se observa que en el mundo moderno de la investigación biomédica, se están cuestionando los métodos de educación médica tradicionales, generando preocupación entre los recién egresados médicos ². Como parte de esta educación, la motivación para estudiar medicina ha sido abordada por autores que en sus descripciones mencionan la religión ^{3,4} (6,11).

Para Wilber ⁵, la espiritualidad y la religiosidad son características del comportamiento humano, y requisito importante en la práctica médica, que debe llevar implícita los valores espirituales y de ayuda a sus semejantes. Se calcula que en todo el mundo, aproximadamente entre 88% a 93% de la población cree Dios o dioses ⁶. Algunos han intentado explicar dicha variación en términos de transmisión cultural, centrándose en cómo las creencias de los individuos se ven afectadas por sus contextos sociales, en lugar de hacerlo sobre las características psicológicas distintivas de creyentes individuales ⁷.

La religión en sí es un tema complejo, de difícil abordaje; para inicios del año 2000, se contaba con más de cien instrumentos para medir la creencia religiosa ³. Sin embargo, el estudio de las creencias religiosas en estudiantes de medicina, ha sido poco abordado, y ninguno relacionándola a la motivación por estudiar la carrera. Al respecto, Arango ⁸ afirma que hay que saber fusionar la ciencia y sabiduría con las características humanas propias de una persona con una vocación de servicio: amabilidad, vocación de servicio, habilidad en las relaciones interpersonales y preocupación por los demás, más allá de un diagnóstico certero. En este orden de ideas, Frankl ⁹, fundador de la logoterapia, sugería que para poder ayudar a las personas a encontrar el sentido de sus vidas era importante y en ocasiones crucial, remitirse a sus creencias y convicciones religiosas.

Se puede decir que hay pocos estudios y mucha controversia, lo cual es de interés toda vez que cada día hay más estudiantes que acuden a las pruebas de admisión para estudiar dicha carrera, y son pocos los que logran el ingreso a las Universidades.

La religión se ha hecho presente en el ámbito de la salud, ocupando un lugar importante dentro de la Medicina; esto por el acercamiento y el tipo de relación que mantienen el médico y el paciente. La religión se ha mantenido impregnando toda la cultura, y es frecuentemente más influyente, donde es menos obvia ¹⁰. El cambio cultural operado en el pensamiento occidental, hizo que el sentimiento religioso se desmitificara, con apertura a lo que la modernidad había clausurado, por lo cual, el proceso de secularización supuso un cambio en lo sagrado. Trajo consigo el cuestionamiento de una divinidad construida ¹¹. Por su parte, Durkheim ¹², afirmaba que la ciencia no puede sustituir la religión, en tanto que ésta es un medio para vivir en sociedad.

Roh et al. ¹³ mencionan que existen diversos estudios que evidencian el impacto de las creencias y prácticas religiosas/espirituales sobre la mejora del bienestar y la satisfacción con la vida, a la vez que reducen la angustia psicológica y el riesgo de depresión. Por ese motivo, la presente investigación mostrará información, que permita dar a conocer los pensamientos, creencias, expresiones y connotación comunitaria religiosas de los futuros profesionales de la salud, pues la presencia o no de dichas creencias y prácticas, pueden contribuir a una atención médica más humana, que permita un acercamiento con el paciente y familiares, contribuyendo a la reducción de las tasas de morbi-mortalidad, de la preservación de la salud e incluso de la esperanza y calidad de vida ¹⁴.

Por lo anteriormente expuesto, se puede considerar que las creencias religiosas de los estudiantes de medicina podrían indicar en qué medida estarán comprometidos y se sentirán responsables del futuro rol que desempeñarán, e igualmente cuando sean profesionales de la salud, que compromisos asumirán al atender a sus pacientes, sin

olvidarse del entorno familiar del mismo, o si solo están interesados en estudiar dicha carrera, por el status social, poder adquisitivo o movilidad social que pudieran alcanzar al ser médico, y si las creencias religiosas pueden ser un factor importante en la selección de la carrera. El objetivo general de la investigación fue analizar las creencias religiosas y la motivación para estudiar medicina, en los estudiantes de la carrera cursantes del primer año, en la Universidad de Carabobo (UC) de Valencia, Venezuela. Como objetivos específicos, se propuso clasificar la muestra según la edad, sexo, describir las creencias religiosas, determinar las motivaciones y razón para estudiar la carrera, y comparar las creencias religiosas con las motivaciones, en los estudiantes de la muestra.

SUJETOS Y MÉTODOS

2.1 Tipo de Estudio

Según los objetivos planteados y alcance de los resultados, se enmarcó en un tipo de investigación descriptiva, ya que el propósito fue analizar las motivaciones por estudiar medicina con la religión al inicio de la carrera.

2.2 Población y Muestra de estudio

La población en la Universidad de Carabobo, sede Valencia, para la cohorte 2015-2016, estuvo constituida por 479 estudiantes inscritos en el primer año en la asignatura Estadística y Demografía Médica. La muestra fue de tipo intencional o dirigida, siendo los resultados generalizables a las muestras en sí o muestras similares, mas no a la población. Se incluyeron estudiantes de ambos sexos pertenecientes al primer año de la carrera de medicina, previo consentimiento informado según las normas universales de bioética, y la aprobación de las autoridades del Departamento de Salud Pública. Para la recolección de los datos se utilizó la técnica de la entrevista

2.3 Instrumentos de Recolección de datos

Para llevar a cabo el estudio, se empleó el instrumento, denominado SODEMEM ⁴, ya validado por sus autores, que consta de algunas de las variables socio-demográficas (SODE): la edad, sexo y religión. Luego preguntas relacionadas a la elección de la carrera (MEM: Motivación en Estudiantes de Medicina) que fueron formuladas según escala tipo Likert, con 5 opciones de respuesta. Cada pregunta se valoró con la escala Likert de cinco puntos, desde "lo mínimo" hasta "lo máximo". Así, los valores más bajos fueron indicadores de poco acuerdo en tanto que los más altos indicaban buena sintonía con lo expresado en el ítem. Posteriormente se realizaron 4 preguntas cerradas en relación a la religiosidad: tipo de religión, la percepción de la religión en el tiempo, como es su asistencia a los lugares de reunión y como lleva el cumplimiento de las normas religiosas. Se garantizó a los participantes el derecho a la privacidad y confidencialidad conforme a lo descrito en el apartado evitándose cualquier tipo de dato identificativo en texto de los mismos.

2.4 Análisis y Presentación de los datos

El análisis y presentación de los resultados, fue de tipo descriptivo; los datos fueron vaciados en una hoja de cálculo Excel®, para luego presentarse en tablas de distribución de frecuencias y asociación, y gráficos correspondientes, con cifras absolutas y porcentajes. Como medida de relación, se usó el Ji² en las variables nominales, la prueba de Spearman con las variables de rango, y la prueba Z para comparación de porcentajes haciendo uso del programa SPSS v. 17.0 para Windows.

RESULTADOS

Accedieron al llenado de los cuestionarios 147 (30,69%) cursantes de segundo año, que constituyeron la muestra. La información se presenta en tablas de distribución de frecuencias y de asociación con análisis descriptivo (porcentajes, mediana, rango intercuartílico, percentiles, rango) y gráficos ajustados al tipo de variables.

El rango de edad fue de 17 a 26 años, con una mediana de 19 años, P_{25} = 18 años, P_{75} = 19 años, IQ = 0,5 años; valor mínimo 17 años y máximo 26 años. La mayor frecuencia estuvo entre los estudiantes de 19 a 20 años. Se evidenció un predominio del sexo femenino representando 70,07%, y 29,93% el masculino, con diferencias significativas ($Z=6,77$; $P<0,01$) en la muestra en estudio. (Tabla N° 1)

EDAD (años)	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	F	%	F	%	F	%
17-18	36	24,49	14	9,52	50	34,01
19-20	65	44,22	26	17,69	91	61,91
21-26	2	1,36	4	2,72	6	4,08
TOTAL	103	70,07	44	29,93	147	100

Tabla 1. Distribución de la Edad y Sexo.

FUENTE: Instrumento aplicado por los autores, Cardozo et al.

En cuanto a los motivos para estudiar la carrera, el 51,7% (76 estudiantes) contestó que estaban motivados por el interés clínico y por la ciencia, seguido de la vocación de servicio con 51% (75 estudiantes), mientras que los más bajos porcentajes fueron para el estatus económico con 10,9% (16 estudiantes), ($P<0,01$) y social con 8,8% (13 estudiantes); ($P<0,01$) (Figura 1).

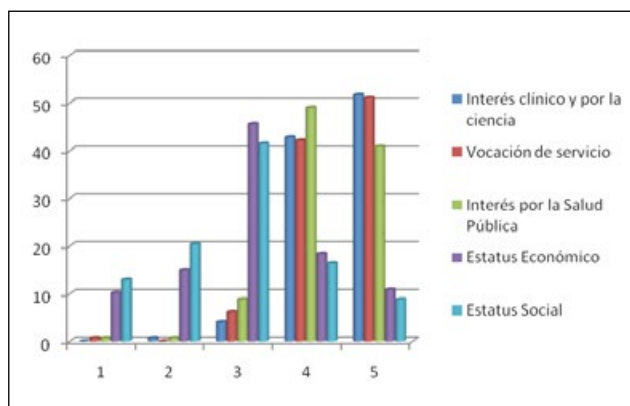


Figura 1. Distribución de los Motivos para estudiar Medicina.

Cuando se les preguntó la razón por la cual estudian medicina, 68,2% (100 estudiantes) estuvo "totalmente de acuerdo" que lo hacía por mayor nivel cultural y realización personal, seguido de mayores posibilidades de conseguir empleo con 48% (70 estudiantes), mientras que los más bajos porcentajes se registraron porque "se encontraban sin trabajo" (6,2%; $P<0,01$) y por tradición familiar (8,9%; $P<0,01$). (Figura 2).

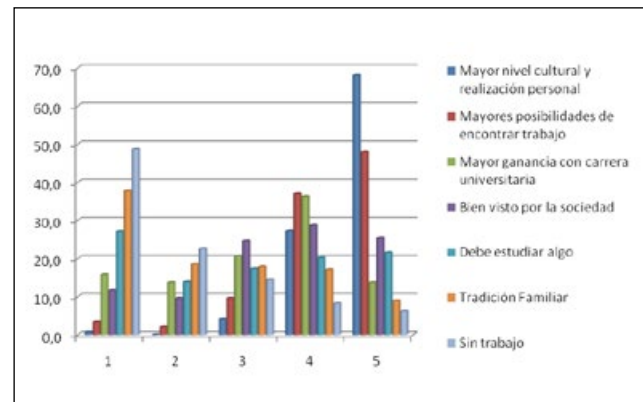


Figura 2. Distribución de la Orientación para estudiar medicina

Un 98,06% (101) de mujeres y 95,45% (42) varones reportaron tener alguna religión, sin diferencias estadísticamente significativas ($Z=-0,51$; $P=0,61>0,05$). La principal religión evidenciada fue la católica, representada por 85,03% (125 estudiantes) con diferencias estadísticamente significativas en relación a las otras ($Z=3,29$; $P<0,01$). Un 2,72% de los participantes se autodenominaron ateos, con igual porcentaje para ambos sexos, no obstante fue de 1,94% en las 103 mujeres, y 4,55% en los 44 participantes hombres. (Tabla N°2).

RELIGIÓN	SEXO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO			
	f	%	f	%	f	%
Católica	85	82,53	40	90,91	125	85,03
Cristiana	5	4,85	1	2,27	6	4,08
Evangélica	4	3,88	1	2,27	5	3,4
Gnosis	2	1,94	0	-	2	1,36
Ateo	2	1,94	2	4,55	4	2,72
Testigo	1	0,97	0	-	1	0,68
Otra	4	3,88	0	-	4	2,72
TOTAL	103	100	44	100	147	100

Tabla 2. Distribución de la Religión según Género.

FUENTE: Instrumento aplicado por los autores, Cardozo et al.

En cuanto a la edad según la Religión, el 53,15% de los estudiantes de edades comprendidas entre 20 y 22 años, se definieron como Católicos (Tabla N° 3).

EDAD	RELIGIÓN				TOTAL	
	Católica		Otras			
	f	%	f	%	f	%
17-19	43	30,07	5	3,5	48	33,57
20-22	76	53,15	13	9,09	89	62,24
23-26	6	4,19	0	0	6	4,19
TOTAL	125	87,41	18	12,59	143*	100

Tabla 3. Distribución de la Edad según la Religión.

FUENTE: Instrumento aplicado por los autores, Cardozo et al.

Respecto a la percepción de las creencias en la religión, 46% respondieron que mantienen sus creencias, en 25% ha disminuido, 23% han aumentado y 6% se había cambiado de religión. En cuanto a la asistencia a las actividades religiosas, 58% manifestaron que solo a veces cumplen con ello, y 14% siempre, casi siempre y nunca, en cada una de dichas opciones, mientras que el cumplimiento de las normas religiosas, 17% cumplen totalmente con las normas, 79% a su manera y 4% no cumplen.

Cuando se asoció el tipo de religión con el cumplimiento de sus normas, se encontró mayor cumplimiento en las otras religiones ($J^2=13$; $P<0,01$). La correlación entre la religión y la vocación (motivación para estudiar medicina), fue baja y positiva ($\rho=0,1110$), mientras se encontró una correlación baja y negativa de la religión con el interés clínico por la ciencia ($\rho=-0,1345$).

DISCUSIÓN

El tema sobre la religiosidad ha sido motivo de investigación, mas no relacionado con la motivación por estudiar una carrera. Para Jean-Pierre Bastian¹⁵ en Latinoamérica, desde 1950 se ha dado un cambio en materia religiosa que responde a la de los nuevos movimientos religiosos y pentecostalismos con la Iglesia Católica, y se fomenta en la independencia que los cultos nuevos han logrado. Los resultados de Houlberg et al.¹⁶, resaltan la potencial utilidad e importancia de un marco cognitivo-conductual para entender la relación entre salud y religión (medida por la oración meditativa y religiosidad intrínseca). Por otro lado, los estudiantes de medicina han sido de baja consideración en la educación médica como lo indica el vacío en la literatura sobre este tema¹⁷.

Los datos acerca del género y edad son similares a otras investigaciones realizadas en muestras análogas^{18,19}, aun cuando otros autores reportan un rango de edad superior^{20,21} y Fondevila y Del Olmo²² difieren en que las mujeres otorgan a la orientación religiosa de la formación una cifra ligeramente inferior (1,61%) con respecto a los hombres (1,68%). Igualmente, los roles sociales tradicionales de género, determinan las diferencias entre hombres quienes eligen carreras técnicas, y mujeres quienes prefieren carreras sociales y de humanidades en la elección de la profesión (el deseo de servicio a la sociedad y la vivencia de experiencias médicas)²³.

En cuanto a los motivos para estudiar la carrera coinciden, aunque con diferente porcentaje, con la investigación de Cardozo et al.¹⁹ quienes concluyeron que la razón principal para la elección de la carrera en esa muestra fue el interés por la Ciencia (94,3%) y la Salud Pública (93,3%), y que en la orientación de sus estudios, 56,2% lo motivó la vocación de servicio, mientras que una investigación realizada posteriormente por los mismos autores, señalan que la razón principal para la elección de la carrera fue la autorrealización²⁴.

Igualmente, estudios efectuados sobre la motivación para estudiar medicina, como el presentado por Wierenga et al.²⁵, muestran que los estudiantes de medicina son influenciados, cada vez más, por intereses científicos y tecnológicos, lo que coincide con este estudio, en lugar de por aquellos altruistas o sociales que solían ser prioritarios según Soria et al.²⁶. No obstante, la vocación de servicio aparece en segundo lugar en nuestra investigación.

En relación a la orientación para estudiar la carrera, 68,2% estuvo totalmente de acuerdo que por un mayor nivel cultural y realización personal, seguido de mayores posibilidades de conseguir empleo con 48%, mientras que los más bajos porcentajes se registraron en la respuesta de que se encontraban sin trabajo (6,2%) y por tradición familiar (8,9%), con diferencias estadísticamente significativas, no reportada por Cardozo et al¹⁹ en su estudio en el año 2009.

En este mismo orden de ideas, difiere del trabajo de Cano²⁷ quien identificó que los estudiantes tienen altas motivaciones externas como prestigio social y posición económica. Eligen como opciones de estudio carreras tradicionales como Medicina, Derecho y Administración, mediante las cuales esperan satisfacer sus deseos de éxito profesional y personal, lo que indica que eligen carrera siguiendo únicamente motivaciones extrínsecas.

En la publicación de Perales et al.²⁸, 8% de los participantes señalaron el interés económico (estatus económico) como factor relacionado, y 9% la obtención de prestigio (estatus social), cifras similares a las encontradas en este estudio (10,9% y 8,8% respectivamente), a pesar de vincularse a la carrera médica con el imaginario colectivo de riqueza y prestigio social. No obstante, cada día el país se encuentra más depauperado, y una gran cantidad de médicos venezolanos (una tercera parte de la población de médicos, según la Federación Médica Venezolana) habían emigrado en busca de mejores oportunidades de empleo²⁹.

En cuanto a la religión, Montesinos et al.³⁰ reporta que 90,1% de su muestra de estudio, afirmó profesar alguna religión, y 25,3% de ellos, le daban importancia capital en sus vidas, estando presente antes que otros aspectos; cifra superior a la observada en nuestra investigación. Al respecto, Acosta et al.³¹, describen que para la religión, es indispensable el conocimiento de sí mismo y la capacidad de razonar más allá de los límites concretos para que sea posible establecer una relación con Dios. Esta capacidad humana de hacer el bien a través de la curación de enfermedades y mitigación del dolor ajeno, coincide con la vocación y el interés por la ciencia, los cuales se encontraron como motivaciones para estudiar medicina en nuestra investigación.

De igual manera, Ríos et al.³² describe en su investigación que el hecho de no ser cristiano católico o evangélico, fue un factor predisponente para la deserción en el estudiante de medicina. En Venezuela, autores encontraron que 76,8% de los estudiantes venezolanos eran católicos, mientras que dicha variable fue reportada en solo 33% de los estudiantes de españoles¹⁹. Ambas son cifras inferiores a las encontradas en este estudio. Mientras que Iglesias et al.³³, observaron que 72% de los encuestados eran católicos.

Aunque Perales y col.²⁰, concluyen que los factores que generan la vocación para estudiar medicina no han cambiado sustancialmente entre las generaciones de profesionales y de estudiantes de medicina que evaluaron, Lawrence y Curli³¹ infieren que los más religiosos estarían más dispuestos a elegir la medicina como carrera, con fines altruistas y de ayuda al

enfermo. En este sentido, Angelucci et al.³⁵ en la dimensión mítico-ritual, encontraron que los jóvenes entre los 21 y 29 años le dan más importancia al bienestar espiritual en comparación con los jóvenes entre 15 y 20 años; mientras que las mujeres reflejaron un mayor puntaje en este aspecto, coincidiendo esto último con nuestra investigación.

Por su parte en cuanto al ateísmo, los individuos con credos religiosos diferentes al ateísmo y agnósticos, muestran interés por la seguridad familiar, autorrealización e independencia^{36,37}, hecho similar a lo encontrado en este estudio, con reporte de 2,72% de ateísmo, inferior a los autores revisados.²⁴

El modelo de modernismo o modernidad implantado en Latinoamérica no ha logrado erradicar lo religioso. Por otro lado, la crisis política y económica por la que están atravesando algunos países de la región, como Venezuela, sería otro factor a considerar; las migraciones, urbanización, nuevas tecnologías de comunicación, entre otras. A pesar de ella, los estudiantes de esta Universidad pública, están motivados a estudiar medicina por vocación e interés por la ciencia, no obstante observamos que a mayor interés por la ciencia, menor es la religiosidad, que sería lo esperado.

En relación a este aspecto Núñez et al.³⁸ generalizan afirmando que, cuando se ha encontrado una elevada internalización de la religiosidad, existen rangos elevados de etnocentrismo. No obstante, la religiosidad de orientación social ha sido asociada efectivamente con varios tipos de psicopatología incluyendo hostilidad, ansiedad y depresión, contrario a las nociones tradicionales sobre la religión. Siendo así, ello provocaría enfermedad mental en vez de contrarrestarla.³⁹ Con lo antes descrito, se observa que no existe consenso en el tema.

Referente al nivel de creencias, 45% de los participantes manifestaron que han mantenido sus creencias religiosas, mientras que de acuerdo a la asistencia a templos, se conoció que 79,02% cumple las normas religiosas a su manera, en lo que Angelucci³⁵ destaca sobre la creencia en Dios y en la creencia en elementos religiosos, las mujeres obtuvieron el puntaje más alto, ya reseñado anteriormente en este estudio.

Cabe destacar que no se encontró asociación entre la motivación para estudiar medicina y la religión, por lo que se asemeja a la investigación Fondevila y Del Olmo²², donde apreciaron que influye muy poco la orientación religiosa de la formación en la decisión de estudiar una carrera con 1,65%, destacando la orientación laica de los centros públicos y la disminución progresiva de las creencias religiosas entre las generaciones jóvenes.

CONCLUSIONES

Se concluye que se encontró más estudiantes mujeres que hombres, motivados por el interés clínico y por la ciencia y donde casi la totalidad se consideraron pertenecer a una religión, en su mayoría católica y que cumplían los dogmas religiosos a su manera. Cuando se asoció el tipo de religión con el cumplimiento de sus normas, se encontró mayor cumplimiento en las religiones diferentes al catolicismo. Mientras que al correlacionar la religión y la motivación (vocación o interés clínico por la ciencia), se encontró que en la muestra de estudio, la correlación fue diferente según la motivación, y dichas correlaciones fueron bajas.

Resumiendo, se puede afirmar que en la muestra, según el tipo de motivación para estudiar medicina, la religión va en el mismo sentido con la vocación de servicio; o en sentido contrario cuando la motivación para estudiar medicina, es el interés clínico y por la ciencia.

La muestra se limitó a los estudiantes que asistieron a la clase en el momento en que fue ejecutada la prueba. Por ello, las muestras de las poblaciones elegidas han podido sesgar los resultados tanto por sus características como por el procedimiento de selección.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piña E, González E, López J, Morales S, Márquez MC, Álvarez JM, et al. Fundamentación académica para la elaboración de un plan de estudios de medicina en México. *Gaceta Médica de México*. 2008;144(3):189-197
2. Guevara R, Galván M, Muñoz A. El desempeño académico de los estudiantes de la Facultad de Medicina en el primer año de la carrera. *Gaceta Médica de México*. 2007;143(1): 27-32.
3. Wilber K. Breve historia de todas las cosas. Barcelona, España: Editorial Kairós. 1996
4. Zuckerman P. Atheism: Contemporary rates and patterns. In M. Martin (Ed.), *Cambridge companion to atheism* (pp. 47–68). Cambridge, England: University of Cambridge Press. 2007. doi:10.1017/CCOL0521842700.004
5. Gervais WM, Henrich J. The Zeus problem: Why representational content biases cannot explain faith in gods. *Journal of Cognition and Culture*. 2010;10: 383–389. [citado 2 abril 2017]. DOI: 10.1163/156853710X531249
6. García J, Martínez ER, Sellés P, Soucase B. Orientación religiosa y sentido de la vida. *Universitas Psychologica*. 2013;12(2):363-374. [acceso 5 abril 2017] DOI:10.11144/Javeriana.UPSY12-2.orvs
7. Arango RP. La relación médico-paciente. Un ideal para el siglo XXI. *Méd.UIS*. 2012;25(1):63-69. [citado 10 mayo 2017] Disponible en: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/2863>
8. Frankl V. El hombre en busca de sentido. Editorial HERDER. Barcelona, España. 2010. ISBN: 9788425423871
9. Roh S, Lee Y, Lee JH, Martin J. Typology of religiosity/spirituality in relation to perceived health, depression, and life satisfaction among older Korean immigrants. *Aging & Mental Health*. (2014); 18(4), 444-453. doi:10.1080/13607863.2013.848837
10. Taylor ChT. A secular age. Después de Dios, la religión y las redes de la ciencia, el arte, las finanzas y la política. Siruela, Barcelona, España, 2011.
11. Santiago JB. EL PROCESO DE SECULARIZACIÓN Apuntes sobre el cambio histórico de la religión a la ciencia. *RIS*. Ene-Abr 2002; N° 31:59-79
12. Durkheim E. Las formas elementales de la vida religiosa, Madrid, Akal. 1982.
13. Piedmont RL, Friedman PH. Spirituality, religiosity, and subjective quality of life. En Land KC, Michalosy AC, Sirgy MJ (Eds.). *Handbook of social indicators and quality of life research*. 2012 (pp. 313-329). New York, NY: Springer. doi:10.1007/978-94-007-2421-1-14
14. Cardozo R, Poveda J. Motivación y Características Socio-Demográficas. Exploración de los motivos para estudiar medicina. Ed Académica Española. Alemania. 2011. ISBN:978-3-8484-5017-6.

15. Bastian JP. La mutación religiosa de América Latina. Para una sociología del cambio social en la modernidad periférica. México D.F: Fondo de Cultura Económica. 1997.
16. Houlberg BJ, Henry CS, Merten MJ, Robinson LC. Adolescents' perceptions of family connectedness, intrinsic religiosity, and depressed mood. *Journal of Child and Family Studies*. 2011;20(1):111-119. [citado 3 de octubre de 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10826-010-9384-5>
17. Wing Chui, Mathew Y. H. W. Gender Differences in Happiness and Life Satisfaction Among Adolescents in Hong Kong: Relationships and Self-Concept Social Indicators Research; February 2016; 125(3):1035-1051
18. Zarco A, Cardoso MA, Torres M, Arellano F. Valores en estudiantes de medicina de nuevo ingreso en un plantel de la UNAM. *Vertientes Rev Esp Cienc Salud*. 2014; 17(2):91-97. [citado 20 junio 2017]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2014/vre142d.pdf>
19. Cardozo R, Guevara H, Ortunio M, Loaiza L. Características Sociodemográficas y Motivación en Estudiantes del Segundo Año de Medicina. Universidad de Carabobo, 2008. *Revista Portalesmedicos.com*. 2009;4(21):469. [citado 20 junio 2017]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/1913/1/Caracteristicas-Sociodemograficas-y-Motivacion-en-Estudiantes-del-Segundo-Ano-de-Medicina.html>
20. Perales A, Sánchez E, Mendoza A, Huamani Ch. Vocación médica en estudiantes de medicina de una universidad peruana. *An Fac med [online]*. 2014;75(1):37-42. [citado 3 de octubre de 2017] Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832014000100007&lng=es&nrm=iso. ISSN 1025-5583.
21. Oniszczenko W, Stanislawiak E, Dąbrowska AD. EAS Temperament Traits, Gender, Age and Religious Fundamentalism in a Polish Sample. *Polish Psychological Bulletin* 2014;45(1): 64-68 [citado 3 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/ppb-2014-0009>
22. Fondevila JF, Del Olmo JL. Factores de elección de carreras de Ciencias de la Comunicación en España: el peso de la ética. *Estudios sobre el mensaje Periodístico*. Universidad Complutense de Madrid. 2013;19:735-744. [especial abril]. [citado 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/ESMP/article/view/42156/40135>. DOI. <http://dx.doi.org/10.5209/rev>
23. Candela C. Motivaciones y expectativas profesionales. Análisis desde la perspectiva de género. [Tesis Doctoral] Universidad de Valencia, España. [citado 9 julio 2019]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/15419>
24. Cardozo RA, Poveda JM, Romano E, Ortunio M, Guevara H. Motivación para estudiar medicina en dos universidades públicas desde una visión integral. *Revista Bioética Latinoamericana*. 2012;10:100-119. [citado 2 julio 2017]. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/36094/articulo5.pdf;jsessionid=A0D34D3A780BBC6F60D65029AFEBBFEB?sequence=1>
25. Wierenga AR, Branday JM, Simeon DT, Pottinger A, Brathwaite B. Motivation for and concerns about entering a medical programme. *The West Indian Medical Journal*. 2003;52(4):304-310. [citado 25 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040068>
26. Soria M, Guerra M, Giménez I, Escanero JF. La decisión de estudiar medicina: características. *Educación médica*. 2006;9(2):91-7. [citado 5 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/edu/v9n2/original4.pdf>
27. Cano MA. Motivación y elección de carrera. *Rev Mex Orient Educ [online]*. 2008; 5(13):6-9 [citado 18 de enero 2018]. Disponible en: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-75272008000100003&lng=pt&nrm=iso. ISSN 1665-7527.
28. Perales A, Mendoza A, Sánchez E. Vocación médica en médicos de prestigiada conducta profesional. *An Fac med. [online]*. 2013;74(4):291-300 [citado 30 de marzo 2016]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400005&lng=es&nrm=iso. ISSN 1025-5583.
29. Eggi Brito V. La emigración de los Médicos Venezolanos, otro drama de salud. *Diario Las Américas*. 6 de Julio, 2018 [citado 19 de marzo 2019] Disponible en: <https://www.diariolasamericas.com/america-latina/la-emigracion-los-medicos-venezolanosotro-drama-la-salud-n4156821>
30. Montesinos R, Alvarado S, Acevedo T, Dávila A, Taype A. Opinión de los estudiantes de medicina sobre la legalización del aborto, en caso de violación y sus factores asociados, Perú, 2015. *Acta Med Peru*, 2016;33(4):267-74.
31. Acosta SE, Guerrero Y, Rojas EP. La motivación y las experiencias religiosas. *Revista Virtual Universidad Católica del Norte*. No. 33, (mayo-agosto de 2011, Colombia), 281-294 [citado 18 Abril 2017] Disponible en: <http://revistavirtual.ucn.edu.co/index.php/RevistaUCN/article/view/19/39>
32. Ríos R, Peña R, Aguilar M: Factores predisponentes de abandono temprano en estudiantes de medicina. *Ciencias Sociales y Humanidades*. 2016;3(2):25-32
33. Iglesias MEL, Becerro VR. Bioethical Positioning of Spanish Health Professionals: A Semi-Quantitative Study. *Acta Bioethica. [Internet]*. 2015 Nov; 21(2): 301-309. [citado 2018 Abr 20] Disponible en: <https://revistas.uchile.cl/index.php/AB/article/view/37571/39232>
34. Lawrence RE, Curlin FA. Autonomy, religion and clinical decisions: finding from a national physician survey. *J Med Ethics*. 2009;35(4):214-218. [citado 3 mayo 2017]. doi: 10.1136/jme.2008.027565
35. Angelucci L, DaSilva JD, Juárez J, Serrano A, Lezama J, Moreno A. Valores y factores sociodemográficos en estudiantes Universitarios: un estudio comparativo. *Acta Colombiana de Psicología*. 2009;12(1):151-162. Universidad Católica de Colombia [citado 7 de Abril 2016] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=79814903013>
36. Exline JJ, Pargament KI, Grubbs JB, Yali AM. The religious and spiritual struggles scale: Development and initial validation. *Psychology of Religion and Spirituality*. 2014; 6(3):208-222. <https://doi.org/10.1037/a0036465>
37. Grubbs JB, Wilt J, Stauner N, Exline JJ, Pargament KI. Self-struggle, and soul: Linking personality, self-concept, and religious/spiritual struggle. *Personality and Individual Differences*. 2016;101:144-152. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.05.365>
38. Núñez M, Moreno MP, Moral F. Modelo causal del prejuicio religioso. *Anales de Psicología*. 2011;27 (3):852-861. [citado el 2 de abril de 2018] Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/167/16720048033.pdf>
39. Power L, McKinney C. The Effects of Religiosity on Psychopathology in Emerging Adults: Intrinsic Versus Extrinsic Religiosity. *Journal of Religion & Health*. 2014; 53(5):1529-1538. [citado el 20 de noviembre 2018] doi: 10.1007/s10943-013-9744-8

Progressive ageing of working population in a southern Spain reference hospital

Envejecimiento progresivo de la población trabajadora en un hospital de referencia del sur de España

Ranchal-Sánchez, Antonio.^{1,2}; Soler-García, María.¹; Ramblado-Minero, Mercedes.³; Mateo-Rodríguez Inmaculada.^{4,5}

¹Universidad de Córdoba. Facultad de Medicina y Enfermería. Córdoba

²IMIBIC. Córdoba

³Consejería Empleo. Junta de Andalucía. Huelva

⁴EASP. Granada

⁵CIBER. Granada

Abstract

The aim of this study was to describe the work population evolution of a southern Spain hospital along a decade (2006-2016), focusing in the predominant staff.

Methodology. A descriptive cross-sectional epidemiological study was undertaken to build up a population pyramid. The cut-off point was January 2017. The scope was the work force of a regional hospital with 5450 members, 1408 of which were nurses. One index was calculated to relate youth with the older population; and another one to look at femininity.

The results revealed an inverted pyramid-shaped, narrow-based and feminized asymmetric, demographic structure, and a progressive ageing after a decade. The femininity index was even higher for the nursing population. The working population over 50 years was greater than that below this age. There was a striking narrowing in the 51-55 age stretch, but only in female nurses.

We conclude that there is an ageing working population and a predominance of women in almost all age groups, especially in nurses. There is an imbalance that makes it necessary to plan health monitoring. In such a way that demographic studies would facilitate collective health monitoring by prioritising actions according to age and sex variables. The low percentages of young nurses, together with the fact the age of the retirement in the studied population is lower than the legal one, are facts which must draw the attention of Spanish managers to put in place realistic and efficient measures that promote the "active ageing" so often spoken of as well as others that facilitate the entry into the labour market of young workers.

Keywords: Labour demographics; population pyramid; retirement; nurses; health surveillance.

Resumen

El objetivo del estudio fue describir la evolución de la población laboral en un hospital de referencia del sur de España durante una década (2006-2016,) centrándose en la categoría laboral predominante: las enfermeras. Para ello se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de tipo trasversal, en forma de pirámide poblacional, cuyo punto de corte fue enero de 2017. El ámbito de estudio fue la población laboral de un hospital regional del sur de España con 5450 profesionales, de las que 1408 eran enfermeras. Se calcularon índices, uno para relacionar la población joven con la madura y otro de feminidad, comparándose con un informe previo de 2006. Los resultados mostraron una estructura demográfica en forma de pirámide invertida, de base estrecha, y asimétrica. Con una población laboral envejecida y feminizada en casi todos los tramos de edad, siendo el índice de feminidad aún mayor para la población de enfermeras. La población laboral mayor de 50 años, superaba a la menor de dicha edad. Existía un estrechamiento llamativo en el tramo de 51 a 55 años, solo en las mujeres enfermeras, que interrumpía el incremento progresivo de la población laboral que le antecedía.

Concluimos que la población laboral estudiada ha envejecido progresivamente, con un predominio femenino mayoritario, especialmente en las enfermeras, apreciándose desajustes que obligan a analizar las causas y a planificar actuaciones. Los estudios demográficos pueden facilitar la vigilancia de la salud colectiva priorizando actuaciones según las variables edad y sexo. El escaso porcentaje de la fuerza laboral joven y el hecho de que la edad de la jubilación real del personal estudiado sea inferior a la legal debería llamar la atención de los gestores para aplicar medidas eficientes que promuevan el "envejecimiento activo", así como otras medidas que faciliten la entrada de los jóvenes en el mercado de trabajo.

Palabras clave: Demografía laboral; pirámide de población; enfermeras, jubilación; vigilancia de la salud.

INTRODUCTION

Demographic studies are usually prepared based on data from official regional (1), national (2), or transnational (3) statistics institutes, while the number of studies that show working population pyramid data are relatively few. The general data show that Europe is ageing (4). In Spain there are official statistics obtained from the municipal residents registers and the national census. The last census (2), carried out in 2011, showed that 25% of the population were aged over 50. The forecasts estimated an average age of between 45 and 59 for the working population during that decade (5).

Analysing the labour demographics of a place of work where large numbers of people are employed may be useful for gaining a picture of the contemporary labour structure and to observe its evolution, serving as a guide for hospitals of a similar size in developed countries. In the case of regional referral hospitals, the scope of influence encompasses the citizens of the province and the surrounding geographic area, catering for populations of over one million.

On the other hand, the legislation in place in Spain establishes that monitoring collective health must form part of the daily activities of prevention services (6). In addition to classic epidemiological studies (7), we can consider others such as demographic studies. It is interesting to ascertain how the labour force is distributed by age and sex, with special attention on the qualitatively predominant labour category, such as nursing.

There are hardly any demographic studies carried out in the labour environment in the scientific literature. The main objective of the study is to draw up a labour population pyramid of a referral hospital in the south of Spain in order to describe, analyse, share the predominance of nursing and observe its evolution over the last decade based on the hospital's annual report.

METHODOLOGY

Design

For the demographic analysis of the labour population, a cross-cutting transversal epidemiological study was carried out.

Area of study

The area of study is the working population of a regional hospital in the south of Spain (European Union), and the period of study was January 2017.

Population and sample

The population study looked at all the employees of the referral hospital analysed, dependent on the Health Service of Andalusia, which at the time of the study consisted of a total of 5,450 employees, making it the largest employer in the province in which it is located. Of total hospital staff, the majority (52.3%) belong to the nursing division, 27.4% are non-healthcare staff and 20.3% belong to the medical division.

Criteria for inclusion and exclusion

The criterion for inclusion was a direct contractual relationship with the hospital, including personnel with temporary contracts at the time of the study. For the nursing population, both degree and diploma graduates were considered along with middle and senior managers. Neither matrons nor nursing assistants were included in the nursing population as they belong to another professional category. The criterion for exclusion was the absence of a contract with the hospital due to being employed by an external company, such as cleaning staff.

Sources for collection of data

The population structure was compiled based on an anonymous database built from the transfer of data registered on *winmedtra*, the software used for workplace health exams, which included the entire working population of the hospital. The data for the analysis of the evolution of the working population were obtained from the 2006 annual report, prepared in the same regional hospital (8).

Data analysis

The total population and the nursing population were quantified using absolute and relative data and the age and sex variables using the Excel program of the Microsoft Office package, officially licensed through the University of Córdoba. Based on this data, tables were composed; one with the total population and another with the nursing population, dividing the staff by five-year age brackets from 25 to 65 along with the two extremes: <25: 25-30; 31-35; 36-40; 41-45; 46-50; 51-55; 56-60; 61-65 and >65. The graphics of the working population pyramid were comprised using the data from the tables. For the <25 and >65 age brackets, the Excel function COUNTIF was used for the "age" column using the <25 and >65 data so that only the data for those aged 24 or younger of 66 or over were included. In the rest of the age brackets, the Excel function COUNTIFS was used selecting the above data, and so on for each of the corresponding age brackets. To compile the nursing population table, the same Excel function was used but only for "A.T.S/D.U.E." graduates. For the classification of staff by age and sex, in percentages, the function COUNTIFS was used for the "age" and "sex" columns in all sections.

For the purpose of relating the young and mature population an index was comprised where the numerator was made up of the number of employees under 30+100 and the total denominator of the 30 to 50 bracket. The femininity index and the average age of the population analysed was also calculated.

Ethical considerations

The study was developed within the framework of a research project titled "Interventions to promote active and healthy ageing in the workplace based on the model for action on working capacity" which meets with the express approval of the corresponding ethical committee. The database was anonymized to meet the relevant legislation (9), as part of a final year degree dissertation with shared authorship between the first two signatories of this article.

RESULTS

The average age of the hospital population when analysed in 2017 was 50.12, and that of the nursing staff was 49.78. The 2006 report showed an average age of 45 for all staff.

The index proposed to compare the young population with the adult population was 15.48% for the total population ($313 \times 100 / 2022$), having been 9.86% in 2005 ($313 \times 100 / 3174$).

Table 1 (next page) shows the distribution of the total working population of the hospital by age bracket, with absolute and relative data, differentiated by sex. Access for people aged over 50.

The femininity index obtained for the total working population was 73.47% ($4004 \times 100 / 5450$), having stood at 70.37% in the 2006 report ($3549 \times 100 / 5043$).

In order to immediately visualize the structure of the total population of the hospital, we compile the corresponding pyramid (figure 1, next page). We observe an asymmetric inverted pyramid with a narrow base, heavily female dominant in all age

AGE (years)	Number of men:	% of men	Number of women	% of women	Total by section	% by section
<25	4	0.07%	15	0.28%	19	0.35%
25-30	117	2.15%	177	3.25%	294	5.39%
31-35	53	0.97%	204	3.74%	257	4.72%
36-40	109	2.00%	278	5.10%	387	7.10%
41-45	115	2.11%	399	7.32%	514	9.43%
46-50	196	3.60%	668	12.26%	864	15.85%
51-55	307	5.63%	905	16.61%	1212	22.24%
56-60	356	6.53%	877	16.09%	1233	22.62%
61-65	173	3.17%	477	8.75%	650	11.93%
<65	16	0.29%	4	0.07%	20	0.37%
Total	1446	26.53%	4004	73.47%	5450	100.00%

Table 1. Quantitative distribution of hospital staff by age bracket and sex.

AGE (years)	Number of men:	% of men	Number of women	% of women	Total by age bracket	% by age bracket
<25	0	0.00%	2	0.14%	2	0.14%
25-30	9	0.64%	9	0.64%	18	1.28%
31-35	9	0.64%	64	4.55%	73	5.18%
36-40	17	1.21%	134	9.52%	151	10.72%
41-45	28	1.99%	175	12.43%	203	14.42%
46-50	47	3.34%	219	15.55%	266	18.89%
51-55	48	3.41%	198	14.06%	246	17.47%
56-60	47	3.34%	238	16.90%	285	20.24%
61-65	26	1.85%	138	9.80%	164	11.65%
<65	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
Total	231	16.41%	1177	83.59%	1408	100.00%

Table 2. Quantitative distribution of hospital nurses staff (nurses) by age and sex.

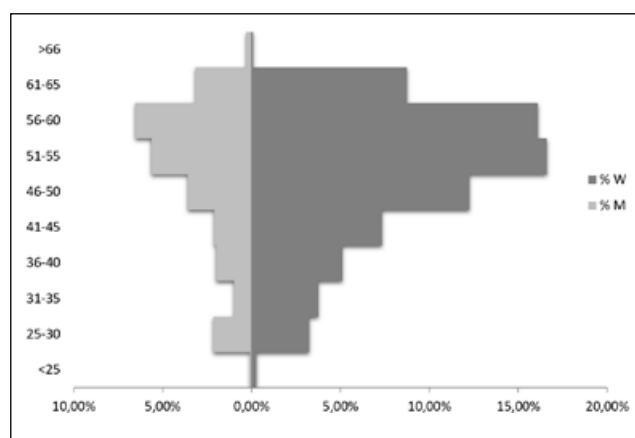


Figure 1. Population pyramid according to age and sex from a southern Spain regional hospital.

brackets, except for staff aged over 65 as there are no workers in this final extreme age bracket. The working populations of each bracket increases progressively only to fall from 60 on, except for men in the 25 to 30 bracket, which is higher than the 31 to 35 age bracket. The contracting of the extremes and the predominance of the age brackets between 51 and 60 are particularly noteworthy.

A total of 1,408 professionals from the 2017 study were nurses (1342 in the 2006 report). The femininity index for the working nursing population was 83.59% in 2017. This was higher than the 73.47% for the total hospital population. The index proposed to compare the young population with the adult population was 2.87% for nurses ($20 \times 100 / 696$).

Table 2 offers the qualitative, absolute and percentage data by age bracket and sex for the hospital nurses in 2017.

Figure 2 shows the working nursing population pyramid for the hospital studied. The progressive increase up to the 46 to 50 age bracket stands out, with a drop off that is seen again in the final 61-65 bracket and the absence of nurses aged over 65. It is striking that the narrowing of the 51-55 age bracket is solely at the expense of women. Female nurses dominate in the 56 to 60 bracket, while men dominate the 51 to 55 bracket and figures for both sexes lower in the final age bracket (61 to 65) lower than in the immediately preceding bracket (56 to 60). The negligible 0.14% of nurses aged under 25 is also striking.

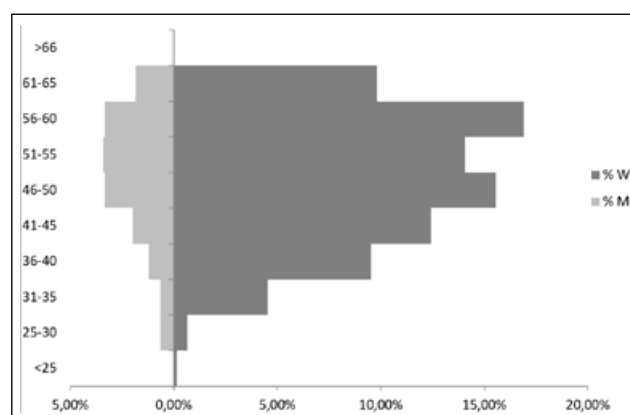


Figure 2. Nurses population pyramid according to age and sex from a southern Spain regional hospital.

Observing the evolution of the working population of the hospital over the last decade is also part of the main objective. To do so we have compared the data obtained in 2017 with those published in the 2006 annual report of the same hospital. According to the 2006 report, female nursing staff was also predominant at 27.72% followed by nursing assistant staff (20.54%), hospitality, laundry, services and

social assistance (15.88%), physicians (12.37%), administrative staff (9.02%), junior physicians (6.17%), technical specialists (4.62%), maintenance professionals (2.99%), coordinators (0.26%) and managers (0.42%). Table 3 compares the total population of the hospital staff reflected in the 2006 annual reports with the data obtained in 2007, grouped by age bracket and sex. The 41 to 50 age bracket is the most predominant in the 2006 report while in 2017 it is the 51 to 60 bracket. We observe in both sexes a progression in terms of the predominant age brackets towards older age brackets; after a decade the working population over 50 (57.16%) has already overtaking those under 50 despite the numbers in the age bracket from 50 to retirement age being lower. In the 2006 report, of the 5,043 persons making up the working population, less than a third (30.85%) were over 50. In the 2006 report, 4 nurses retired past 65. Not one did so according to the data registered in 2017.

With respect to sex, the percentage of women has increased in the total population of the hospital over the last decade, going from 70.37% in the 2006 report to 73.47% in 2017.

AGE (years)	Number of men: 2017	Number of men: 2006	Number of women 2017	Number of women 2006	Total by section 2017	Total by section 2006 report
< 30	121	124	192	189	313	313
31-40	162	262	482	702	644	964
41-50	311	635	1067	1575	1378	2210
51-60	663	414	1782	958	2445	1372
61-65	173	57	477	119	650	176
<65	16	2	4	6	20	8
Total	1446	1494	4004	3549	5450	5043

Table 3. Comparison by age brackets of the total hospital population in 2017 with the publication of the 2006 report.

DISCUSSION

The working population pyramid obtained is a reflection of the contemporary demographic situation in the general Spanish population (2), reaffirming the forecasts for 2025 in Andalusia (10). The ageing of the hospital's staff is an example of what is happening on the international level (11). Facts such as the decrease in birth and mortality rates in the working population may have influenced this ageing, along with other factors, among them the adjustment measures taking during the recent recession. The Spanish Administration, where healthcare and education account for the majority of the 3.3 million public employees, saw the number of public servants over 60 surpass the number of those aged under 30 in 2016 (12). Thus, 17% of the working population of Spain are employed in the public sector, compared to 21% in the OECD, with more than half the public service belonging to the country's autonomous communities (12).

The working population pyramid obtained reveals the low percentage of young people. The increase shown in the results for the 25 to 30 age bracket in the total population

of the hospital is basically due to the contracting of junior specialist physician staff who predominantly come under this age bracket (13). In contrast with the low percentage of nurses among the younger population, a notable situation, as a "snapshot" of what might be occurring in the hospitals of the Spanish National Health System. The reality is that the main access route of new nursing graduates to join the National Health System is the specialist internal resident exam. It is a significant challenge considering the low number of places offered and the high number of nursing graduates who present for the annual national examination. Moreover, the duration of the residency for nursing specialists (just two years) and the lack of correlation between the working and category and the actual specialisation in the majority of cases makes workplace insertion very difficult for young specialist nurses in National Health System hospitals (14). Many of them are forced to emigrate to other countries which then benefit from their experience and the cost of their training, reinforcing the ageing of the population at home further. It is even more ironic as an ageing population requires more and better nursing care.

Other factors may have influenced the drop of in the 31 to 35 age bracket. Among them the temporary nature of the current access contracts and systems to Spanish public service which generally penalise young people with lower seniority. It would seem desirable that with an ageing working population, measures would be introduced to allow for greater flexibility of access. In particular in relation to those centres with lower National Health System demand (local hospitals, rural health centres, etc.).

On the other hand, the narrowing of the 61 to 65 age bracket indicates that a percentage of hospital staff do not retire at the legal age of 65 in Spain. No nurse did so over 65. One must ask the reasons why staff in general and nurses in particular retire early. The literature suggests that capacity to work is affected as staff grows older (15) with older people needing longer periods to recover from health problems than young people (15). The majority of nurses claim to be most affected by musculoskeletal conditions (11,17,18) pathologies which begin to emerge in their 40s and 50s (11).

In terms of sex, the pyramid is asymmetrical with clear female predominance in the hospital population, which is even more pronounced in nursing. Almost three quarters of the staff are women, as are almost 84% of all nurses. Furthermore, female predominance in the working population of the hospital has increased compared to the data in the 2006 report.

As the saying goes, one can't see the wood for the trees. The data obtained in the nursing population pyramid might also reveal a practical application for the early detection of possible damage on a collective level in terms of sex. Specifically, the drop off of female nurses in the 51 to 55 age bracket is notable. Given that this does not occur with male nurses nor for the total hospital population in the same age bracket, it interrupts the progressive growth of the working population in the age brackets immediately below (figure 2). Its detection obliges us to plan the monitoring of individual health, including the application of a capacity to work survey (19), and adequate monitoring of nurses in this age bracket. It would also force us to engage in the necessary coordination with the Human Resources department to analyse the situation and pinpoint the causes in order to propose preventive and corrective measures. Several circumstances might be involved in the narrowing of age brackets detected. On the one hand, it may be due to internal mobility in the health systems, such as the transfer of specialised services (hospitals) to primary care (health centres) periodic mobility tenders. It would be useful, therefore, to compare the primary care nursing population pyramid for the same city. On the other hand, it may be influenced by temporary incapacity processes due to certain pathologies that would cause departure from the company. It would be necessary to also analyse the working conditions

and other factors, including the dual presence of female nurses (20), caring for other people in the family environment or other aspects such as shifts. Unlike physicians, who enjoy the privilege of choosing to opt out of night shifts from the age of 55, this is more complicated for nursing staff. Some studies show that the impact of sustained night shifts on nurses' health (21). In the literature (17,18,22) we can find the reasons that lead to the early retirement of nurses. Among them are rotating shifts and night shifts which alter their circadian rhythms, restricting their time for personal life. There is also mention of physical problems, a lack of time to attend to family tasks, the use of new technologies, feeling under-appreciated (both economically and socially) in spite of the experience they possess or feeling discriminated against based on ageist stereotypes. Indeed, various authors (23-27) suggest measures to prevent early retirement. Among them are better recognition for experience after years of work, avoiding stereotypes and prejudice; ergonomic improvements to facilitate the work of nurses (for example, larger screens for better visualization); sharing work, redesigning working methods to reduce workload; shorter shifts; flexible organisation; training courses for older nurses (both in new technologies and any other area, with the same conditions as for younger nurses), or progressive dedication to training to transfer their knowledge and experience to new generations. With respect to night shifts, it would be reasonable to allow nurses aged over 55 to opt out from this age, as is the case for physicians, and that these shifts are progressively assumed by younger nurses. This would reduce the excessive load on ageing staff, mitigating the social, health and economic consequences in terms of damage to the maintenance of the welfare state.

One limitation of the study may be the number of staff with temporary contracts at the time of the study (January) compared to other times of year such as the summer months. On the other hand, we believe that the strength of the utility that studies such as this may have as an instrument for the monitoring of collective health, and the implications for shaping health policies and management by taking into account how the working population is progressing in the health system with a view to implementing the necessary measures.

CONCLUSIONS

In conclusion, the study carried out in a referral hospital shows a working population that has aged and has been further feminised over the last decade, especially in nursing. The shift towards older age brackets a decade on is striking, with the working population over 50 constituting more than 50% of the personnel, with the average age of the working population at the centre having also increased. Within the nursing population, the narrowing of the 51 to 55 age bracket is also striking, the lack of young staff and an ever increasing fall off in the age bracket of retirement age. These are facts which must draw the attention of managers to put in place realistic and efficient measures that promote the "active ageing" so often spoken of as well as others that facilitate the entry into the labour market of young nurses, especially in a country, Spain, with such a high rate of youth unemployment.

BIBLIOGRAPHY

1. Institute of Sciences and Polymer Technology Anuario estadístico de Andalucía. [consulted on 31/10/2018]. Available at: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/anuario/index.htm>
2. Instituto Nacional de Estadística. [consulted on 31/10/2018]. Available at: https://www.ine.es/censos2011_datos/cen11_datos_inicio.htm
3. Eurostat. Your key to European Statistics. [consulted on 31/10/2018]. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat>
4. Rechel B, Grundy E, Robine JM, et al. Ageing in the European Union. *The Lancet*. 2013;381:1312-22.
5. Abades Porcel M, Rayón Valpuesta E. El envejecimiento en España: ¿un reto o un problema social?. *Gerokomos*. 2012;23:151-5.
6. Real Decreto por el que se establecen los criterios básicos sobre la organización de recursos para desarrollar la actividad sanitaria de los servicios de prevención. RD Nº 843/2011 (4 June 2011).
7. Urbaneja Arrue F, Lijó Bilbao A, Cabrerizo Benito JI, et al. Vigilancia epidemiológica en el trabajo. Guía para la implantación de la vigilancia de la salud por parte de los servicios de prevención. Barakaldo: OSALAN; 2015. 131 p.
8. Aranda Lara JM. Informe anual 2006. Tomo I. Actividad General. Hospital Universitario Reina Sofía; 2006.
9. Acuerdo de la comisión de recursos humanos del Sistema Nacional de Salud, por el que se aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud. OL Nº SSI/81/2017 (19 January 2017).
10. Pirámide de población de Andalucía: Anuario Estadístico de Andalucía; [consulted on 31/10/2018]. Available at: <http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/iea/consultasActividad.jsp?CodOper=64&sub=992>
11. Graham EM, Duffield C. An ageing nursing workforce. *Australian Health Review*. 2010;34:44-8.
12. Losada Marrodan C, Alvareda Sanz A, Longo Martínez F, et al. El empleo público en España: desafíos para un estado democrático más eficaz. Madrid Instituto de Estudios Económicos; 2017. 215 p.
13. Ranchal Sánchez A, Pérula De Torres LA, Santos Luna F, et al. Prevalence of tobacco consumption among Young physicians at a regional university hospital in southern Spain: a cross-sectional study. *BMJ [electronic version]*. 2018 [consulted on 01/11/2018]. Available at: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/2/e018728>
14. Ranchal A, Jolley MJ, Keogh J, Lepiesova M, Rasku T, Zeller S. The challenge of the standardization of nursing specializations in Europe. *Int Nursing Rev*. 2015. doi: [org/10.1111/inr.12204](https://doi.org/10.1111/inr.12204).
15. Monteiro MS, Alexandre NM, Milani D, et al. Work capacity evaluation among nursing aides. *Rev Esc Enferm*. 2011;45:1177-82.
16. Keller SM, Burns CM. The aging nurse. *AAOHN*. 2010;58:437-44.
17. Fragar LJ, Depczynski JC. Beyond 50. Challenges at work for older nurses and allied health workers in rural Australia: a thematic analysis of focus group discussions. *BMC Health Serv Res*. 2011;21:11:42.
18. Uthaman T, Chua TL, Ang SY. Older nurses: A literature review on challenges, factors in early retirement and workforce retention. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2015;25:50-5.
19. Ilmarinen J. The work ability index (WAI). *Occup med*. 2007;57(2):160.
20. Zito M, Colombo L, Mura G. Job demands and work-family conflict in a health care staff. The role of work shifts. *G Ital Med Lav Ergon*. 2013;35(3):168-175.

21. Yuan X, Zhu C, Wang M, et al. Night Shift Work Increases the Risks of Multiple Primary Cancers in Women: A Systematic Review and Meta-analysis of 61 Articles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(1):25-40.
22. Walker L, Clendon J. Early nurse attrition in New Zealand associated policy implications. *Int Nurs Rev.* 2018;65(1):33-40.
23. Cohen JD. The aging nursing workforce: How to retain experienced nurses. *J Healthc Manag.* 2006;51(4):233-45.
24. Stichler JF. Healthy work environments for the ageing nursing workforce. *J Nurs Manag.* 2013;21(7):956-63.
25. Graham E, Donoghue J, Duffield Ch. Why Do Older RNs Keep Working?. *JONA.* 2014;44(11):591-7.
26. Cyr JP. Retaining older hospital nurses and delaying their retirement. *J Nurs Adm.* 2005;35(12):563-7.
27. Mion LC, Hazel C, Cap M, et al. Retaining and recruiting mature experienced nurses: a multicomponent organizational strategy. *J Nurs Adm.* 2006;36(3):148-54.

¿Existe estabilidad LDL entre dos dosis en pacientes que usan iPCSK9?

Is there LDL stability between two doses in patients using iPCSK9?

López-Zúñiga, Miguel Ángel¹; Martín-Toro, Miriam Auxiliadora²; de-Damas-Medina, María³

¹ Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Jaén

² Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Jaén

³ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

Introducción y objetivos: Los iPCSK9 han demostrado reducir en más de un 50% los niveles plasmáticos de cLDL. Sin embargo la estabilidad de los niveles LDL en el periodo interdosis nos plantea dudas. Analizamos si la reducción del cLDL es estable durante este periodo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo. Se incluyeron los pacientes tratados con iPCSK9 en un hospital de tercer nivel. Se agruparon a los pacientes según la fecha del control analítico respecto a la última dosis recibida, en los días 0-3, 4-6, 7-9, 10-12 y 13-15 tras la misma.

Resultados: Se incluyeron 71 pacientes con una reducción de cLDL del 55,02% ($p < 0,001$). En aquellos que se realizaron control analítico en los 3 primeros días se redujo 56,83% ($p = 0,003$), alcanzando el 75,48% entre los días 4-6 ($p < 0,001$), descendiendo a un 52,14% entre 7-9 días ($p < 0,001$), alcanzando un 32,94% ($p = 0,021$) a partir del día 13.

Conclusiones: En nuestra cohorte hemos observado que la efectividad de los iPCSK9 no es estable durante el periodo interdosis, pero se requerirían estudios prospectivos con mayores extracciones sanguíneas para poder afirmar esta condición y su impacto clínico real.

Abstract

Introduction and objectives: iPCSK9 have been shown to reduce plasma LDL-C levels more than 50%. However, the stability of LDL levels in the interdose period raises questions. We analyze if the reduction of LDL-C is stable during this period.

Material and methods: Retrospective descriptive study. All patients, of a tertiary hospital, treated with iPCSK9 were included. Patients were grouped according to the date of the analytical control respect the last dose received, on days 0-3, 4-6, 7-9, 10-12 and 13-15 after the injection.

Results: We included 71 patients with a LDL-C reduction of 55.02% ($p < 0.001$). In those who performed analytical control in the first 3 days reduced 56.83% ($p = 0.003$), reaching 75.48% between days 4-6 ($p < 0.001$), decreasing to 52.14% between 7-9 days ($p < 0.001$), reaching 32.94% ($p = 0.021$) from day 13.

Conclusions: In our cohort we have observed that the effectiveness of iPCSK9 is not stable during the interdose period, but prospective studies with mayor number of blood extractions would be required to be able to affirm this condition and its real clinical impact.

Palabras clave:

Hypercolesterolemia; Prevención primaria; Prevención secundaria; iPCSK9; Factores de riesgo cardiovascular; Variabilidad interdosis.

Keywords:

Hypercholesterolemia; Primary prevention; Secondary prevention; iPCSK9; Cardiovascular risk factors; Inter-dose variability.

INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre factores de riesgo cardiovascular y su importancia en la práctica clínica son indiscutibles. Hasta no hace mucho tiempo, muchos de nuestros pacientes padecían hipercolesterolemia no controlable a pesar de una rigurosa dieta, ejercicio y uso de estatinas a dosis plenas (+/- ezetimibe) (1). Más aún en aquellos pacientes que padecían hipercolesterolemias familiares o que habían tenido un evento coronario; en los que los requerimientos de descenso de colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en particular, son mucho más estrictos.

En 2016, salieron al mercado los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina 9 (iPCSK9). Estos han demostrado, en sus ensayos pivotaes (1-3) y en estudios de vida real (4-7), reducir entre un 50% a 70%, los niveles plasmáticos de cLDL; tanto en monoterapia, como en combinación con estatinas e hipolipemiantes no estatinicos, principalmente ezetimibe (8-9).

De esta manera se abriría una nueva puerta para poder alcanzar objetivos de control lipídico tanto en prevención primaria como secundaria en un gran porcentaje de pacientes.

Paralelamente, parecían reducir los niveles de otros lípidos aterogénicos [apolipoproteína B, colesterol total, triglicéridos y la lipoproteína(a)] (5, 6, 9). Sin embargo la estabilidad de los niveles LDL en el periodo interdosis (dosis bimensuales) no ha sido estudiada previamente y plantea dudas en la práctica clínica.

El objetivo principal de este trabajo es describir si la reducción del cLDL es estable durante todo el periodo interdosis de la administración de los iPCSK9 o difiere según el momento de extracción de la analítica control. Como objetivos secundarios se pretende analizar las características de pacientes a los que se prescriben estos fármacos, su indicación principal y si previamente habían estado con tratamiento óptimo. Así mismo evaluar la modificación de los perfiles lipídicos (cLDL, TG y cHDL) y describir los posibles efectos secundarios de dichos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo, llevado a cabo en un Hospital de tercer nivel, desde Marzo del 2016 hasta junio de 2018.

Procedimiento de muestreo y tamaño de muestra:

Se incluyeron a todos los pacientes que iniciaron tratamiento con iPCSK9 en nuestro hospital, alcanzado finalmente un tamaño total de 90 pacientes.

Criterios de inclusión:

Pacientes que iniciaran tratamiento con iPCSK9.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no fueran a ser revisados en nuestro centro hospitalario.

METODOLOGÍA

Se recogieron para cada uno de los pacientes que iniciaban tratamiento con iPCSK9 las diferentes variables estudiadas antes de iniciar tratamiento y una vez establecido el mismo.

Se agruparon los pacientes según la fecha del control analítico (previsto por su médico responsable), respecto a la última dosis recibida, en los días 0-3, 4-6, 7-9, 10-12 y 13-15 tras la misma. Estos controles se realizaron en un tiempo variable (3 meses - 1 año) desde el inicio del fármaco a criterio del médico responsable.

Una vez finalizado el estudio, se procedió al análisis estadístico comparativo entre los valores pre y pos tratamiento.

VARIABLES

Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, fumador o exfumador), diagnóstico clínico, así como el motivo clínico que justificó el tratamiento con estos fármacos, el servicio prescriptor, el objetivo cLDL (establecido previo al tratamiento, basado en comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares), el tipo de iPCSK9 usado y su dosis. Se recogió también la existencia de un tratamiento previo óptimo, entendiéndolo como dosis máxima de estatinas de alta intensidad más ezetimibe). Dentro de los datos analíticos se analizó: colesterol total (CT), cLDL, cHDL, triglicéridos, transaminasas y creatin kinasa (CK). Así mismo se recogieron los efectos secundarios presentados, la fecha de la analítica de control y la fecha de administración del fármaco.

Se recogieron la fecha de administración del fármaco, la fecha de la analítica de control y los efectos secundarios presentados.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 90 pacientes en los que se había prescrito iPCSK9, de los cuales 15 pacientes no se habían realizado el control analítico en el momento de este estudio; y 4 fueron excluidos del análisis final por desconocerse el momento de la última administración del fármaco.

Se analizaron finalmente 71 pacientes con una edad media 59 años, con las características observadas en la tabla I. Los iPCSK9 fueron prescritos en su mayoría (74,6%) por el servicio de cardiología, seguidos de un 12,7% por medicina interna, un 8,5% por nefrología y 3,2% por endocrinología. La principal indicación fue la cardiopatía isquémica (67,6%) en prevención secundaria (71,8%); por no alcanzar objetivo de cLDL (67,1%), a pesar de tratamiento hipolipemiante óptimo con estatina de alta intensidad y ezetimibe (67,6%). Mientras que el 32,9% fue prescrito como consecuencia de la intolerancia a las estatinas (31,8% con aumento documentado de transaminasas (cinco veces por encima de los niveles normales), 40,5% con mialgias, un 27,3% presentando incremento de CK).

Datos de la muestra	
Tamaño muestral	71
Edad media (años)	59 ± 7.8
Sexo (Varones)	64,8 %
Hipertensión	49,3%
Diabetes Mellitus	31%
Fumadores	18,3%
Ex-fumadores	45,1%
Motivo de prescripción	
Evento cardiaco Agudo	28,2%
Evento cardiaco Crónico	39,4%
Alto Riesgo Cardiovascular	12,7%
Hipercolesterolemia familiar	14,1%
Evento cardiaco + Hipercolesterolemia familiar	5,6%
Tipo de prevención	
Prevención primaria	28,2%
Prevención secundaria	71,8%
Motivo de indicación	
Objetivo no alcanzado	67,1%
• Prevención secundaria	76,6%
• Prevención primaria	23,4%
Intolerancia a estatinas	32,9%
En tto con:	
67,6% (48) con Evolocumab:	
• 66,2% (47) con dosis de 140 mg/15 días.	
• 1,4% (1) con dosis de 140 mg/30 días.	
32,4% (23) estaban con Alirocumab	
• 21,1% (15) con dosis de 75mg/15 días	
• 9,9% (7) con dosis de 150mg/15 días	
• 1,4% (1) con dosis de 150mg/mes	
Objetivo de cLDL	
En objetivo	62,7%
• LDL <70 mg/dl	78,6%
• LDL <100 mg/dl	21,4%
Fuera de objetivo tras 3m de tto	37,3%

Tabla I. Características clínicas de los pacientes estudiados

El 14,1% presentaban hipercolesterolemia familiar.

El 67,6% (48) fueron tratados con Evolocumab 140mg (66,2% con dosis bisemanal y el 1,4% con dosis mensual); 21,1% (15) con Alirocumab 75 mg/14 días y 10,3%(8) con Alirocumab 150 mg bisemanal, salvo un paciente mensual.

Analizando los datos de manera estática, el CT se redujo en un 37,01% de manera estadísticamente significativa ($p<0,001$), pasando de una media de $237,42 \pm 64,70$ mg/dl a $149,56 \pm 58,83$ mg/dl. El cLDL basal medio fue de $144,76 \pm 66,65$ mg/dl y tras la administración del iPCSK9 $65,12 \pm 44,51$ mg/dl ($p<0,001$) (reducción del cLDL del 55,02%). En relación a los TG se produjo una disminución media del 23,68% ($p=0,03$), lo que supuso una disminución de 206,75 mg/dl a 157,8mg/dl y un cHDL basal (50,7 mg/dL) que no sufrió modificación (52,34 mg/dL) ($p=0,32$). No se hallaron diferencias en los niveles de transaminasas o CK.

El 62,7% estaban en objetivo de cLDL, según indicación ($78,6\% < 70$ mg/dl y $21,4\% < 100$ mg/dl), frente al 37,3% que no se encontraban en objetivo en el momento del control analítico. En cuanto a los efectos secundarios detectados, 4 pacientes refirieron, en relación al tratamiento: mialgias, sangrado gingival, diarrea y cefalea, respectivamente.

Los pacientes se agruparon según la fecha del control analítico tras la administración del fármaco (tabla II), encontrando una frecuencia similar (21,1%-23,9%) en todos los pacientes, a excepción de la franja de 10-12 días, con un menor porcentaje (8,5%).

Periodo	Frecuencia	Porcentaje
0-3	17	23,9 %
4-6	15	21,1 %
7-9	17	23,9 %
10-12	6	8,5 %
13-...	16	22,5 %
Total	71	100 %

Tabla II. Agrupación de los pacientes según la fecha del control analítico

El 56,3% de los que realizaron control analítico en los 3 primeros días se encontraban en objetivo de cLDL, 92,9% en los días 4-6 días. A partir de la tercera franja, observamos un manifiesto descenso donde sólo el 64,7% entre 7-9 días se encontraba en objetivo LDL; el 50% entre 10-12 días y menos de la mitad de los pacientes (37,5%) de los que se realizaron la extracción a partir del día 13 post administración del fármaco. (Figura 1)

Si analizamos el porcentaje de reducción de los niveles de cLDL; estos se redujeron en un 56,48% respecto al basal en los 3 primeros días ($p=0,004$), llegando hasta un pico de 76,22% entre los días 4-6 ($p<0,001$), comenzando a descender a partir de esta fecha a un 54,28% entre 7-9 días ($p<0,001$) y un 67,57% 10-12 días ($p=0,007$) y alcanzando las cotas más bajas a partir del día 13 tras la administración del iPCSK9, con un escaso 28,64% ($p=0,019$). (Figura 2)

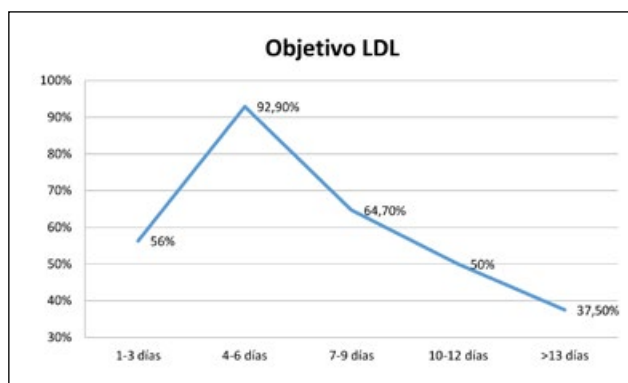


Figura 1. Pacientes en cifras objetivo según el periodo de extracción de la analítica

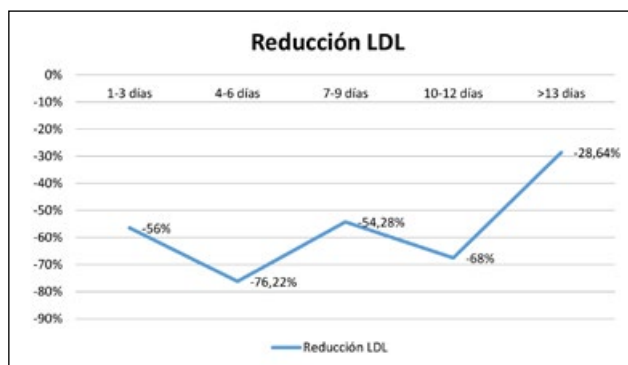


Figura 2. Reducción en porcentaje del LDL según el periodo de extracción de la analítica

Si analizamos los datos según el tipo de fármaco utilizado (tabla III); Evolocumab 140mg/14días, presenta un alto porcentaje 100%-75% de pacientes en objetivo cLDL entre los días 4-9. Descendiendo al 40-50% en los periodos sucesivos. Alirocumab, con mucha menor n, en su dosificación de 75mg /bimensual, presenta una curva similar con un 100% de los pacientes en objetivo entre los días 4-7, descendiendo hasta el 41,7% en los últimos días; al igual que Alirocumab 150mg/bimensual, con apenas 6 pacientes, donde los únicos pacientes en objetivo se encuentran en los días 4-6.

Si analizamos la reducción en porcentaje de cLDL del Evolocumab 140mg/bimensual encontramos una curva semejante a la descrita anteriormente, con un pico en los días 4-7 del 72,32%, descendiendo al 27,4% en los últimos días. Mientras que Alirocumab 75 mg/14días, presenta una reducción del 85,14% en el periodo de 4-7 días, como ocurre con la dosis de 150 mg, con una reducción del 76,39%; descendiendo posteriormente a 51,1% y a 24,9%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Tras varios años de experiencia en el uso de estos novedosos y esperanzadores fármacos, se ha observado que la prevención secundaria es la principal justificación para la prescripción de éstos y que, por lo tanto, Cardiología es el principal prescriptor en nuestro centro. Según los datos obtenidos, al igual que nos indicaban los estudios pivotaes (2-4), los iPCSK9 reducen cLDL en más del 50%, permitiendo en un gran porcentaje de los pacientes alcanzar el objetivo lipídico, de forma segura. Tal y como adelantaban otros estudios (11), no se detectaron efectos secundarios destacables o alteración de las enzimas musculares ni hepáticas.

En nuestra cohorte, la disminución de cLDL fue de un 55%, ligeramente inferior a lo mostrado en los estudios FOURIER (59%)

		0-3 días	4-6 días	7-9 días	10-12 días	>13 días
Evolocumab 140mg/14días	Nº de pacientes	11	9	12	3	12
	Pac. en objetivo	63,6%	100%	75%	50%	41,7%
	Reducción cLDL	68,23%	72,32%	55,11%	71,04%	27,40%
Alirocumab 75mg/14 días	Nº de pacientes	5	3	3	2	2
	Pac. en objetivo	40%	100%	33%	50%	50%
	Reducción cLDL	43,65%	85,14%	47,31%	53,73%	51,11%
Alirocumab 150/14 días	Nº de pacientes	1	3	1	0	2
	Pac. en objetivo	0%	66,7%	0%	-	0%
	Reducción cLDL	26,6%-	76,39%-	49,45%-	-	24,24%

Tabla III. Resumen del número de pacientes por periodo, el porcentaje de ellos en objetivo y el porcentaje medio de reducción cLDL

(4) y ODYSSEY (62%) (3) o los estudios presentados por Koren et al (68.4%) (11). En el primer caso, se describe que las evaluaciones de laboratorio estaban programadas en el día 1, semana 4, 12, 244; sin embargo no se hace mención al momento de esta evaluación respecto a la última dosis administrada.

Cuando analizamos en nuestra cohorte la reducción de cLDL en los periodos interdosis, hemos observado una variabilidad según el momento de extracción de la analítica, encontrando un mayor porcentaje de pacientes (92,9%) en objetivo cLDL entre los días 4-6 tras la administración del fármaco, similar al referenciado en el estudio de Koren et al (90%) (11) y un posterior descenso progresivo de pacientes en objetivo, datos concordantes con los descritos sobre el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima sérica (3-4 días). Sin embargo, estos niveles, descriptivamente, no son estables en el tiempo, produciéndose un descenso progresivo de actividad hasta que más del 62% de los pacientes no se encuentren en objetivo terapéutico en los días previos a la administración de la nueva dosis. El porcentaje de reducción de cLDL concuerda con los datos anteriores.

Análisis secundarios según el tipo de iPCSK9 utilizado no muestran variación alguna respecto a lo reflejado anteriormente y la n para estos casos es muy pequeña para poder analizarlos de forma aislada.

No obstante, este estudio es descriptivo y por lo tanto presenta limitaciones: desconocemos la variabilidad intrapaciente e interpaciente; para lo que se necesitaría hacer varias analíticas durante el periodo interdosis a los mismos pacientes. Así mismo es imposible extrapolar esta información a si estos datos pueden llegar a tener efecto sobre el riesgo cardiovascular. Por ello sería necesario plantear varios estudios que corroborasen estos resultados, así como otros diseñados para aclarar la repercusión clínica.

Hemos de recalcar que la importancia de estos datos radica en el descenso de la eficacia del fármaco a lo largo del periodo interdosis hasta la nueva administración del mismo, y la potencial repercusión que esto podría tener en la reducción de eventos cardiovasculares. Estos datos arrojan una serie de incógnitas difícil de responder con los datos actuales: ¿tienen importancia clínica estos datos? ¿Existiría una disminución mayor de los eventos cardiovasculares si los niveles fueran estables en el tiempo? De confirmarse estos datos con posteriores estudios, ¿sería posible aumentar la frecuencia de la administración del fármaco? ¿La administración del fármaco más continua en el tiempo, pero a menor dosis, conseguiría niveles adecuados más estables en el tiempo?

Por todo ello, concluimos que en nuestra cohorte hemos observado que la efectividad de los iPCSK9 no es estable durante el periodo interdosis. Se requieren nuevos estudios prospectivos con mayor número de extracciones para poder afirmar esta condición e interpretar su importancia clínica en la reducción de eventos cardiovasculares.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. No se percibió financiación externa de ningún tipo para el desarrollo de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Castillo Hernández, Gutiérrez Lara y Martínez Colmenero por su dedicación y correcciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B et al. Dyslipemia in diabetics treated with statins. Results of the DYSIS study in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141(10):430-9.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1500-9.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16):1489-99.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-1722.
5. Kohli M, Patel K, MacMahon Z, Ramachandran R, Crook MA, Reynolds TM, Wierzbicki AS. Pro-protein subtilisin kexin-9 (PCSK9) inhibition in practice: lipid clinic experience in 2 contrasting UK centres. *Int J Clin Pract*. 2017; 71(11).

6. Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiol*. 2018; 71(1):1-7.
7. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencu P, Belch JJF, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertasesubtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018; 39(14):1131-1143.
8. Page MM, Watts GF. PCSK9 in context: A contemporary review of an important biological target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular Disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(2):270-282.
9. Di Bartolo B, Scherer DJ, Brown A, Psaltis PJ, Nicholls SJ. PCSK9 Inhibitors in Hyperlipidemia: Current Status and Clinical Outlook. *BioDrugs*. 2017; 31(3):167-174.
10. Filippatos TD, Kei A, Rizos CV, Elisaf MS. Effects of PCSK9 Inhibitors on Other than Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lipid Variables. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018; 23(1):3-12
11. Koren MJ, Roth EM, McKenney JM, Gipe D, Hanotin C, Ferrand AC, et al. Safety and efficacy of alirocumab 150 mg every 2 weeks, a fully human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody: A Phase II pooled analysis. *Postgrad Med*. 2015; 127(2):125-32. doi: 10.1080/00325481.2015.998987. Epub 2015 Jan 22.
12. Endocrinology and metabolic drugs advisory committee (EMDAC) meeting june 10, FDA Briefing Documente. United Sates Food and Drug Administration website. Disponible en: <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm450071.htm>

Descripción de una serie de 65 pacientes con migraña crónica: patrón clínico y evolución

Description of a series of 65 patients with chronic migraine: clinical pattern and evolution

López, María del Valle¹; Pareja, Javier²; Ramírez, María del Carmen²; Jiménez, María Dolores¹

¹Servicio Neurología, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

²Grupo de investigación en Tecnologías de la Ciencia de la Salud, Dpto. Biotecnología-Biología Vegetal ETSIAAB. Universidad Politécnica Madrid

Resumen

Objetivos. Evaluar la estrategia terapéutica realizada, analizando la evolución de los pacientes. Analizar aspectos clínicos y epidemiológicos involucrados en el desarrollo y evolución de la enfermedad.

Métodos. Se incluyeron en el estudio 65 pacientes (57 mujeres y 8 hombres) con diagnóstico de migraña crónica, 49 de ellos con abuso de medicación, en seguimiento por el Servicio de Neurología entre 2009 y 2014. El tiempo medio de seguimiento fue de 19 meses. Las variables han sido determinadas como frecuencias absolutas y porcentajes.

Resultados. La migraña crónica ha resultado ser más frecuente en mujeres (87,7%); el intervalo de edad más frecuente ha sido 41-50 años (26,2%). El 33,8% de los pacientes presentan depresión o ansiedad; el 26,2%, trastorno del sueño; el 23,1%, fibromialgia.

El abuso de medicación sintomática tiene lugar en el 75,4% de los pacientes. El tratamiento preventivo más eficaz es la combinación de neuromodulador y antidepresivo (16,9%). La desintoxicación tiene lugar en el 65,3% de los pacientes que abusan de la medicación sintomática. En el 66,2% de los pacientes, la migraña crónica revierte a episódica.

Conclusiones. La migraña crónica es a menudo difícil de tratar. El abuso de la medicación analgésica es el factor predisponente de cronificación de migraña y de aparición de cefalea por abuso de medicación (CAM) más importante, por lo que la desintoxicación y un tratamiento adecuado son las medidas primordiales en el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Cronificación; abuso medicación sintomática; factores desencadenantes; comorbilidad.

Abstract

Objectives. Evaluate the therapeutic strategy performed, analyzing the evolution of the patients. Analyze clinical and epidemiological aspects involved in the development and evolution of the disease.

Methods. 65 patients (57 women and 8 men) with a diagnosis of chronic migraine (CM)(49 of them with medication abuse) in follow-up by the Neurology Service between 2009 and 2014, were included in our study. The mean follow-up was 19 months. The variables have been determined by absolute frequencies and percentages.

Results. The chronic migraine is more frequent in females (87,7 %); the most frequent age range is 41-50 years (26,2%). 33.8% of the patients present depression or anxiety; 26,2%, sleep disorder; 23,1%, fibromyalgia. The abuse of symptomatic medication occurs in 75.4% of patients. The most effective preventive treatment is the combination of neuromodulator and antidepressant (16.9%).

Detoxification occurs in 65.3% of patients who abuse symptomatic medication. Chronic migraine reverts to episodic in 66.2% of patients.

Conclusions. Chronic migraine is often difficult to treat. The abuse of symptomatic medication is the most important predisposing factor for migraine chronification and occurrence of medication overuse headache (CAM), so abandoning the abuse and following an adequate treatment should be the primary measures for the management of the disease.

Keywords: Chronification; symptomatic medication abuse; trigger factors; comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La migraña es una de las cefaleas primarias más frecuentes, en la que están implicados múltiples factores, con un claro componente genético. Se caracteriza por ser una cefalea pulsátil, hemicraneal, acompañada de náuseas, vómitos, foto y fonofobia. Es más frecuente en la mujer, teniendo un papel muy importante las hormonas sexuales femeninas. Entre los factores desencadenantes están descritos la menstruación, alimentos ricos en histamina, cambios de presión atmosférica, aumento o supresión de horas de sueño, estrés, etc...

Los criterios diagnósticos dividen la migraña principalmente en función del número de días de cefalea por mes en migraña episódica (ME: <15 días / mes de cefalea) y migraña crónica (MC: ≥15 días / mes de cefalea durante > 3 meses, con características de migraña en ≥8 días / mes) (The International Classification of Headache Disorders, 2018).

Si el patrón episódico se vuelve incontrolado, se produce un proceso de cronificación por el cual la migraña episódica original se vuelve muy frecuente, más incapacitante y difícil de manejar.

La migraña crónica (CM) afecta al 1-2% de la población general, y sobre el 8% de pacientes con migraña. Los factores de riesgo modificables más importantes para la migraña crónica incluyen el uso excesivo de medicación sintomática, ineffectividad del tratamiento sintomático, la obesidad, la depresión y los eventos vitales estresantes. Además, la edad, el sexo femenino y el bajo nivel educativo aumentan el riesgo de migraña crónica (May et al, 2016).

Actualmente, uno de los riesgos más comunes en pacientes con MC es la aparición de la cefalea por abuso de medicación (CAM) por el uso frecuente de medicación sintomática. Se estima que entre el 30-72% de los pacientes con MC que acuden a clínicas terciarias tienen una cronificación asociada con CAM, cuyos criterios diagnósticos son el uso de medicación sintomática (10 o más, o 15 o más), días al mes según el medicamento durante más de tres meses (The International Classification of Headache Disorders, 2018).

De acuerdo con las pautas de la Federación Europea de Asociaciones de Enfermedades Neurológicas (EFNS), el tratamiento de la CAM debe incluir la educación del paciente sobre la naturaleza de la enfermedad, los factores de riesgo y las opciones de tratamiento; la retirada de la medicación de abuso; tratamiento preventivo y un enfoque multimodal que incluya apoyo psicológico, si es necesario (Evers et al, 2011).

A pesar de la gran repercusión personal y social, la fisiopatología y etiopatogenia de la CM siguen siendo desconocidas, aunque sí podemos describir toda una serie de mecanismos involucrados en su fisiopatología: centrales y periféricos.

La cronificación de la migraña puede ser un resultado de los mecanismos de estrés que generan la migraña o como consecuencia de cambios en el cerebro que surgen en respuesta a las crisis. Por lo tanto, si se pueden reducir los factores estresantes (por ejemplo, el dolor nociceptivo y la sensibilización central, posiblemente por trastornos musculoesqueléticos), esto puede aumentar la eficacia de las intervenciones existentes (Burststein et al, 2015).

La estrategia terapéutica abarca una serie de niveles, en el cual, el control y tratamiento de factores desencadenantes de crisis y de cronificación. Es imprescindible el cese del abuso de medicación en casos en que tenga lugar.

El manejo de la comorbilidad, como es el caso de patología psiquiátrica (ansiedad, depresión), que necesitan su propio tratamiento y técnicas de relajación.

En cuanto a tratamiento sintomático durante las crisis, si el dolor es de leve a moderado se prescribe AINE y si las crisis son de moderadas a graves se recomienda el uso de triptanes. A menudo ambos tratamientos se suelen combinar debido a su acción sinérgica.

El tratamiento de la migraña no sería completo para muchos pacientes si sólo fuese sintomático. Muchos de los pacientes migrañosos necesitan tratamiento preventivo, ya que ayuda a reducir la frecuencia de las crisis y a que sean más leves y, por tanto, más sencillas de manejar.

La migraña es un motivo de consulta muy frecuente, tanto en urgencias como en asistencia primaria o especializada, y sin duda alguna es uno de los problemas que tiene mayor repercusión en la persona que la padece, tanto por el sufrimiento que comporta por el dolor, como por las enormes implicaciones sanitarias y socio laborales que provoca, así como un elevado coste derivado de gastos directos e indirectos. Constituye una condición médica difícil de tratar y su curación resulta, en la gran mayoría de los casos, una tarea ardua, debido a la dificultad para lograr que el paciente abandone el abuso de la medicación, o se adhiera a la pauta de tratamiento indicada, entre otros inconvenientes.

El motivo de plantear este estudio es porque la migraña crónica es una cefalea de la que se ha hablado mucho en los últimos años y es un concepto muy polémico, porque los criterios diagnósticos son muy criticables. Con este estudio hemos querido caracterizar a esta población y saber cómo lo estamos haciendo en nuestro servicio. La finalidad de este trabajo es describir la población de migraña crónica en seguimiento en una Unidad de cefaleas de un hospital de tercer nivel.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, de una serie de pacientes con migraña crónica, en seguimiento por el Servicio de Neurología. La serie de pacientes está sacada de la base de datos que comenzó a realizarse en 2009 hasta 2014, e incluye a 65 pacientes (57 mujeres y 8 hombres). El tiempo medio de seguimiento fue de 19 meses. Los datos de los pacientes se obtuvieron de las revisiones de control, entrevistas telefónicas y sus registros clínicos. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían sido informados previamente y se recogieron los consentimientos informados.

De los 65 pacientes, 49 cumplen criterios diagnósticos de CM y CAM y 16 pacientes, de CM según la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas¹.

Se han estudiado una serie de variables implicadas en la evolución de la enfermedad (datos epidemiológicos, hábitos tóxicos, factores de riesgo y comorbilidades, síntomas relacionados con cefaleas, factores desencadenantes de la cefalea y de cronificación, frecuencia mensual de la crisis, período de evolución de la cefalea, tipo de medicación sintomática de abuso, frecuencia mensual del abuso); variables que favorecen la recuperación del paciente (tratamientos sintomáticos y preventivos prescritos y su eficacia) y variables que pueden empeorar el curso de la enfermedad (frecuencia mensual de consumo de medicación sintomática prescrita).

Para analizar los datos, se ha llevado a cabo un análisis estadístico: se ha construido una base de datos y se ha usado el programa estadístico SPSS (PASW Statistics 18). Las variables han sido presentadas en forma de frecuencia absoluta y porcentaje.

RESULTADOS

Características basales

Las características demográficas, comorbilidad y síntomas relacionados con las crisis se exponen en la tabla 1.

Se observa una mayor frecuencia de MC en mujeres (87,7%), el intervalo de edad más frecuente es 41-50 años.

Características		Frecuencia absoluta (%)
Demográficas		
Género	Hombre	8(12,3)
	Mujer	57 (87,7)
Edad	Intervalo	
	11-20	4 (6,2)
	21-30	11 (16,9)
	31-40	11 (16,9)
	41-50	17 (26,2)
	51-60	16 (24,6)
	61-70	6 (9,2)
Tabaco	Si	14 (21,5)
Alcohol	Si	19 (29,2)
Comorbilidades		
Patología musculoesquelética	Si	39 (38,2)
Patología gastrointestinal	Si	17 (16,7)
Hipertensión arterial	Si	20 (19,6)
Alteración psicológica (Síndrome ansioso-depresivo)	Si	22 (33,8)
Insomnio	Si	17 (26,2)
Fibromialgia	Si	11 (16,9)
Patología riesgo vascular	Si	11 (16,9)
Síntomas relacionados con las crisis		
Intensidad del dolor	Leve	3 (4,6)
	Moderada	8 (12,3)
	Grave	33 (50,8)
	N/A	21 (32,3)
Náuseas	Si	33 (50,8)
Vómitos	Si	25 (38,5)
Fotofobia	Si	42 (64,6)
Fonofobia	Si	43 (66,2)
Tiempo desde el inicio de la migraña	Intervalo	
	0-5 años	5 (11,4)
	6-10 años	7 (15,9)
	11-15 años	9 (20,5)
	16-20 años	23 (52,3)
Tiempo desde la cronificación de la migraña	Intervalo	
	0-5 años	22 (84,6)
	6-10 años	2 (7,7)
	11-16 años	2 (7,7)

Tabla 1. Características basales

En cuanto a comorbilidad, el 38,2% de los pacientes presenta patología musculoesquelética; el 33,8%, síndrome ansioso-depresivo; el 26,2%, insomnio. Con menor frecuencia, aparecen otras patologías comórbidas.

Gran parte de los pacientes presentan dolor de intensidad severa (50,8%) así como los síntomas de náuseas (50,8%), fotofobia (64,6%) y fonofobia (66,2%).

El 50,3% presenta migraña de muchos años de evolución (16-20 años) y el 84,6% un tiempo de cronificación de 0-5 años.

En cuanto a frecuencia mensual de crisis, un 55,4% de los pacientes presenta crisis diarias. (figura 1).

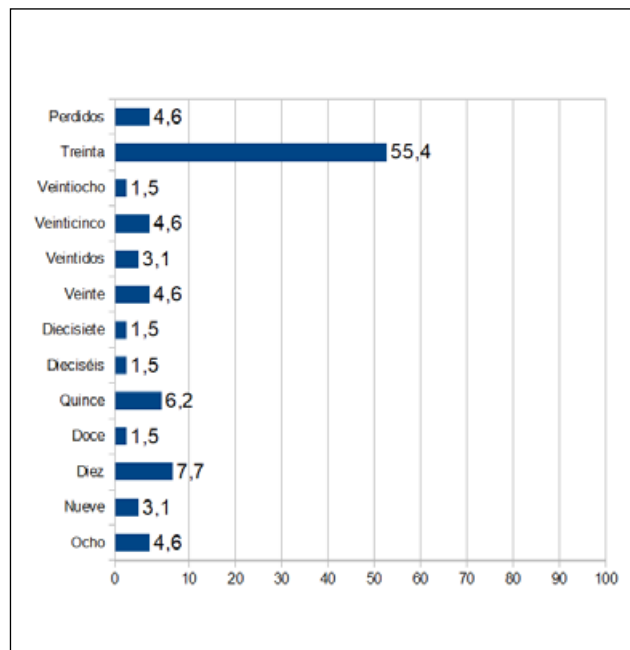


Figura 1. Frecuencia mensual de las crisis

Como medicación de abuso antes de prescribir el tratamiento, gran parte de los pacientes toma AINEs (32,3%), seguido de triptanes (23,1%), entre otros (figura 2).

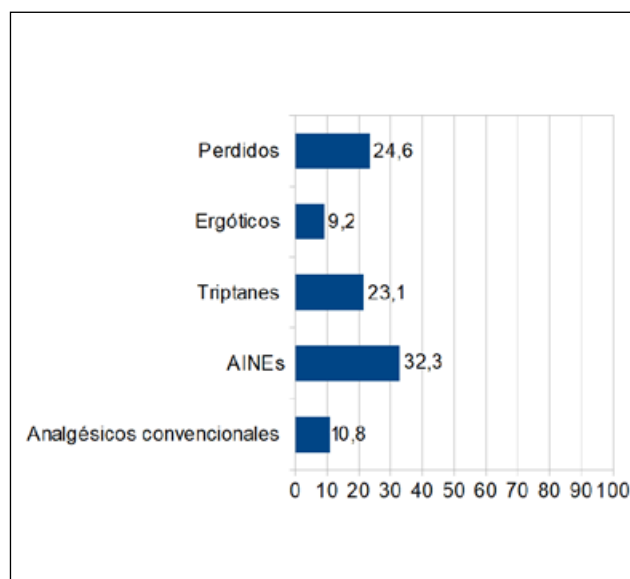


Figura 2. Medicación sintomática de abuso

Como factor predisponente de cronificación, el abuso de medicación sintomática lo es para el 75,4% de los pacientes y como desencadenantes de crisis, el estrés afecta al 36,9% de las pacientes, entre otros factores (tabla 2).

Desencadenantes de crisis de migraña		
Menstruación	Si	12 (18,5)
	N/A	8(12,3)
Estrés	Si	24 (36,9)
Cambios presión atmosférica	Si	3 (4,6)
Alimentos	Si	14 (21,5)
Esfuerzo físico	Si	8 (12,3)
Alcohol	Si	16 (24,6)
Predisponentes de cronificación de migraña		
Abuso medicación sintomática	Si	49 (75,4)

Tabla 2. Factores desencadenantes de crisis y predisponentes de cronificación

Eficacia del tratamiento. Reversión de la cronificación.

La prescripción de tratamientos se detalla en la tabla 3. El tratamiento sintomático prescrito más habitual es la asociación de un AINE y un triptán (35,4%).

Como primer preventivo simple destaca la amitriptilina, prescrita al 32,3%; como segundo preventivo simple, el topiramato (32,3%); como primer tratamiento de asociación de 2 fármacos preventivos, betabloqueante y antidepresivo (26,2%) y como segundo tratamiento de 2 preventivos, neuromodulador y antidepresivo (7,7%).

La gran mayoría de los pacientes (60%) recibe tratamiento preventivo tanto simple como en combinación a lo largo del estudio.

En cuanto a efectividad de preventivo simple, el topiramato es el más efectivo (13,8%), seguido del propranolol (10,8%). La dosis mínima efectiva del topiramato es 100 mg para el 83,3% de los pacientes en los que éste es efectivo (figura 3).

Como tratamiento de asociación de 2 preventivos, el topiramato más amitriptilina es el más efectivo (13,8%) (figura 4).

Globalmente, el tratamiento preventivo más efectivo es la asociación de neuromodulador y antidepresivo (16,9%), seguido de betabloqueante (13,8%) y neuromodulador (13,8%) (figura 5).

La infiltración con toxina botulínica se lleva a cabo en 23 pacientes (35,4 %), de los cuales, es efectiva en el 56,5%. Algunos pacientes reciben acupuntura como medicina alternativa (10,8%), pero con poca efectividad.

En cuanto a reversión de la cronificación, 43 pacientes (66,2%) mejoran. y su migraña crónica revierte a migraña episódica: 32 pacientes con CM y CAM y 11 pacientes con MC.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	
Fármaco	Frecuencia absoluta (%)
Analgésico	4 (6,2)
AINE	13 (20)
Triptán	9 (13,8)
Ergótico	4 (6,2)
AINE+Triptán	23 (35,4)
Analgésico+AINE	9 (13,8)
AINE+Ergóticos	1 (1,5)
Analgésico+triptán+ ergótico	2 (3,1)
TRATAMIENTO PREVENTIVO	
Primer Tratamiento Preventivo Simple (un sólo fármaco)	
Fármaco	Frecuencia absoluta (%)
Amitriptilina	21 (32,3)
Propanolol	10 (15,4)
Nadolol	4 (6,2)
Metoprolol	1 (1,5)
Flunaricina	16 (24,6)
Topirato	6 (9,2)
Zonisamida	1 (1,5)
Ácido Valproico	1 (1,5)
Perdidos	5 (7,7)
Segundo Tratamiento Preventivo Simple (un sólo fármaco)	
Topirato	21 (32,3)
Propanolol	5 (7,7)
Nadolol	3 (4,6)
Metoprolol	1 (1,5)
Flunaricina	8 (12,3)
Valproico	2 (3,1)
Amitriptilina	6 (9,2)
Perdidos	19 (29,2)
Primer Tratamiento Preventivo de combinación (2 fármacos)	
Neuromodulador + antidepresivo	15 (23,1)
Neuromodulador + betabloqueante	3 (4,6)
Betabloqueante + antidepresivo	17 (26,2)
Calcioantagonista + antidepresivo	3 (4,6)
Betabloqueante + toxina	2 (3,1)
Neuromodulador + toxina	1 (1,5)
Antidepresivo + toxina	1 (1,5)
Perdidos	23 (35,4)
Segundo Tratamiento Preventivo de combinación (2 fármacos)	
Neuromodulador + antidepresivo	5 (7,7)
Neuromodulador + betabloqueante	3 (4,6)
Betabloqueante + antidepresivo	1 (1,5)
Betabloqueante + toxina	3 (4,6)
Perdidos	53 (81,5)
Primer Tratamiento Preventivo de combinación (3 fármacos)	
Betabloqueante + neuromodulador + antidepresivo	3 (4,6)
Neuromodulador + antidepresivo + toxina	1 (1,5)
Perdidos	61 (93,8)
Tipo tratamiento preventivo prescrito	
Simple	21 (32,3)
Combinado	5 (7,7)
Simple y combinado	39 (60)
Toxina botulínica	
Si	23 (35,4)
Medicina alternativa (Acupuntura)	
Si	7 (10,8)

Tabla 3. Tratamiento prescrito

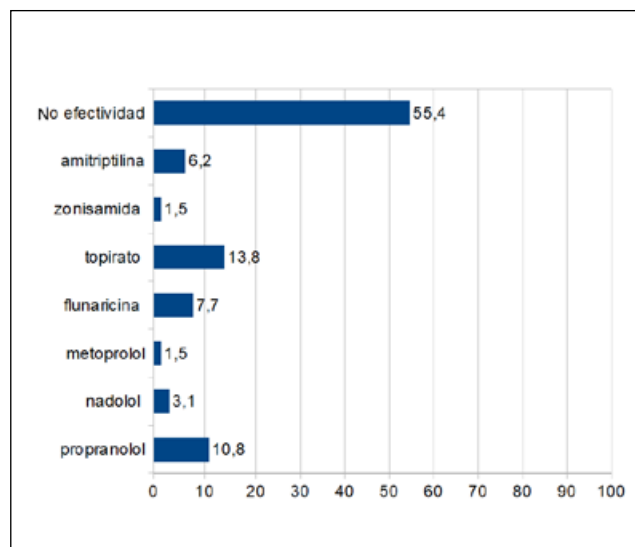


Figura 3. Efectividad tratamiento preventivo simple

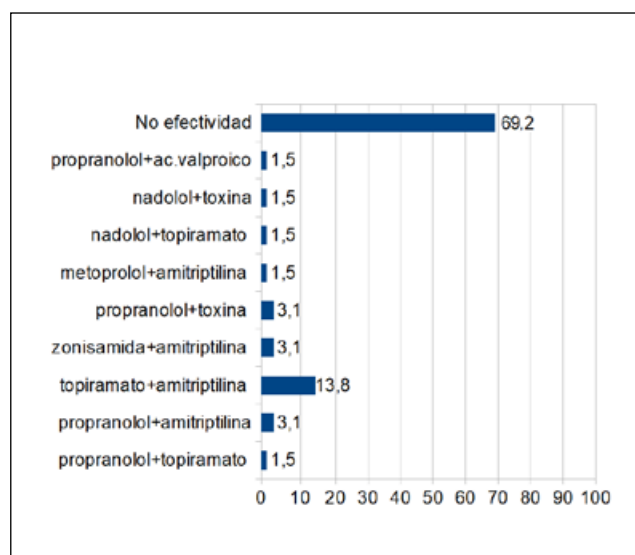


Figura 4. Efectividad tratamiento preventivo combinado

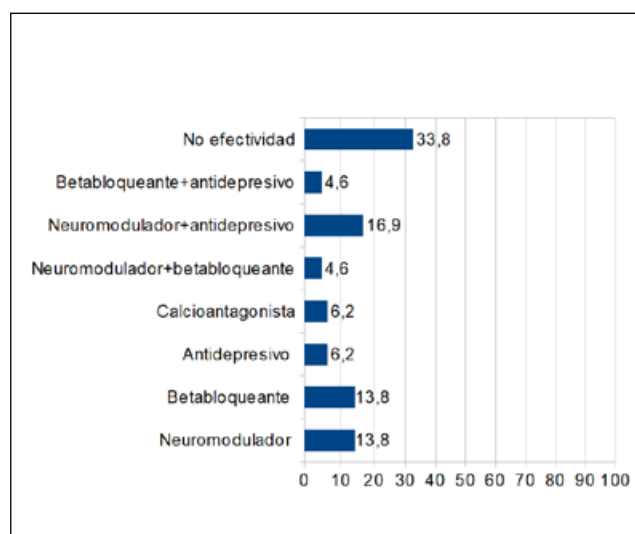


Figura 5. Efectividad tratamiento preventivo

El cese del abuso (detoxificación) tiene lugar previamente en los 32 pacientes con CAM y MC que mejoran (65,3% del total de pacientes con CAM y MC).

DISCUSIÓN

Existe una gran evidencia sobre las diferencias de sexo en la prevalencia de la migraña, con proporciones entre mujeres y hombres que van de 2-3:1, y alcanza su punto máximo en la mediana edad. Gran parte de nuestros pacientes (87,7%) son mujeres. Se dispone de algunos datos sobre las diferencias de sexo en los síntomas asociados, la discapacidad y el deterioro relacionados con la cefalea y la utilización de recursos sanitarios en la migraña (Buse et al, 2013). Los estrógenos juegan un papel clave en esta variación epidemiológica. Las influencias hormonales (menarquia, uso de anticonceptivos orales, embarazo, perimenopausia y menopausia) tienen un impacto en la migraña y su patrón.

En cuanto a la edad, el pico de máxima prevalencia de la migraña episódica (ME) se alcanza entre los 30-40 años de edad, mientras que en la migraña crónica (MC) se retrasa una década. Así lo vemos en los resultados, pues la mayoría de estos pacientes con migraña crónica tienen entre 40-50 años. Estudios de epidemiología muestran resultados similares con máxima prevalencia de migraña en torno a este rango de edad (Young et al, 2019).

La cefalea generada por dolencias gástricas ya fue observada por los estudiosos de medicina persa. Hoy en día, se demuestra que los trastornos gastrointestinales tienen una alta comorbilidad con las migrañas; sin embargo, no se acepta una relación causal y las explicaciones fisiopatológicas de esta comorbilidad son escasas (Talafi et al, 2019). Nuestros resultados muestran que el 16,7% presenta esta dolencia.

Numerosos estudios han establecido que los trastornos del estado de ánimo son comórbidos con la migraña, con una frecuencia mayor a la que se esperaría por casualidad. En el caso de la depresión, podría existir una conexión biológica entre estos dos desórdenes, basándonos en la evidencia de que los neurotransmisores que se alteran en los trastornos depresivos son, en general, los mismos afectados en la cefalea.

Por ejemplo, la depresión mayor estuvo presente en el 8,6-47,9% de las personas con migraña en un estudio metanalítico (Antonaci et al, 2011); otro estudio encontró que los migrañosos tienen 4 o 5 veces más probabilidad de sufrir un trastorno de ansiedad generalizada (Breslau et al, 1998). Así, el 33,8% de nuestros pacientes padecen síndrome ansioso-depresivo.

Los trastornos del sueño se estudian con menos frecuencia entre comorbilidades de la migraña e incorporan una amplia gama de anomalías, como apnea del sueño, insomnio, trastornos del ritmo circadiano (es decir, sueño-vigilia) y trastornos del movimiento del sueño (Singh et al, 2013; Aguggia et al, 2011).

Síntomas de estos trastornos, como el sueño insuficiente, el sueño perturbado, el sueño excesivo y los ciclos de sueño inconsistentes (p. ej., trabajo por turnos, estilo de vida), a menudo se reportan como desencadenantes de migraña, pero se necesita más investigación para considerarlos como comorbilidad (Aguggia et al, 2011; Kelman et al, 2005; Zhu et al, 2013). Existe un solapamiento entre las vías involucradas en la migraña y en el sueño, sobre todo a nivel del tronco del encéfalo y del diencéfalo. La adenosina, la melatonina y la orexina son péptidos involucrados en ambos procesos, de tal manera que es probable que la disfunción en uno de los sistemas aumente la probabilidad de producir también disfunción en el otro. Nuestro estudio muestra un 26,2% de pacientes con insomnio.

Algunos cuadros dolorosos, por lo general musculoesqueléticos, son comórbidos con ciertas cefaleas, especialmente en edades jóvenes; el pronóstico de la cefalea es peor si existen dolores múltiples, y viceversa (El-Metwally et al, 2004).

No se conoce bien la razón de esta comorbilidad, pero se ha planteado que se podría tratar de una causalidad unidireccional (es decir, una enfermedad puede causar o agravar la otra) o bien que ciertos factores exógenos o endógenos, incluidos los genéticos, son comunes a ambos procesos y favorecen su aparición y desarrollo (Scher et al, 2006), sin olvidar la existencia de una sensibilización central anormal.

Un estudio alemán reportó que el 93% de pacientes con migraña tenían al menos tres disfunciones musculoesqueléticas (Luedtke et al, 2018), en nuestro caso ese porcentaje es del 38,2%.

Varios estudios muestran que la fibromialgia es comórbida en pacientes con migraña en un rango del 18-35,6% (Küçük-sen et al, 2013; Marcus et al, 2013). Nuestros resultados reportan un porcentaje del 16,9%. La sensibilización central es un mecanismo involucrado tanto en la fibromialgia como en la migraña crónica (Fitzcharles et al, 2012). Ambos son trastornos dolorosos debilitantes y, por lo tanto, pueden aumentar la morbilidad del otro trastorno si se presentan juntos, afectando significativamente la calidad de vida en los pacientes.

Los factores genéticos, la edad, el sexo... son factores de riesgo no modificables para padecer la enfermedad. Sin embargo, los factores analizados a continuación son factores modificables, como es el caso de los cambios en la presión atmosférica, determinados alimentos, el alcohol, el estrés, la privación del sueño, la menstruación...

El estrés parece tener un importante efecto sobre el dolor, y dependiendo de la naturaleza del factor estresante, puede inducir tanto analgesia como hiperalgesia (Burke et al, 2017).

Uno de los desencadenantes más comunes de la migraña es el estrés (May et al, 2016; Mateos et al, 2012) tal como muestra nuestro estudio (36,9%).

Los efectos del estrés de tipo agudo inicialmente se manifiestan, a nivel fisiológico, mediante una respuesta de tipo nervioso. A través de órdenes desde el hipotálamo a las glándulas suprarrenales, comienza la secreción de adrenalina. El incremento en los niveles de las catecolaminas en plasma provoca la agregación de las plaquetas sanguíneas y, por consiguiente, un incremento de la serotonina plasmática liberada por éstas. Teniendo en cuenta que la serotonina es un potente vasoconstrictor, quedarían explicados los primeros síntomas de la migraña consistentes en trastornos neurológicos producidos por falta de riego sanguíneo.

Determinados alimentos desencadenan crisis en el 21,5% de nuestros pacientes; y el alcohol lo hace en un 24,6%. La literatura nos reporta que determinadas sustancias como el alcohol y los alimentos ricos en grasa, cacao, cafeína, histamina, lactosa, tiramina..., son importantes desencadenantes de migraña (Iliopoulos et al, 2015). Así, por ejemplo, un estudio asiático mostró como el 44,2% de los pacientes migrañosos reportaba factores dietéticos como desencadenantes de crisis (Tai et al, 2018).

El consumo de alcohol (depresor del SNC), puede tener como consecuencia la aparición de crisis de migraña en los pacientes. Un estudio reportó que altas dosis de etanol (3-4 vasos de vino) promueve la inflamación neurogénica en cobayas a través de la activación del receptor transitorio vanilloide 1 en los nociceptores trigeminales, liberando neuropéptidos (Nicoletti et al, 2008). Sin embargo, los mecanismos por los cuales las bebidas alcohólicas pueden precipitar un ataque de migraña en humanos siguen siendo desconocidos.

Muy pocos (4,6%) son los pacientes a los que les afectan los cambios atmosféricos. El vínculo entre la migraña y el clima sigue siendo desconocido. Mientras que algunos migrañosos señalan de manera convincente al clima como un factor desencadenante exógeno de sus crisis, otros descartan cualquier influencia del clima. Los estudios clínicos apoyan estas observaciones contradictorias (Kelman et al, 2007).

El esfuerzo físico resultó ser un desencadenante sólo en el 12,3% de los pacientes. No encontramos muchos estudios que muestren un vínculo entre esfuerzo físico y migraña. La práctica clínica habitual suele aconsejar a estos pacientes que no realicen esfuerzos de gran intensidad, pues puede ser un factor que favorece la aparición de las crisis de migraña. En un reciente estudio sueco en pacientes que asisten a un centro terciario de tratamiento de cefalea, en el que se les hizo una prueba de ejercicio, ocho (57%) de los 14 pacientes que completaron la prueba, informaron un ataque de migraña después del ejercicio aeróbico intensivo después de la primera prueba y 3 (21%) después de ambas pruebas (Varkey et al, 2017).

Otro estudio indio reportó que el esfuerzo físico desencadenaba crisis en un 52,5% de los migrañosos (Yadav et al, 2010).

Existe abundante literatura clínica que relaciona la migraña con factores hormonales endógenos: menarquia, ciclo menstrual, embarazo, menopausia. El mecanismo responsable de las migrañas asociadas al ciclo menstrual no es bien conocido.

Sabemos que existe una etiología hormonal en la migraña, particularmente relacionada con las vías metabólicas del estrógeno. De esta forma, la disminución de los estrógenos en fase lútea tardía no solo es un desencadenante de migraña (MacGregor et al, 2006), sino que también causa un aumento de la intensidad del dolor. En estudios basados en población y en clínica, entre el 20-60% de las mujeres con migraña reportan una asociación con la menstruación (MacGregor et al, 2015). En el caso de nuestras pacientes, la menstruación afecta al 18,5%.

En cuanto a factores relacionados con la cronificación de la migraña, múltiples estudios la relacionan con el consumo frecuente de analgésicos. La transición de EM a CM a menudo ocurre en asociación con un aumento progresivo en la ingesta de medicación sintomática, de modo que la gran mayoría de los pacientes con CM también cumplen con los criterios para el dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos (CAM), la cual está fuertemente asociada con la depresión mayor, la ansiedad, la fobia social, el trastorno de pánico y los trastornos de personalidad (Radat et al, 2005).

El desarrollo de la sensibilización central y el aumento de la activación de las vías nociceptivas del trigémino pueden ser los motores en la cronificación de migraña y en la CAM.

Un estudio en pacientes con CAM, muestra que el 52% de los pacientes pasaron a migraña episódica tras la detoxificación (Cevoli et al, 2017). Bottiroli (Bottiroli et al, 2016) reportó que el 62,9% de los pacientes con CAM y CM abandonó el abuso y revirtió su migraña a episódica. Nuestros resultados así lo de muestran, ya que el 65,3% de los pacientes con CAM se desintoxican y reducen sus cefaleas al menos un 50%.

Por tanto, la línea inicial de tratamiento en pacientes con CM y CAM es la supresión de la medicación de abuso.

La migraña y la epilepsia comparten determinados aspectos de su fisiopatología. Es por eso que algunos antiepilépticos son eficaces como preventivos, y se denominan neuromoduladores. En el caso del topiramato, su acción antimigrañosa sería el resultado de diferentes mecanismos de acción en los que está implicado. La dosis mínima eficaz de topiramato es de 50-75 mg/día, siendo la dosis ideal en cuanto a balance eficacia/tolerabilidad la de 100 mg/día (El Berdei et al, 2009), como muestran nuestros resultados (83,3%).

En un estudio de pacientes con CM, hubo una respuesta efectiva al tratamiento con topiramato independientemente de que hubiese o no abuso de fármacos, con reducción del número de crisis intensas (Gracia-Naya et al, 2014). Nuestros resultados muestran que es el preventivo simple más efectivo (13,8%).

La evidencia sugiere que los niveles bajos de 5-HT facilitan la activación de la vía nociceptiva trigeminovascular (Hamel et al, 2007). La mayoría de los antidepresivos tienen como objetivo aumentar el nivel extracelular de la neurotransmisión de serotonina mediante la inhibición de su recaptación en la célula presináptica, y sus beneficios potenciales en la profilaxis de la migraña se han evaluado ampliamente. Los antidepresivos tricíclicos, destacando la amitriptilina fueron los primeros agentes que demostraron ser eficaces en la profilaxis de la cefalea (Lance et al, 1964) y han sido uno de los fármacos más comunes para la prevención de la migraña (Punay et al, 2003). Nuestros resultados muestran su efectividad, ya que junto al topiramato fue el tratamiento de combinación más efectivo (13,8%).

Los mecanismos de acción de los betabloqueantes en la prevención de la migraña no se conocen completamente. La inhibición de los efectos mediados por β_1 podría considerarse el principal mecanismo de acción. Es frecuente su uso como preventivos para la migraña por su favorable relación beneficio/daño (Shamliyan et al, 2013). Hemos observado que es el segundo tratamiento preventivo más eficaz (13,8%).

Varios estudios han observado que la combinación de tratamientos preventivos es de una efectividad superior al tratamiento profiláctico simple para reducir la frecuencia de las crisis (Casucci et al, 2012).

En la profilaxis de la migraña, la politerapia se reporta como un tratamiento más eficaz que la monoterapia, por ejemplo, en casos de ineficacia de ésta o si existe comorbilidad (Krymchantowski et al, 2012). De esta forma, observamos que el tratamiento más efectivo ha sido la combinación de dos preventivos (16,9%).

Al aprobarse en España y en otros países europeos la OnabotulinumtoxinA (OnabotA) (Botox®, Allergan), o toxina botulínica tipo A, ofrece una alternativa terapéutica en migraña refractaria a preventivos orales convencionales. Aunque su mecanismo de acción no está claro, los estudios han demostrado que la inyección de sitios específicos en la cabeza y el cuello producen efectos significativamente beneficiosos en los pacientes con MC.

Un estudio de pacientes con migraña crónica refractaria a tratamiento preventivo mostró respuesta en el 80% de los pacientes inyectados con la toxina, con disminución, tanto en intensidad del dolor como en días mensuales de incapacidad (Álvaro-González et al, 2012). En nuestro estudio, la toxina es efectiva en el 56,5% de los pacientes infiltrados.

CONCLUSIONES

El sexo femenino constituye un factor de riesgo para padecer migraña. Así, más de las tres cuartas partes de nuestros pacientes son mujeres.

Determinados factores como el estrés suponen un desencadenante de crisis para buena parte de los pacientes. A menor porcentaje de pacientes afectan otros factores como el alcohol, determinados alimentos o la menstruación.

En cuanto a cronificación de la migraña y aparición de CAM, el factor de riesgo de mayor influencia en los pacientes es el uso frecuente de analgésicos.

Esta enfermedad tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, debido a la comorbilidad asociada, destacando la patología musculoesquelética, las alteraciones psicológicas y el insomnio entre otras patologías.

La mayor parte de los pacientes ha sido tratado tanto con tratamientos de preventivos simples como con combinaciones de preventivos, siendo elevado el número total de tratamien-

tos preventivos que reciben a lo largo de su historia de migraña. Esto viene a demostrar que la migraña crónica es a menudo difícil de tratar, pues muchos de los pacientes se hacen tolerantes a determinados tratamientos, presentan efectos adversos, la medicación deja de ser efectiva por haber tenido una historia de abuso de analgésicos...

La combinación de 2 fármacos preventivos (neuromodulador y antidepresivo) ha resultado el tratamiento más efectivo.

Para pacientes en los que han fracasado los diferentes tratamientos preventivos, la administración de toxina botulínica es una importante alternativa terapéutica.

El cese del abuso de medicación es de vital importancia para la mejoría y reversión a migraña episódica en pacientes con MC Y CAM.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. No se percibió financiación externa de ningún tipo para el desarrollo de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los pacientes del estudio por haber aceptado participar y a los trabajadores del servicio de documentación clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su apoyo técnico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition Copyright. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
2. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016 Aug 8;12(8):455–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389092>
3. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache - guideline of the EFNS headache panel. Eur J Neurol. 2011 Sep 1;18(9):1115–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x>
4. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J Neurosci. 2015 Apr 29;35(17):6619–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926442>
5. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, et al. Sex Differences in the Prevalence, Symptoms, and Associated Features of Migraine, Probable Migraine and Other Severe Headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache J Head Face Pain. 2013 Sep;53(8):1278–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808666>
6. Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, Orejudos A, Manack Adams A, Lipton RB, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study. J Headache Pain. 2019 Dec 1;20(1):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30709333>
7. Talafi Noghani M, Namdar H. Migraine associated with gastrointestinal disorders: A pathophysiological explanation. Med Hypotheses. 2019 Apr; 125:90–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987718311265>

8. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011 Apr 6;12(2):115–25. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1007/s10194-010-0282-4>
9. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalalgia*. 1998 Aug;18 Suppl 22:56–8; discussion 58–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9793713>
10. Singh NN, Sahota P. Sleep-related headache and its management. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Dec 17;15(6):704–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11940-013-0258-1>
11. Aguggia M, Cavallini M, Divito N, Ferrero M, Lentini A, Montano V, et al. Sleep and primary headaches. *Neurol Sci*. 2011 May 30;32(S1):51–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-011-0524-5>
12. Kelman L, Rains JC. Headache and Sleep: Examination of Sleep Patterns and Complaints in a Large Clinical Sample of Migraineurs. *Headache J Head Face Pain*. 2005 Jul;45(7):904–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15985108>
13. Zhu Z, Fan X, Li X, Tan G, Chen L, Zhou J. Prevalence and predictive factors for poor sleep quality among migraineurs in a tertiary hospital headache clinic. *Acta Neurol Belg*. 2013 Sep 21;113(3):229–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13760-012-0159-1>
14. El-Metwally A, Salminen JJ, Auvinen A, Kautiainen H, Mikkelsen M. Prognosis of non-specific musculoskeletal pain in preadolescents: A prospective 4-year follow-up study till adolescence. *Pain*. 2004 Aug;110(3):550–9.
15. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The Comorbidity of Headache With Other Pain Syndromes. *Headache J Head Face Pain*. 2006 Oct 13;46(9):1416–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1526-4610.2006.00584.x>
16. Luedtke K, Starke W, May A. Musculoskeletal dysfunction in migraine patients. *Cephalalgia*. 2018 Apr 22;38(5):865–75. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102417716934>
17. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, Sallı A, Gezer İA, Karahan AY, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul 27;32(7):983–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2218-2>
18. Marcus DA, Bhowmick A. Fibromyalgia comorbidity in a community sample of adults with migraine. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct 7;32(10):1553–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2310-7>
19. Fitzcharles M-A, Yunus MB. The Clinical Concept of Fibromyalgia as a Changing Paradigm in the Past 20 Years. *Pain Res Treat*. 2012;2012:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135738>
20. Burke NN, Finn DP, McGuire BE, Roche M. Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: Clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *J Neurosci Res*. 2017 Jun;95(6):1257–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402412>
21. Mateos V, Guerrero-Peral ÁL, García M, Armengol-Bertolín S, Plazas MJ, representación de los investigadores del estudio FACTOR. [Precipitating factors of migraine attacks in patients attended in neurology services. The FACTOR study]. *Rev Neurol*. 2012 Jun 1;54(11):641–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627745>
22. Iliopoulos P, Damigos D, Kerezoudi E, Limpitaki G, Xifaras M, Skiada D, et al. Trigger factors in primary headaches subtypes: a cross-sectional study from a tertiary centre in Greece. *BMC Res Notes*. 2015 Sep 1;8(1):393. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/393>
23. Tai M-LS, Yap JF, Goh CB. Dietary trigger factors of migraine and tension-type headache in a South East Asian country. *J Pain Res*. 2018 Jun; 11:1255–61. Available from: <https://www.dovepress.com/dietary-trigger-factors-of-migraine-and-tension-type-headache-in-a-sou-peer-reviewed-article-JPR>
24. Nicoletti P, Trevisani M, Manconi M, Gatti R, Siena G De, Zagli G, et al. Ethanol Causes Neurogenic Vasodilation by TRPV1 Activation and CGRP Release in the Trigeminovascular System of The Guinea Pig. *Cephalalgia*. 2008 Jan 20;28(1):9–17. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2007.01448.x>
25. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007 May 26;27(5):394–402. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
26. Varkey E, Grüner Sveälv B, Edin F, Ravn-Fischer A, Cider Å. Provocation of Migraine after Maximal Exercise: A Test-Retest Study. *Eur Neurol*. 2017;78(1–2):22–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/477166>
27. Yadav RK, Kalita J, Misra UK. A study of triggers of migraine in India. *Pain Med*. 2010 Jan 1;11(1):44–7. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article-lookup/doi/10.1111/j.1526-4637.2009.00725.x>
28. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2154–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19>
29. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015 Aug;21(4 Headache):990–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252586>
30. Radat F, Creac’h C, Swendsen J, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, et al. Psychiatric Comorbidity in the Evolution From Migraine to Medication Overuse Headache. *Cephalalgia*. 2005 Jul 26;25(7):519–22. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2005.00910.x>
31. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017 Dec 12;18(1):56. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-017-0763-9>
32. Bottiroli S, Viana M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Galli F, et al. Psychological factors associated with failure of detoxification treatment in chronic headache associated with medication overuse. *Cephalalgia*. 2016 Dec 11;36(14):1356–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879321>
33. Sociedad Española de Neurología. P, El Berdei Y, Rivas López MT, Riveira C, Conde Gómez A, Pascual Gómez J. Neurología : publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología. Vol. 24, Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología, ISSN 0213-4853, ISSN-e 1578-1968, Vol. 24, N.º. 9, 2009, págs. 808–810. Sociedad Española de Neurología; 2009. 808-810 p. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3143962>

34. Gracia-Naya M, Hernando-Quintana N, Latorre-Jimenez AM, Rios C, Artal-Roy J, Garcia-Gomara MJ, et al. [Does medication abuse in patients with chronic migraine influence the effectiveness of preventive treatment with topiramate?]. *Rev Neurol*. 2014 Nov 1;59(9):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342051>
35. Hamel E, Currents H. Serotonin and Migraine: Biology and Clinical Implications. *Cephalalgia*. 2007 Nov 26;27(11):1293–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970989>
36. LANCE JW, CURRAN DA. TREATMENT OF CHRONIC TENSION HEADACHE. *Lancet* (London, England). 1964 Jun 6;1(7345):1236–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14152626>
37. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Feb;7(1):51–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525271>
38. Shamliyan TA, Choi J-Y, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang S-Y, Taylor FR, et al. Preventive Pharmacologic Treatments for Episodic Migraine in Adults. *J Gen Intern Med*. 2013 Sep 17;28(9):1225–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592242>
39. Casucci G, Villani V, Cologno D, D’Onofrio F. Polytherapy for migraine prophylaxis. *Neurol Sci*. 2012 May 30;33 Suppl 1(S1):S147-50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-012-1060-7>
40. Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *J Headache Pain*. 2012 Jan 19;13(1):53–9. Available from: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1007/s10194-011-0395-4>
41. Álvaro-González LC, Fernández-García JM, Aranzábal-Alustiza I, Castillo-Calvo B, Iriondo-Etxenagusia I, Rodríguez-Antigüedad A. [Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience]. *Rev Neurol*. 2012 Oct 1;55(7):385–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011856>

Aplicación de la ingeniería tisular en la Enfermedad de Crohn perianal

Application of tissue engineering in perianal Crohn's Disease

Ercoreca-Tejada, Saioa¹; Martín-Piedra, Miguel Ángel²; Segura-Reyes, Inmaculada¹; Conde-Muñoz, Raquel¹; Torres-Alcalá, Tomás¹; Villar-del-Moral, Jesús María¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Andalucía

²Facultad de Medicina de Granada, Andalucía

Resumen

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de los artículos más relevantes que han sido publicados en revistas científicas de impacto durante los últimos años con el objetivo de conocer las nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de las complicaciones fistulosas de la Enfermedad de Crohn que repercuten de forma importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Las Terapias Avanzadas en este campo, se centran en las células madre como nuevo enfoque en el tratamiento de las fistulas perianales de los enfermos de Crohn. Dentro de la Ingeniería Tisular, el método empleado es la transferencia de células que pueden proceder de diferentes fuentes (mesenquimales o hematopoyéticas) y con diferentes formas de aplicación (local o sistémica) además de distinto origen (alogénico o autólogo). Las células madre pueden obtenerse de tejido adiposo, médula ósea o de origen hematopoyético. La forma más frecuente empleada es a partir de tejido adiposo alogénico administrándolas de forma local en el trayecto de la fistula ya que de esta manera existen menos efectos adversos y la obtención tiene menor morbilidad en comparación con el resto de métodos. Las células de origen hematopoyético, hasta hoy, tienen un número relativamente elevado de efectos adversos que no las convierten en una opción aceptable en el tratamiento de estas complicaciones. Actualmente, a pesar de ser una opción de tratamiento aparentemente eficaz y segura, son necesarios más estudios que impliquen mayor número de pacientes con muestras más homogéneas y con un seguimiento mayor en el tiempo.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; fistula perianal; Ingeniería Tisular; Células Madre.

Abstract

In this work we have reviewed the most relevant articles that have been published in scientific journals of great impact for the last years in order to know the new therapeutic options in the treatment of the fistulous complications in Crohn's Disease, which widely affect to the quality of life in those patients who suffer from it. Advanced Therapies in this field focus on stem cells as a new approach in the treatment of perianal fistulas of Crohn's patients. Within Tissue Engineering, the method used is the transfer of cells that can come from different sources (mesenchymal or hematopoietic) and with different ways of application (local or systemic) as well as from different origin (allogeneic or autologous). Stem cells can be obtained from adipose tissue, bone marrow or hematopoietic origin. The most frequent form used is from allogeneic adipose tissue, administering them locally in the path of the fistula since, this way, there are fewer adverse effects and its obtaining has lower morbidity and mortality compared to the rest of the methods. Cells of hematopoietic origin, up to now, have a relatively high number of adverse effects that do not make them an acceptable option in the treatment of these complications. Currently, despite being an apparently effective and safe treatment, it is completely necessary to have more patients with more homogeneous samples and a longer follow-up over time.

Keywords: Crohn's Disease; perianal fistula; Tissue Engineering; Stem cells.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología crónica con un origen desconocido, aunque con gran implicación inmunológica, que se caracteriza por la inflamación transmural de la pared intestinal. Sus manifestaciones clínicas responden a diferentes patrones

entre las que se destacan la enfermedad estenosante (fibrosis cicatricial) o la fistulizante (fistulas de diferente localización, perianal, enterocutánea, enteroentérica, rectovaginal, etc) (1) (Figura 1).

En la actualidad no existe un tratamiento definitivo para la EC y es aquí donde radica su impacto sobre la población afecta.

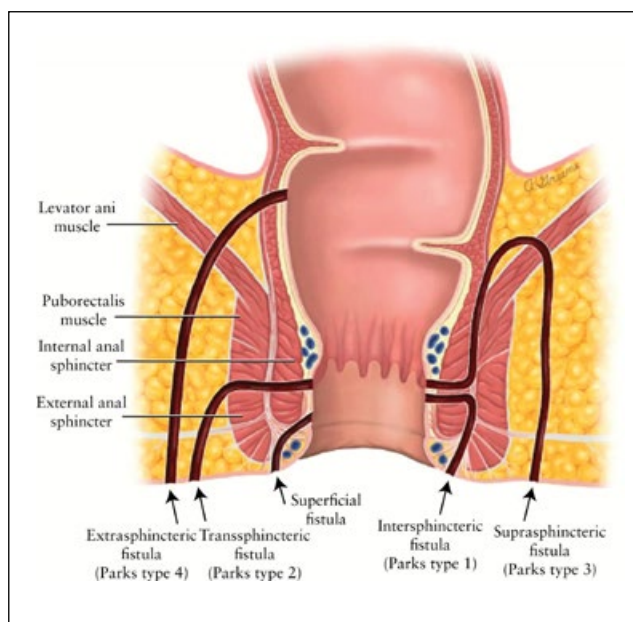


Figura 1.

Existen varias opciones terapéuticas que alivian el dolor o la sintomatología pero sin descartar por completo la aparición de crisis intermitentes características de esta enfermedad, lo que implica numerosos ingresos con repercusión, por tanto, en la calidad de vida de los pacientes con dicha enfermedad (1).

Una de las complicaciones más relevantes que pueden presentar estos pacientes es el desarrollo de fístulas perianales. Se estima que el 26% de los pacientes con EC las desarrollan en las dos primeras décadas tras el diagnóstico (1,2). Entre las opciones de tratamiento llevadas a la práctica actualmente, se encuentran las terapias médicas con mesalazina, corticosteroides sistémicos, anti-TNF o la cirugía. También existen opciones quirúrgicas como son el drenaje de abscesos perianales, la tutorización de fístulas o las derivaciones (ostomías), teniendo éstas últimas una mayor morbilidad y disminuyendo de forma importante la calidad de vida del paciente (2). Sin embargo, a pesar de las opciones de tratamiento comentadas, un 25% de los pacientes son refractarios a todas ellas y el 50% no responden a ninguna siendo la solución definitiva una cirugía agresiva a edades muy tempranas de la vida (3).

Por tanto, hasta ahora los enfoques terapéuticos en el tratamiento de la EC no tienen una eficacia del 100%, y existe la necesidad de estudio en nuevos campos como son las Terapias Avanzadas y, concretamente, es en la Ingeniería Tisular donde surge una nueva posibilidad terapéutica. Se define la Ingeniería Tisular como un campo interdisciplinar que aplica la ingeniería y las ciencias de la vida para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función de los tejidos utilizando para ello diferentes métodos como la transferencia (células), la inducción (biomateriales), elaboración de constructos (células y biomateriales) y descelularización (4). Desde este nuevo punto de vista de las Terapias Avanzadas, la terapia con células madre procedentes de distintas fuentes (mesenquimales o hematopoyéticas) y con diferentes formas de administración (local o sistémica) pueden constituir una nueva opción terapéutica en las complicaciones perianales de la EC.

El objetivo del presente trabajo es la revisión de las publicaciones científicas que se centran en el uso de las células madre como terapia local o sistémica en el tratamiento de fístulas perianales que suponen una de las complicaciones más relevantes en el contexto de la EC.

SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

Tras la revisión de la literatura científica se han recuperado 29 trabajos correspondientes a artículos y revisiones relevantes empleando la base de datos de investigación biomédica PubMed hasta mayo de 2019. Los términos que se han empleado en la búsqueda son "Crohn's disease and stem cell", "perianal fistula and stem cell", "perianal disease and stem cell", "Crohn's disease and advanced therapies", "perianal fistula and advanced therapies", "perianal disease and advanced therapies". Prácticamente, la totalidad de la literatura consultada hace referencia a nuevos enfoques terapéuticos basados en la aplicación de células madre (terapia celular) para el manejo de fístulas perianales. Dependiendo del origen de las células madre empleadas en el tratamiento de las fístulas perianales en la EC, podemos dividirlos en células de origen mesenquimal o hematopoyético, que a continuación se describen.

• Terapias avanzadas con células de origen mesenquimal:

En la médula ósea humana podemos distinguir dos tipos de poblaciones de células progenitoras, por un lado, las estromales, mesenquimales o no hematopoyéticas y por otro lado las hematopoyéticas (5).

Las células madre mesenquimales (MSC) también conocidas como células madre estromales, son células multipotenciales que proceden del mesodermo y que presentan una alta plasticidad para diferenciarse in vitro bajo condiciones estándar de cultivo a osteoblastos, adipocitos y condrocitos, así como tasas de proliferación elevadas que las hacen especialmente interesantes en las aplicaciones de la ingeniería tisular (6, 7). Estas células tienen una gran capacidad inmunoreguladora y reparadora, por lo que se han empleado como terapias avanzadas en enfermedades refractarias al tratamiento existente hasta ahora, como son las complicaciones perianales en la EC (8).

Dentro de las MSC, la gran mayoría de trabajos han utilizado poblaciones celulares derivadas del tejido adiposo y derivadas de médula ósea.

a) Células madre derivadas del tejido adiposo (ADSC)

La fuente principal de las ADSC es el tejido adiposo del cual pueden aislarse a partir de un lipoaspirado, que constituye un procedimiento con una morbilidad baja. Además, el tejido adiposo ofrece alto número de ADSC por volumen de lipoaspirado. Por otro lado, y a parte de tener una fácil obtención, las ADSC poseen la capacidad de diferenciarse hacia distintas células tanto de origen mesodérmico, endodérmico y ectodérmico, sugiriendo la pluripotencialidad de esta población celular (9,10).

Prácticamente la totalidad de los trabajos que han estudiado la administración de las ADSC en la fístula perianal en la EC, han realizado dicha aplicación de forma local, mediante inyecciones en el tracto de la fístula (11-16).

Asimismo, las ADSC empleadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn pueden administrarse bien de forma alogénica (obtenidas de una persona distinta al paciente) o bien de forma autóloga (obtenidas del propio paciente).

En cuanto al origen alogénico, las células madre mesenquimales del adulto se consideran células inmunológicamente privilegiadas por presentar bajo niveles de HLA de clase I y carecer de HLA de clase II, CD80, CD40 y CD86, lo que contribuye a una respuesta inmunitaria innata y adaptativa reducida por parte del sistema inmune del receptor (11, 17). Estas características, por tanto, apoyan el uso de ADSC alogénicas sin necesidad de supresión de la inmunidad del huésped.

En este sentido De la Portilla et al, en un ensayo en fase I y II, aplicó una inyección intralesional con 20 millones de ADSC alogénicas con un seguimiento posterior de 12 semanas y repitien-

do la aplicación de la inyección con 40 millones de dichas células si la fístula se encontraba parcialmente cerrada siguiendo al paciente hasta la semana 24. El 69,2% de los pacientes presentó una reducción en el número de fístulas y un 30% de los pacientes presentó el cierre completo de los trayectos fistulosos (11). Por otro lado Panés et al realizó un ensayo doble ciego donde asignó al azar el tratamiento mediante una sola inyección de 120 millones de ADSC frente a un grupo control que recibió 24 mL de solución salina y evaluó la respuesta a la semana 24 con un resultado de remisión, definida como el cierre de todos los orificios fistulosos externos y ausencia de colecciones mayores de 2 cm, del 50% frente al 34% respectivamente (12). Este mismo grupo de trabajo amplió el tiempo de seguimiento hasta la semana 52 de los pacientes tratados publicando, a los dos años, los resultados obtenidos teniendo un 56,3% de remisión en los que recibieron tratamiento local con células madre frente a un 38,6% en los controles (13).

En relación a los efectos adversos registrados, los más frecuentes fueron el absceso perianal (13%) o la proctalgia (9%) (12,13) que tuvieron una mayor incidencia en el grupo que no fue tratado con células madre (13).

Así la eficacia y seguridad en los estudios con este tipo de células apoyan que el empleo de inyecciones locales intralesionales en la fístula perianal de la EC es un procedimiento relativamente seguro y con mayor eficacia cuando se compara frente a terapias convencionales o placebo.

Además de la aplicación en el tracto de la fístula perianal también existen estudios que administran las ADSC de forma alogénica en fístulas de localización rectovaginal en el contexto de la EC. Mediante la inyección intralesional de 20 millones de células madre en la fístula rectovaginal se obtiene un 60% de curación registrado a la semana 52 tras el tratamiento, sin aparición de ningún efecto adverso (14), lo que también sugiere la seguridad y eficacia de estos tratamientos con terapias avanzadas en el manejo de otras complicaciones fistulosas de la EC.

Por otro lado, la aplicación de las ADSC en este tipo de tratamientos pueden provenir del mismo paciente a tratar, es decir, de forma autóloga. García-Olmo et al publica en 2003 el primer ensayo con ADSC autólogas donde se trató a una paciente de 33 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de 11 años de evolución con fístula rectovaginal recurrente con mala respuesta al tratamiento quirúrgico. Se emplearon 9 millones de células procedentes de la misma paciente, de tejido adiposo, localmente sobre la fístula presentando esta resolución sin recaída posterior tras tres meses de seguimiento (16).

Posteriormente, García-Olmo et al llevó a cabo un ensayo clínico en fase I para comprobar la viabilidad y seguridad de la inyección de 30 millones de células madre en este caso procedentes del mismo paciente en varios tipos de fístulas (rectovaginal, enterocutánea y perianal). El 75% de las fístulas se consideraron curadas por presentar un orificio fistuloso de salida cerrado por completo con una media de seguimiento de 22 meses. Además ninguno de los pacientes presentó efectos adversos relevantes durante el estudio (15). Con este estudio no se puede afirmar la eficacia de la terapia, pero sí la seguridad del lipoaspirado de origen autólogo en el tratamiento de las complicaciones fistulosas en la EC. A pesar de esto, es necesaria la publicación de estudios con un mayor número de pacientes.

En 2008, se publicó un trabajo donde se comparó la administración en la fístula perianal de ADSC autólogas junto con pegamento de fibrina, frente a la aplicación de pegamento solo en un ensayo controlado aleatorizado de 49 pacientes (14 con enfermedad de Crohn) evidenciando una diferencia significativa en la curación, siendo del 71% en los pacientes a los que se les aplicó ADSC frente al 16% en el grupo control. Los autores del estudio sugieren que las ADSC autólogas pueden tener tanto un efecto antiinflamatorio como reparador siendo efectivas en el tratamiento de la enfermedad perianal en la EC (18,19).

Así, el origen autólogo de las ADSC podría utilizarse también como posible fuente para obtener material terapéutico en las fístulas en la EC ya no sólo perianales sino también en otras localizaciones como la rectovaginal. La aplicación autóloga de células, por tanto, supone una nueva opción terapéutica libre de riesgo inmunológico en pacientes de EC.

b) Células madre derivadas de la médula ósea (BMSC)

Las BMSC fueron las primeras MSC en descubrirse, en la médula ósea, y a partir de aquí se han descrito en otros lugares como el cordón umbilical, el tejido adiposo, la pulpa dental o el músculo, todas ellas con demostrada multipotencialidad. La obtención de BMSC es más compleja y con mayor morbilidad que las ADSC ya que es preciso un método más invasivo, generalmente mediante punción y aspirado de médula en la cresta ilíaca. Como se ha mencionado anteriormente, la obtención de ADSC se realiza normalmente mediante lipoaspirado o, en contadas ocasiones, en forma de biopsia grasa y, por tanto, es un método más asequible para el paciente. Por otro lado y al igual que las ADSC, las BMSC pueden tener origen alogénico o autólogo (20,21).

En primer lugar, y respecto al origen alogénico, Molendijk et al publicaron un ensayo en el que participaron 21 pacientes refractarios a tratamientos convencionales de la EC como son anti-TNF, antibioterapia, esteroides, metotrexato, cirugía o combinación de varios. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a varios grupos que recibieron 1 millón (grupo 1), 3 millones (grupo 2) y 9 millones (grupo 3) de BMSC respectivamente frente a un grupo control al que se le aplicó una solución de NaCl al 0,9%. En todos los grupos la aplicación fue mediante inyección local en el trayecto fistuloso. La evaluación de los resultados clínicos se realizó después de 6, 12 y 24 semanas. La curación se consideró como la ausencia de drenaje y menos de 2 cm de absceso perianal, este último determinado por resonancia magnética. Después de 6 semanas de tratamiento, se observó la curación en el 60% de los pacientes del grupo 1, en el 80% del grupo 2, y en el 20% del grupo 3, frente al 16,7% del grupo que no recibió BMSC. En la semana 12, la curación se observó en el 40% del grupo 1, 80% en el grupo 2, y 20% en el grupo 3, frente a 2 pacientes en el grupo control (33,3%). Estos efectos se mantuvieron hasta la semana 24 y aumentaron hasta un 80% de curación en el grupo 1 (22). Estos resultados no sólo sugieren la efectividad de la aplicación de células madre mesenquimales de forma local en la remisión de las complicaciones perianales de la EC, sino que además, este efecto es dosis-dependiente, al no ser igual la respuesta en los diferentes grupos experimentales.

En cuanto a la seguridad del procedimiento, todos los pacientes incluidos en el ensayo refirieron proctalgia en la primera semana tras el tratamiento. Un paciente de cada uno de los cuatro grupos, desarrolló un absceso perianal que precisó drenaje quirúrgico. No se describieron otros efectos adversos graves durante el ensayo (22).

Podemos concluir que la aplicación de BMSC local alogénicas en la fístula perianal de la EC es un procedimiento seguro y que la aplicación de 3 millones de BMSC parece promover con más eficacia, en comparación con el resto de grupos, la curación de la fístula. Sin embargo, se requiere más investigación en este sentido para profundizar en la efectividad y seguridad de este tipo de tratamiento de terapia celular.

Por otro lado, también se ha descrito la aplicación de las BMSC de forma autóloga. Ciccocioppo et al publicaron un estudio prospectivo con el objetivo de estudiar la viabilidad, seguridad y eficacia de la inyección intrafistular de BMSC autólogas en pacientes que ya habían recibido tratamientos convencionales para las complicaciones de la EC incluyendo anticuerpos monoclonales y anti-TNF que fueron refractarios a todos ellos y que no suspendieron durante el ensayo. Se administraron 50 millones de BMSC en el trayecto fistuloso en 10 pacientes cada 4 semanas que fueron seguidos durante 12 meses con reevaluaciones a los 3, 6 y 12 meses. En cuanto a la eficacia, siete de

diez pacientes presentaron “remisión”, entendiendo como “remisión”, la incapacidad para introducir un estilete a través de los orificios fistulosos sin drenaje a pesar de compresión sobre el trayecto. Tres de los diez pacientes presentaron “mejora” de la enfermedad, entendiendo como “mejora”, la reducción al 50% del número de trayectos fistulosos. Además en este trabajo, se evaluó mediante RMN la presencia de mayor tejido regenerativo y disminución de tejido fibrótico en los tractos de las fístulas teniendo una implicación positiva en cuanto a la funcionalidad de los esfínteres. Con controles endoscópicos también se pudo evaluar el estado de la mucosa rectal que presentó mejoría de la inflamación en todos los casos. Estos resultados observados con la RMN se pudieron evidenciar a partir de la segunda inyección de BMSC que parece estar en relación con el aumento de células T reguladoras circulantes que se mantuvieron durante todo el tratamiento y seguimiento. Según este estudio, las BMSC influyen en el retraso de la apoptosis de células T reguladoras haciendo que estas medien en la patogenia de la EC.

Respecto a la seguridad, no se evidenció ningún efecto adverso durante la administración de las BMSC (8).

Estos mismos autores publicaron años más tarde los resultados obtenidos en el seguimiento de estos pacientes durante cinco años con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de esta terapia teniendo en cuenta la aparición de recidiva o remisión sin empleo de tratamiento médico ni quirúrgico. Los pacientes fueron evaluados anualmente tras el tratamiento ya recibido. Los resultados obtenidos en cuanto al periodo libre de recaída (entendiéndola como ausencia de clínica relacionada con la fístula perianal) fueron del 88% de los pacientes el primer año, el 50% a los dos años y 37% a los 4 años. Durante todo el periodo evaluado se recogieron efectos adversos como dolor abdominal, cefalea, proctalgia, diarrea, eritema, náuseas y fiebre no atribuyéndose con la terapia de BMSC (23).

Parece seguro y relativamente eficaz a largo plazo la administración autóloga local de BMSC en la enfermedad perianal refractaria de la EC. Sin embargo, es necesario tener en cuenta, que durante el ensayo realizado por Ciccocioppo et al, los pacientes no suspendieron sus tratamientos habituales como son los anticuerpos monoclonales o la terapia con anti-TNF, por lo que no podemos concluir que la ingeniería tisular, en este caso, esté potenciada por las terapias convencionales o viceversa.

- **Terapias avanzadas con células de origen hematopoyético:**

El mecanismo fundamental de las células de origen hematopoyético es el restablecimiento del sistema inmune (SI) eliminando las células linfocitarias tipo T mediante quimioterapia con la posterior reconstitución de la población linfocitaria a partir de las células madre. Si el origen de las células es autólogo, la predisposición genética del paciente a padecer la enfermedad no varía, por lo que podrían aparecer crisis recurrentes. Sin embargo, cuando se trata de células alogénicas, se reemplaza el SI por el del donante, pero dada la elevada morbilidad no se acepta esta vía de tratamiento en enfermedades no tumorales (24). Estas células se administran mediante trasplante de precursores hematopoyéticos (TPHA) que consiste en quimioterapia seguida de infusión intravenosa de los precursores autólogos (3).

Los primeros casos descritos en la literatura son pacientes con EC que recibieron TPHA por otro motivo y mejoraron clínicamente de la EC. Posteriormente se comenzó a publicar pequeñas series de casos con TPHA dirigido a la propia EC (3).

Hernanz et al realizaron un estudio retrospectivo de los pacientes que habían recibido TPHA autólogo con EC refractaria. Todos los pacientes habían sido refractarios a al menos 6 terapias médicas o cirugía. Los siete pacientes incluidos en el estudio

habían sido sometidos a varias etapas durante el tratamiento: movilización, aféresis y criopreservación, acondicionamiento e implante intravenoso de $2-4 \times 10^6$ células CD34+ / kg. Tras 6 meses, el 43% de los pacientes presentaron remisión clínica y endoscópica, el 14% presentó mejoría clínica sin remisión y el 43% presentaban enfermedad activa que requirió el reinicio del tratamiento convencional. Tras 30 meses después del tratamiento 5 de los 7 pacientes (71%) presentaron recidiva de la enfermedad con necesidad de reintroducir tratamiento médico. Al final del seguimiento, a los 48 meses, un 42,8% de los pacientes presentaba remisión clínica con tratamiento médico y un 28,6% remisión clínica sin tratamiento médico.

En cuanto a las complicaciones, destacaron la neutropenia febril, la mucositis (86%) y una infección por *Clostridium difficile*. No se describieron neoplasias u otras enfermedades autoinmunes (3).

Tras la revisión de estos resultados se puede sugerir que el TPHA puede estar en relación con la remisión de la EC pero que además puede hacer que tratamientos médicos que ya no resultaban eficaces en algunos pacientes, vuelvan a serlo tras el trasplante. El principal problema de este tratamiento, no obstante, sigue siendo su toxicidad.

En 2015, Hawkey et al publicaron en el ensayo ASTIC, un ensayo aleatorizado de grupos paralelos que se llevó a cabo en seis países europeos, en el que se comparó el TPHA autólogo frente a los tratamientos convencionales de la EC refractaria. 23 pacientes se sometieron a movilización, aféresis, acondicionamiento e infusión de, mínimo, 3×10^6 CD34+ células / kg frente a 22 pacientes con terapia convencional con un seguimiento de 1 año. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la proporción de pacientes que cumplieron la definición del estudio de la remisión de la enfermedad sostenida siendo del 8,7% en el grupo de TPHA frente al 4,5% en el grupo control, entendiendo remisión sostenida de la enfermedad como la no utilización de fármacos en los últimos 3 meses y ninguna evidencia de enfermedad activa ni endoscópica ni radiológica.

En relación a la seguridad del estudio, se describieron frecuentes eventos adversos. 76 pacientes en el grupo que recibió TPHA frente a 38 en el grupo control además de una muerte en el grupo del trasplante por síndrome obstructivo sinusoidal. Probablemente, el objetivo del ensayo ASTIC se planteó de forma muy exigente, por lo que los resultados obtenidos no apoyaron el empleo de precursores hematopoyéticos como una terapia alternativa en la EC refractaria (25).

Por otra parte, López García et al, realizaron el TPHA autólogo en 29 pacientes seguidos durante 12 meses. A los 6 meses, el 70% de ellos, alcanzó la remisión clínica entendida como ausencia de tratamiento médico, al año, el 61% y a los 5 años el 15%. Tras la recaída se reintrodujo el tratamiento convencional teniendo mejor respuesta que previamente al trasplante (80% remisión). Entre los efectos adversos más relevantes destacó la muerte de un paciente debida a infección por Citomegalovirus. Aunque la recaída ocurrió en la mayoría de los pacientes, la respuesta al tratamiento médico retomado mejoró significativamente (26).

Por otro lado, Brierley et al publicaron un ensayo donde se trasplantaron 89 pacientes con un porcentaje de remisión o mejoría clínica del 64% entendido como ausencia de dolor abdominal y heces normales. En el 4% de los pacientes la enfermedad empeoró respecto al estado previo. Los efectos adversos fueron similares a los publicados en enfermedades como mieloma o linfoma (27).

Snowden et al publicó resultados similares a los descritos, en los que la carga de efectos adversos tras el TPHA era alta. Sin embargo, los pacientes respondían mejor a la terapia convencional que había sido suspendida previa al trasplante y a la que eran refractarios en un principio (28). Otros ensayos, como el de Lindsay et al recogen resultados de efectos adversos frecuentes y graves tras el trasplante como la muerte de un paciente por síndrome sinusoidal (29).

Autor	Referencia	Origen	Obtención	Procedencia	Administración
F. De la Portilla et al	11	Mesenquimal	ADSC	Alogénicas	Local
Panés et al	12	Mesenquimal	ADSC	Alogénicas	Local
Hernanz et al	3	Hematopoyético	TPHA	Autólogas	Sistémica
Panés et al	13	Mesenquimal	ADSC	Alogénicas	Local
García-Olmo et al	15	Mesenquimal	ADSC	Autólogas	Local
Ciccocioppo et al	8	Mesenquimal	BMSC	Autólogas	Local
García-Olmo et al	16	Mesenquimal	ADSC	Autólogas	Local
García-Arranz et al	14	Mesenquimal	ADSC	Alogénicas	Local
Hawkey	25	Hematopoyético	TPHA	Autólogas	Sistémica
Molendijk	22	Mesenquimal	BMSC	Alogénicas	Local
López-García et al	26	Hematopoyético	TPHA	Autólogas	Sistémica
Brierley et al	27	Hematopoyético	TPHA	Autólogas	Sistémica
Ciccocioppo et al	23	Mesenquimal	BMSC	Autólogas	Local
Snowden et al	28	Hematopoyético	TPHA	Autólogas	Sistémica
Lindsay et al	29	Hematopoyético	TPHA	Autólogas	Sistémica

Tabla 1. Artículos revisados acerca de la aplicación de células madre en la enfermedad perianal en enfermos de Crohn

CONCLUSIONES

La EC es una patología conocida pero, en cuanto a sus complicaciones fistulosas, ya sean perianales o en otras localizaciones, el tratamiento actual no tiene resultados lo suficientemente satisfactorios. Estas complicaciones generan un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. En este sentido, las Terapias Avanzadas podrían suponer una nueva solución a la terapéutica de las fistulas perianales de los pacientes con EC. Concretamente, dentro del marco de las Terapias Avanzadas y la Ingeniería Tisular, la transferencia celular es el método empleado con mayor frecuencia en los diferentes trabajos publicados. La literatura revisada emplea células madre mesenquimales o hematopoyéticas, dentro de las cuales, se pueden utilizar de forma alogénica o autóloga. Además en cuanto a las MSC, éstas se pueden obtener de tejido adiposo o de médula ósea.

En general, la gran mayoría de ensayos realizados, emplean las ADSC alogénicas con administración local en el trayecto fistuloso. La obtención de dichas células de tejido adiposo supone una menor morbilidad con respecto a otras fuentes de células madre, y ofrece gran cantidad de células con respecto al volumen de tejido. Esto hace que sean una fuente celular ideal para este propósito. Además, es más frecuente emplearlas de forma alogénica por ser células inmunológicamente privilegiadas (bajos niveles de HLA I y carecer de HLA II). Por otro lado, es un procedimiento relativamente seguro con escasa aparición de efectos adversos.

En relación a la utilización de progenitores hematopoyéticos, el principal inconveniente del TPHA es la toxicidad, siendo relativamente frecuente los efectos adversos graves.

En definitiva, son necesarios más ensayos en este ámbito con un mayor número de pacientes. Los resultados obtenidos hasta ahora apoyan que las Terapias Avanzadas podrían ser una nueva herramienta en el tratamiento de las complicaciones fistulosas (perianales y en otras localizaciones) de la EC. Además sería interesante ampliar el conocimiento en otras áreas de la Ingeniería Tisular, empleando otros métodos como pueden ser la elaboración de constructos a partir de células y biomateriales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panes J, Reinisch W, Rupniewska E, et al. Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(42):4821–4834
2. Lightner AL, Faubion WA. Mesenchymal stem cell injections for the treatment of perianal Crohn's disease: what we have accomplished and what we still need to do. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1267–1276
3. Hernanz N, Sierra M, Volpato N et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: Experience in our centre. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(1):16–22
4. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260:920–6
5. Mishra PJ, Banerjee D. Activation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2017. 1554:201–209
6. Guadix JA, Zugaza JL, Galvez-Martin P. Characteristics, applications and prospects of mesenchymal stem cells in cell therapy. *Med Clin*. 2017; 148:408–14
7. Zhang X.M, Zhang Y.J, Wang W, Wei Y.Q, Deng H.X. Mesenchymal Stem Cells to Treat Crohn's Disease with Fistula. *Hum. Gene Ther*. 2017;28:534–540
8. Ciccocioppo R, Bernardo M. E, Sgarella A, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(6):788–798
9. Naderi N, Combella E. J, Griffin M, et al. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. *Int Wound J*. 2017;14(1):112–124
10. Martín-Piedra MA, Alfonso-Rodríguez CA, Zapater A et al. Effective use of mesenchymal stem cells in human skin substitutes generated by tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2019;29;37:233–249

11. De la Portilla F, Alba F, Garcia-Olmo D, Herrerias J.M, Gonzalez F.X, Galindo A. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: Results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2013;28:313–323
12. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1281–1290
13. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2018;154:1334–1342
14. Garcia-Arranz M, et al. Treatment of Crohn's-Related Rectovaginal Fistula With Allogeneic Expanded-Adipose Derived Stem Cells: A Phase I-IIa Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:1441–1446
15. García-Olmo D, García-Arranz M, Herrerias D, Pascual I, Peiro C, Rodríguez-Montes JA. A phase I clinical trial of the treatment of crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rect.* (2005) 48:1416–23
16. Garcia-Olmo D, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:451–454
17. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:629–640
18. Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herrerias D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:1417–23
19. Tozer PJ, Burling D, Gupta A. et al. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:5–22
20. Kagami H, Agata H, Tojo A. Bone marrow stromal cells (bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells) for bone tissue engineering: basic science to clinical translation. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:286–9
21. Bianco P., Robey P. G., Simmons P. J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell.* 2008;2(4):313–319
22. Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, Peeters KC, Wasser MN, Dijkstra G. et al. Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Promote Healing of Refractory Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2015;149:918–27
23. Ciccocioppo R, Gallia A, Sgarella A, Kruzliak P, Gobbi PG, Corazza GR. Long-term follow-up of Crohn disease fistulas after local injections of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(6):747–755
24. Turse EP, Dailey FE, Naseer M, Partyka EK, Bragg JD, Tahan V. Stem cells for luminal, fistulizing, and perianal inflammatory bowel disease: a comprehensive updated review of the literature. *Stem Cells Cloning.* 2018;11:95–113
25. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(23):2524–34
26. López-García A, Rovira M, Jauregui-Amezaga A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: efficacy in a single-centre cohort. *J Crohns Colitis.* 2017;11(10):1161–1168
27. Brierley CK, Castilla-Llorente C, Labopin M, et al. A retrospective survey of long-term outcomes from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1097–1103
28. Snowden JA, Panés J, Alexander T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in severe Crohn's disease: a review on behalf of ECCO and EBMT. *J Crohns Colitis.* 2018;12(4):476–488
29. Lindsay JO, Allez M, Clark M, et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):399–406

Adenoma suprarrenal izquierdo como causa de un hiperaldosteronismo primario

Adenoma left suprarrenal as a cause of a primary hyperaldosteronism

Díaz-García, Juan Daniel¹; Santa-Cruz, Norma Mateos²

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

²Servicio de Endocrinología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

Resumen

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es de las primeras causas de hipertensión arterial secundaria. Su prevalencia está entre el 5 %-10 % cuando se usa rutinariamente el cociente aldosterona sérica/ARP (aldosterona-renina ratio: ARR) en el estudio de la hipertensión arterial. La clínica se caracteriza por la pérdida urinaria de potasio e hidrogeniones, intercambiados por sodio, puede producir hipopotasemia y alcalosis metabólica, de grado variable según la duración y severidad del cuadro. El diagnóstico requiere confirmación habitualmente mediante una carga salina o una prueba con fludrocortisona. La caracterización de los subtipos se realiza inicialmente con pruebas de imagen. La espironolactona sigue siendo la piedra angular del tratamiento médico cuando no hay una indicación quirúrgica, o si ésta es rechazada por el paciente.

Palabras clave: Hipertensión arterial secundaria; Hiperaldosteronismo primario; Adenoma suprarrenal; Hipocalemia; Alcalosis metabólica.

Abstract

Primary hyperaldosteronism (PAH) is one of the first causes of secondary arterial hypertension. Its prevalence is between 5% -10% when the serum aldosterone / ARP ratio (aldosterone-renin ratio: ARR) is routinely used in the study of arterial hypertension. The clinical symptoms are characterized by the urinary loss of potassium and hydrogen ions, exchanged for sodium, can cause hypokalemia and metabolic alkalosis, varying in degree depending on the duration and severity of the condition. Diagnosis usually requires confirmation by a saline load or fludrocortisone test. The characterization of the subtypes is initially performed with imaging tests. Spironolactone remains the cornerstone of medical treatment when there is no surgical indication, or if it is rejected by the patient.

Keywords: Secondary arterial hypertension; Primary hyperaldosteronism; Adrenal adenoma; Hypokalemia; Metabolic alkalosis.

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario es la forma más común de hipertensión potencialmente curable con una prevalencia del 5 al 10% en pacientes con hipertensión, que se caracteriza por la producción excesiva de aldosterona. El exceso de aldosterona tiene efectos perjudiciales independientes del control de la presión arterial, como lo demuestra el mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y el daño al órgano diana en pacientes con esta patología en comparación con pacientes con hipertensión esencial^{1,2,3}.

El hiperaldosteronismo primario es causado principalmente por un adenoma productor de aldosterona o hiperplasia suprarrenal bilateral. El diagnóstico es primordial porque la hipertensión se puede curar o mejorar notablemente mediante una suprarrenalectomía unilateral y resolver el exceso de aldosterona en la mayoría de los casos. En contraste, los pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral generalmente se tratan con un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, pero los niveles de renina en plasma deben controlarse como una respuesta terapéutica (así

como para la presión arterial) porque la renina suprimida, independientemente del control de la presión arterial, se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiometabólicos y muerte en relación con pacientes con hipertensión esencial^{4,5}. En estudios recientes han demostrado que el hiperaldosteronismo primario puede ser mucho más prevalente cuando se miden aldosterona plasmática (AP), la actividad de renina plasmática (ARP) y la relación AP/ARP en el tamizaje de esta enfermedad^{6,7}. En relación a la etiología del hiperaldosteronismo primario, los subtipos más prevalentes son la hiperplasia suprarrenal bilateral o hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona. Otras causas son el hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) (aldosteronismo reparable por glucocorticoides) y el HF-II (aldosteronismo no reparable por glucocorticoides), la hiperplasia adrenal primaria y el carcinoma suprarrenal⁸. El patrón histopatológico del adenoma suprarrenal es de crecimiento alveolar, en nidos o cordón con uno o varios de los cuatro tipos de células diferentes existentes: células fasciculares, células glomerulosas, células reticulares e híbridas. Las más frecuentes y responsables del color del tumor son las fasciculares, con un amplio y pálido citoplasma cargado de lípidos; las que recuerdan a la capa glomerulosa tienen citoplasma

escaso vacuolado con aumento de la relación núcleo/citoplasma; las reticulares son de aspecto oncocítico y las híbridas comparten aspectos morfológicos y bioquímicos con las fasciculares y de las glomerulosas, como la capacidad para elaborar las hormonas sintetizadas en ambas capas⁹.

Los criterios para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario son⁸⁻¹⁰:

1. Hipertensión asociada con hipocalcemia espontánea o asociada con tratamiento con diuréticos.
2. Hipertensión resistente a tratamiento (tratamiento triple y que incluya un diurético).
3. Incidentaloma adrenal.
4. Antecedente de hipertensión o enfermedad vascular cerebral en familiares inmediatos menores de 50 años.

El objetivo del tratamiento es prevenir la morbimortalidad asociada con la hipertensión, las alteraciones hidroelectrolíticas y el daño cardiovascular. La aproximación terapéutica del HAP depende del subtipo etiológico. Así, la cirugía es el tratamiento de elección¹⁰.

CASO CLÍNICO

Hombre de 61 años de edad con antecedente de Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Metformina 850 mg cada 12 horas e Hipertensión arterial sistémica con diagnóstico de 6 meses de evolución en tratamiento con Losartán 50 mg cada 12 horas. Presentó cuadro clínico caracterizado por cefalea frontoparietal izquierda. A su ingreso a la unidad de urgencias presentó los siguientes signos vitales, dentro de los cuales llamaron la atención: tensión arterial 153/81 mmHg y frecuencia cardíaca 112 latidos por minuto. Se solicitaron laboratorios, dentro de los cuales destacaron: Potasio sérico 2.5 mg/dL y una gasometría arterial compatible con una alcalosis metabólica, resto de paraclínicos sin alteraciones. Ante la sospecha de un hiperaldosteronismo primario, se modificó antihipertensivo con Prazosina y 4 semanas posteriores por consulta externa se solicitó aldosterona sérica 7.7 ng/dL y actividad de renina sérica 0.2 ng/mL/hr con una relación aldosterona/actividad de renina: 38.5. Se realizó tomografía axial computarizada de abdomen simple donde se observó la presencia de un adenoma suprarrenal izquierdo (Figura 1) y se inició manejo médico con Espironolactona 50 mg cada 12 horas y Losartán 50 mg cada 12 horas, logrando cifras tensionales < 130/90 mmHg, programándose por parte del servicio de urología para la extirpación posterior de dicho tumor suprarrenal.

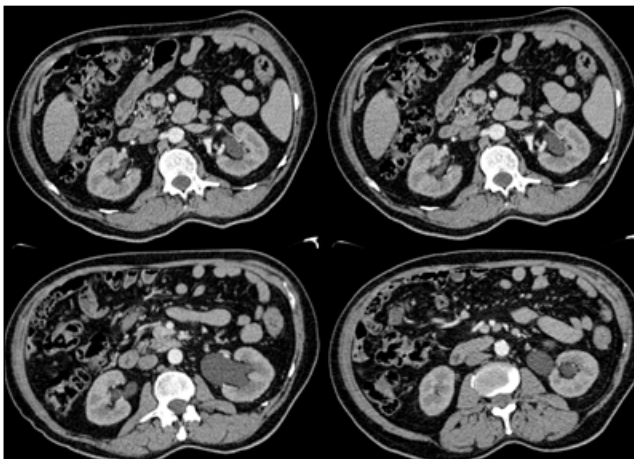


Figura 1. Imagen del segmento anterior de OD, donde se aprecia con dificultad *tyndall* hemático tenue, cuyas células obstruyen la malla trabecular.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El hiperaldosteronismo primario es una de las primeras causas de hipertensión arterial secundaria, donde es necesaria la evaluación de las glándulas suprarrenales, especialmente en los casos de hipopotasemia grave mantenida.

El tamizaje debería realizarse en hipertensos moderados, severos o resistentes a terapia usando la relación aldosterona/renina y no la medición del potasio plasmático. La sospecha de hiperaldosteronismo debe certificarse usando exámenes confirmatorios (fludrocortisona o sobrecarga salina). La importancia de su diagnóstico precoz reside en la instauración de un tratamiento adecuado (médico o quirúrgico), que se acompaña, en la mayoría de las veces, de un correcto control de las cifras tensionales y de la rápida mejoría de las lesiones de órgano diana.

REFERENCIAS

1. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams T.A, Veglio F, Gaita F, Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:41–50.
2. Kayser S.C, Dekkers T, Groenewoud H, Van Der Wilt G.J, Carel J, Van Der Wel M.C, Hermus A.R, Lenders J.W, Deinum J. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2016. 101:2826–2835.
3. Hundemer G.L, Curhan G.C, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. 6: 51–59.
4. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, Gabetti L, Mengozzi G, Williams T.A, Rabbia F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017. 69: 1811–1820.
5. Clark D, Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Can J Cardiol* 2012; 28:318–325.
6. Kim SH, Ahn JH, Hong HC. Changes in the clinical manifestations of primary aldosteronism. *KJIM* 2014;29:217–225.
7. Gómez-Hernández K, Chih How Chen K. Hiperaldosteronismo primario: una nueva perspectiva. *AMC* 2007;49:389 – 396.
8. Funder JW, Carey RM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2008;3265–3281.
9. Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. *NEJM* 2006;601-609.
10. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *JABFP* 2012;1:98-103.

COMDA

televisión



EL CANAL DE TELEVISIÓN EN INTERNET DE LOS COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS DE ANDALUCÍA



Almería

Granada

Jaén

Huelva

www.comda.tv

LA TELEVISIÓN DE LOS COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS DE ANDALUCÍA

Hernia de hiato como causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Reporte de un caso

Hiatus hernia as a cause of gastroesophageal reflux. Case report

Luesma-Bartolomé, M^a José¹; Cantarero-Carmona, Irene²; Blas-Laína, Juan Luís³; Morales-Hernández, Irene¹; Trebolle, José Fernando³

¹Departamento de Anatomía e Histología Humanas. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

²Departamento de Ciencias Morfológicas. Sección de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba

³Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

Resumen

Objetivo: Presentar un caso de hernia de hiato como causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Metodología: Mujer de 68 años valorada en Consultas Externas de Cirugía General por cuadro de dolor abdominal y pirosis. Diagnosticada de enfermedad por reflujo gastroesofágico secundaria a hernia de hiato, se propone tratamiento quirúrgico para realizar una técnica antirreflujo por vía laparoscópica.

Resultados: El postoperatorio y el seguimiento cursaron sin complicaciones evidenciándose un esófago sin alteraciones de calibre y sin dificultades en la progresión de la columna de contraste al estómago. La paciente presenta un buen estado clínico y es dada de alta definitiva.

Conclusiones: La hernia de hiato es una de las causas más frecuentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico. En caso de fracaso del tratamiento médico, la cirugía antirreflujo por vía laparoscópica es la técnica de elección, permitiendo una más rápida y mejor recuperación postoperatoria, y un buen resultado funcional a largo plazo.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico; Hernia de hiato; Cirugía laparoscópica.

Abstract

Objective: To present a case of hiatus hernia as a cause of gastroesophageal reflux disease.

Methodology: A 68-year-old woman was evaluated in External Consultations of General Surgery due to abdominal pain and heartburn. Being diagnosed with gastroesophageal reflux disease secondary to hiatus hernia, surgical treatment is proposed to perform a laparoscopic antireflux technique.

Results: The postoperative period and follow-up were without complications, evidencing an esophagus without alterations of caliber and without difficulties in the progression of the contrast column to the stomach. The patient has a good clinical condition and is definitively discharged.

Conclusions: Hiatus hernia is one of the most frequent causes of gastroesophageal reflux disease. In case of failure of medical treatment, laparoscopic antireflux surgery is the technique of choice, allowing a faster and better postoperative recovery, and a good long-term functional result.

Keywords: Gastroesophageal reflux; hiatus hernia; laparoscopic surgery.

INTRODUCCIÓN

La hernia de hiato (HH) es una alteración anatómica que implica la herniación de elementos de la cavidad abdominal a través del hiato diafragmático (1). La clasificación de las HH es esencial para el diagnóstico y el tratamiento. Según la guía de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal de 2013 (2), las HH se dividen en 4 tipos: *Hernia deslizante (Tipo I)*: dislocación cefálica del cardias en el mediastino posterior. Se produce un desplazamiento de la unión gastroesofágica por encima del diafragma. El estómago permanece en su alineación longitudinal habitual y el fundus permanece debajo de la unión gastroesofágica. *Hernia paraesofágica (Tipo II o por rodamiento)*: dislocación cefálica del

fondo gástrico con cardias en posición normal. Se produce por un defecto localizado en la membrana frenoesofágica donde el fundus gástrico sirve como punto de herniación principal, mientras que la unión gastroesofágica permanece fija a la fascia preaórtica y al ligamento arcuato mediano. *Tipo III o mixta*: dislocación cefálica del cardias y el fondo gástrico. Tanto el fundus como la unión gastroesofágica se hernian a través del hiato. *Tipo IV*: asociada a un gran defecto en la membrana frenoesofágica, por el que se hernia un órgano adicional, generalmente el colon, el bazo, el páncreas o el intestino delgado (3,4).

La incidencia de hernia de hiato en la población no es bien conocida al ser ésta una patología asintomática en muchos casos.

Sin embargo, algunos autores establecen que la incidencia de hernia deslizante es 7 veces mayor que la de hernia paraesofágica, siendo esta última más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de 4:1 (4). Se estima que más del 85% de las HH son de tipo I y las hernias de tipo II, III y IV representan aproximadamente el 15% restante. De éstas, se estima que más del 90% son tipo III y las menos prevalentes son las hernias tipo II (4).

La etiología de la mayoría de las HH de tipo I se ha asociado con traumatismos, malformaciones congénitas y factores iatrogénicos como el consumo de tabaco y alcohol o el estrés. Sin embargo, las hernias tipo II, III y IV pueden deberse a una complicación de la disección quirúrgica del hiato como ocurre durante los procedimientos antirreflujo, la esofagotomía o la gastrectomía parcial (5).

La pirosis, la regurgitación, el dolor en el pecho y la disfagia son los síntomas más frecuentes en las HH debido al reflujo gastroesofágico que se produce por la deficiencia mecánica del esfínter esofágico inferior (6).

CASO CLÍNICO

Mujer de 68 años remitida a Consultas Externas de Cirugía General por cuadro clínico de dolor abdominal y pirosis. Entre sus antecedentes personales se describen hipertensión arterial y una exéresis de fibroadenoma de mama. En el momento de la consulta presenta dolor abdominal epigástrico de 4 meses de evolución, acompañado de pirosis postprandial y cierto grado de disfonía laríngea. No presenta intolerancia digestiva, pérdida de peso ni ninguna otra clínica gastrointestinal. La exploración física revela normocoloración mucocutánea y abdomen blando, depresible sin palparse masas ni visceromegalías.

Como pruebas complementarias se realizaron las siguientes:

Análisis de sangre – Hemograma: Hemoglobina: 13'4 g/dL, Hematocrito: 40'5%, Leucocitos: 5.1000/ μ L; Bioquímica: Glucosa: 99 mg/dL, Urea: 52 mg/dL, Creatinina: 0'61 mg/dL; Coagulación: TP: 10'60 seg.

Rx tórax – sin evidencia de patología pleuropulmonar aguda.

Ecografía abdominal – hígado de tamaño normal y ecoestructura conservada, sin lesiones focales. Vesícula sin litiasis ni signos inflamatorios parietales. Vías biliares normales. Páncreas, bazo, y ambos riñones sin hallazgos significativos. Quiste cortical de 17 mm en polo inferior de riñón derecho y quistes sinusales en riñón izquierdo. No se observa líquido libre peritoneal.

Tránsito Esófago Estómago Duodenal – pequeña hernia de hiato con la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) durante la exploración. Estómago de morfología normal con pliegues gástricos regulares, buen peristaltismo y vaciamiento. Bulbo y marco duodenal dentro de la normalidad (Figura 1).

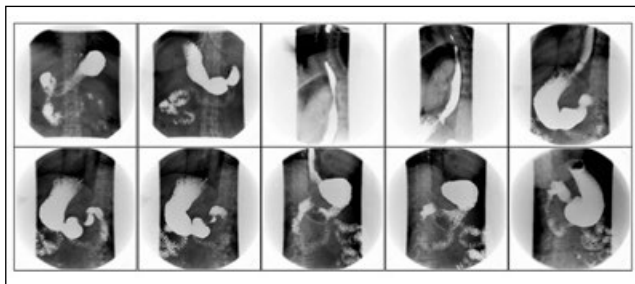


Figura 1. Serie esófago gastroduodenal preoperatoria. Reflujo gastroesofágico asociado a hernia de hiato.

Endoscopia Digestiva Alta – esófago normal. Cardias a 32 cm de arcada dental superior con hernia de hiato. Mucosa de fundus gástrico, cuerpo y antro normal. Píloro permeable con bulbo y duodeno normal.

Manometría esofágica – esfínter esofágico inferior con presión en reposo media en el límite inferior de la normalidad. Índice de relajación normal. Unión esófago-gástrica de tipo III (hernia hiatal). Cuerpo esofágico con ondas peristálticas con patrón de contracción normal, y patrón de presión intrabolo normal. Esfínter esofágico superior con presión en reposo normal. Relajación y coordinación faringoesofágica adecuadas (Figura 2).

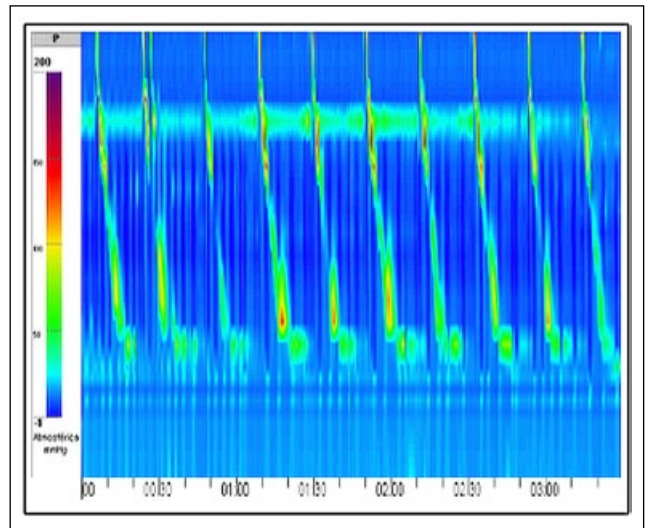


Figura 2. Evaluación de la integridad de la peristáltica. Patrón de contracción normal. Manometría esofágica de alta resolución.

pHmetría esofágica – pHmetría esofágica de 24 horas patológica con predominio en bipedestación, compatible con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Laringoscopia – importante edema retroaritenoides sugestivo de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Con la sospecha diagnóstica de hernia de hiato con enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada, y tras iniciar tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones y procinéticos con mal control de la sintomatología, se propuso tratamiento quirúrgico con técnica antirreflujo por vía laparoscópica.

El postoperatorio cursó de forma favorable siendo dada de alta el segundo día, sin dolor, con buena tolerancia digestiva, y buen aspecto de las heridas quirúrgicas. En el seguimiento en Consultas Externas la paciente permaneció asintomática, sin clínica de reflujo, disfagia, ni dolor abdominal. Se realizó un Tránsito Esófago Estómago Duodenal de control postoperatorio evidenciando el esófago sin alteraciones de calibre ni dificultades en la progresión de la columna de contraste al estómago (Figura 3). Ante estos hallazgos y el buen estado clínico de la paciente, fue dada de alta definitiva.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente de 68 años de edad que es diagnosticada de HH con la presencia de ERGE asociada. La principal sospecha de HH se produce en pacientes con acidez, regurgitación y disfagia entre otros y el diagnóstico suele producirse incidentalmente tras realizar ciertas pruebas complementarias para el estudio de dicha enfermedad. En este caso en concreto se decidió realizar las siguientes pruebas complementarias: Una radiografía de tórax que permite observar imágenes sugestivas de hernia por deslizamiento, como burbujas aéreas u opacidades

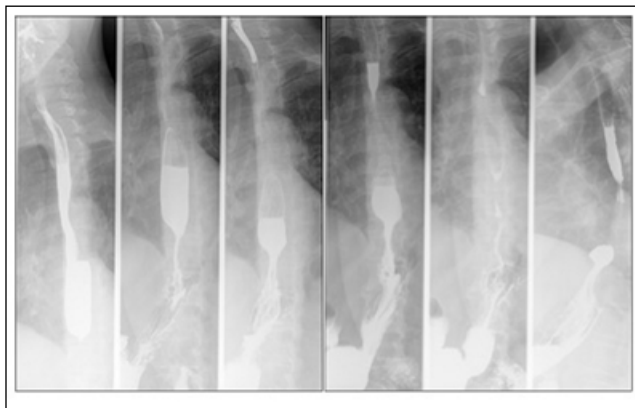


Figura 3. Serie esófago gastroduodenal postoperatoria de control.

supradiaphragmáticas que corresponderían con un estómago intratorácico. Como desventaja, la radiología tiene poca sensibilidad para diagnosticar complicaciones de la mucosa por lo que se recomienda un uso limitado en estos casos (7). En segundo lugar, un esofagograma, realizado con contraste baritado, que permite determinar la anatomía y el tamaño de la hernia, la orientación del estómago y la ubicación de la unión gastroesofágica (8). La endoscopia es muy útil para el diagnóstico de las repercusiones que el reflujo gastroesofágico pueda tener sobre el esófago, como disfagia, sangrado, pérdida de peso o anemia, ya que, asociada a un estudio anatomopatológico puede poner en evidencia esofagitis o esófago de Barrett. Si bien, el diagnóstico por endoscopia de la HH tiene ciertas limitaciones, como por ejemplo, la movilidad de la unión gastroesofágica, la cual puede dar imagen de hernia intermitente con los movimientos de la respiración y/o la deglución, o en aquellos pacientes con esofagitis por reflujo u otras alteraciones de la morfología esofágica, puede hacer difícil la distinción del epitelio escamocolumnar de la unión gastroesofágica (7). La manometría proporciona información sobre las posibles anomalías motoras del esófago o de sus esfínteres. La manometría esofágica es menos eficaz como herramienta para evaluar la HH, pero se considera importante principalmente en situaciones en las que la radiología de bario y la endoscopia no la diagnosticaron (9). Por último, la pHmetría en pacientes con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico y endoscopia normal refractarios al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede ser muy útil, así como para documentar el reflujo ácido patológico en pacientes con síntomas atípicos de ERGE o con esofagitis endoscópica de origen dudoso (10).

La conducta terapéutica tras la sospecha de hernia hiatal siempre se inicia con tratamiento farmacológico de tipo inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) o antagonistas de la Histamina-2 (ranitidina). En los casos graves, refractarios al tratamiento farmacológico, o en aquellos donde se producen complicaciones (estenosis, hemorragias...) se plantea un tratamiento quirúrgico con técnica antirreflujo por vía laparoscópica. Dentro de las ventajas de la cirugía laparoscópica en estos pacientes destacan una estancia hospitalaria más corta y menos morbilidad como resultado del enfoque mínimamente invasivo (11).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Drake R, Vogl W, Mitchell A, Gray H. Gray Anatomía básica. Ámsterdam: Elsevier. 2013.
- Kohn GP, Price RR, DeMeester SR, Zehetner J, Muensterer OJ, Awad Z, et al. Guidelines for the management of hiatal hernia. Surg Endosc 2013; 27:4409.
- Schwartz S, Brunicki F, Andersen D. Principios de cirugía. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2015, p.980-4.
- Xuefei Y, Rong H, Kai H, Qiwei S, Qiyuan Y. Laparoscopic hernioplasty of hiatal hernia. Ann Transl Med. 2016;4:343.
- Peter J, Kahrilas MD, Hyon C, Kim MD, Pandolfino J. Approaches to the Diagnosis and Grading of Hiatal Hernia. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2008;22:601-16.
- Lindow TA, Franzen T. Evaluation of the Splash Time Test as a Bedside Test for Hiatal Hernia. Gastroenterology Res. 2014;7:118-22.
- Roman S, Kahrilas P. The diagnosis and management of hiatus hernia. BMJ. 2014;349:g6154.
- Neyaz Z, Gupta M, Ghoshal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. J Neurogastroenterol Motil. 2013;19:251-6.
- Pandolfino J, Kim H, Ghosh S, Clarke J, Zhang Q, Kahrilas P. High-Resolution Manometry of the EGJ: An Analysis of Crural Diaphragm Function in GERD. The American Journal of Gastroenterology. 2007;102:1056-63.
- Parrilla P, Martínez L, Ortiz A. Cirugía esofagagástrica. Madrid: Arán Ediciones; 2001.
- Romano A, D'Amore D, Esposito G, Petrillo M, Pezzella M, Romano FM, et al. Characteristics and outcomes of laparoscopic surgery in patients with large hiatal hernia. A single center study. Int J Surg Case Rep. 2018;48:142-44.

Rectorragia: una presentación clínica infrecuente de cordoma sacro

Rectal bleeding: an uncommon clinical presentation of sacral chordoma

Láinez-Ramos-Bossini, Antonio Jesús¹; García-Roa, María Dolores¹, Garrido-Sanz, Francisco¹; Gálvez-López, Regina²

¹Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (España)

²Centro de Salud Almanjáyar, Distrito Sanitario de Granada Norte (España)

Resumen

Los cordomas constituyen los tumores primarios malignos más frecuentes del sacro. Suelen producir una clínica inespecífica e insidiosa, lo que puede conllevar un retraso diagnóstico de años. La compresión de estructuras locales produce dolor lumbar y de cadera, estreñimiento y retención urinaria. La infiltración del recto es infrecuente, suele ser tardía e implica enfermedad avanzada. Las pruebas de imagen del área sacra resultan esenciales en el estudio de estos tumores, aunque la biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico. Presentamos el caso clínico de un paciente que acude a Urgencias refiriendo rectorragia de larga data junto con estreñimiento, dolor lumbar y de cadera, con diagnóstico final de cordoma sacro.

Palabras clave: Cordoma sacro; infiltración rectal; rectorragia; diagnóstico radiológico.

Abstract

Chordomas constitute the most common primary malignant tumours of the sacrum. They usually produce insidious and non-specific symptoms, which may lead to diagnostic delay of years. Compression of local structures produces back and hip pain, constipation and urinary retention. Rectal infiltration is an infrequent, late event that normally implies advanced disease. Sacral imaging is essential to characterize these tumours, although biopsy is required for histological confirmation. We present the case of a male patient who presented to the emergency department reporting long-term rectal bleeding, constipation, and lower back and hip pain. The patient was eventually diagnosed with chordoma of the sacrum.

Keywords: Sacral chordoma; rectal infiltration; rectal bleeding; radiologic diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El sacro está compuesto por tejido óseo, cartílago, médula ósea y restos notocordales. Los tumores sacros malignos pueden originarse en cualquiera de dichos tejidos (1), siendo más frecuentes las metástasis que las neoplasias primarias. Dentro de estas últimas, destaca el cordoma, un tumor derivado de restos notocordales, de crecimiento local e insidioso que ocasiona síntomas poco específicos, conllevando un retraso diagnóstico de hasta 2 años (2, 3). Uno de los signos de presentación más tardíos e infrecuente es la rectorragia, ya que la fascia presacra y el periostio del sacro actúan como barreras limitantes a la infiltración de los órganos pélvicos.

Presentamos el caso de un paciente que acude al Servicio de Urgencias en tres ocasiones por rectorragia como motivo principal de consulta, con diagnóstico final de cordoma sacro tras hallarse una masa presacra en la TC y completarse el estudio de la lesión con RM, colonoscopia y biopsia.

CASO CLÍNICO

Varón de 66 años con antecedentes personales de cirrosis enólica con hipertensión portal, varices esofágicas, EPOC GOLD III y trastorno psicótico no tratado, que acude al Servicio de Urgencias por rectorragia, estreñimiento y dolor lumbar y de cadera derecha.

Seis meses antes del episodio actual, el paciente acudió a Urgencias refiriendo la misma clínica y fue estudiado en el Servicio de Digestivo, donde se evidenció la presencia de una úlcera duodenal Forrest III y varices esofágicas. La hemorragia digestiva baja quedó justificada por dichos hallazgos y fue dado de alta. En dicho episodio se realizó una radiografía abdominal (figura 1a), en la cual no se apreciaron hallazgos patológicos.

Un mes antes del episodio actual volvió a Urgencias por una clínica similar. La exploración física resultó normal. Se realizó una nueva radiografía en la que solo se identificaron discretos signos artrósicos en ambas caderas (figura 1b). El paciente

fue dado de alta con diagnóstico de estreñimiento y artrosis de cadera tras mejorar clínicamente con tratamiento laxante y analgesia.

En la anamnesis actual, el paciente refiere dolor lumbar y de cadera derecha, así como estreñimiento con episodios de rectorragia y melenas frecuentes desde hace más de un año. No vómitos ni sensación distérmica. Solo toma lactulosa como tratamiento habitual. Última deposición el día anterior, con heces de aspecto normal.

Figura 1. Radiografías simples de abdomen en proyección AP que muestran una lesión osteolítica, bien delimitada, en región sacrococcígea derecha (flechas) que apenas modifica su tamaño a lo largo del tiempo. **(a)** Seis meses antes del episodio actual; **(b)** un mes antes del episodio actual; **(c)** en el episodio actual; **(d)** modificación de ventana de (c). La lesión no fue detectada en ninguno de los episodios.

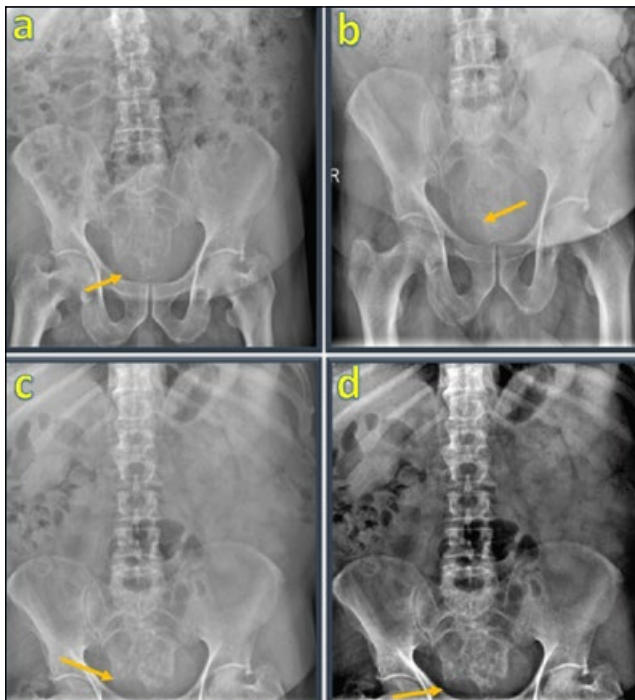


Figura 1. Radiografías simples de abdomen en proyección PA.

A la exploración física, el paciente presenta estado general conservado y estabilidad hemodinámica. Muestra un abdomen globuloso, blando, doloroso a la palpación profunda en hemiabdomen izquierdo, con ruidos hidroaéreos conservados, sin peritonismo. A la inspección anal se observa región perianal manchada de sangre roja fresca. Al tacto rectal: ampolla vacía, dedil manchado de sangre roja y en pared rectal posterior se palpa una gran masa. El resto de la exploración no muestra alteraciones significativas.

Se realiza radiografía simple de abdomen (figuras 1c-d) en la que no se detectan hallazgos patológicos significativos. En la analítica destacan: hemoglobina 12,2 g/dL, urea 67 mg/dL y PCR 22 mg/L. El hemograma muestra una cifra de 13590 leucocitos/mm³ (85% neutrófilos). Seis horas después, se observa un descenso de la hemoglobina hasta 10,5 mg/dL, por lo que se realiza interconsulta con Medicina Interna y se decide realizar TC urgente, con las sospechas principales de diverticulitis, angiodisplasia o neoplasia digestiva o prostática.

Figura 2. TC con contraste intravenoso en planos axial **(a)** y sagital **(b)** que muestra gran masa presacra, heterogénea y bien delimitada, que infiltra el sacro (flechas amarillas) y comprime el recto, sin apreciarse plano de separación evidente con el mismo (flecha roja).

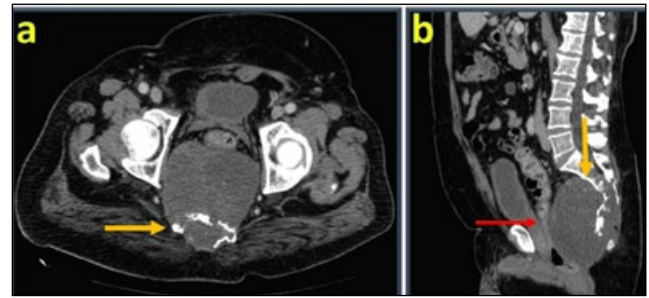


Figura 2. TC con contraste intravenoso en planos axial y sagital.

En el estudio de TC, el Servicio de Radiodiagnóstico informa de una voluminosa masa pélvica presacra de densidad heterogénea y contornos moderadamente delimitados que infiltra las últimas vértebras sacras y coccígeas, y comprime el colon descendente, sigma y recto (sin poder descartar invasión de su pared), e infiltra los músculos piriforme y erector de la columna derechos. La primera posibilidad diagnóstica es la de cordoma sacro.

El paciente es ingresado en el Servicio de Medicina Interna, desde donde se completa el estudio de la masa mediante RM, corroborándose la compatibilidad de la masa con un cordoma sacro y la infiltración de los músculos anteriormente citados así como del colon y recto (figura 3). Se hace una colonoscopia, que evidencia la infiltración del recto. Tras la realización de biopsia guiada por TC, se confirma que se trata de un cordoma sacro. Tras ser valorado en el Comité Multidisciplinar de Tumores del sistema musculoesquelético, se descarta tratamiento curativo debido a la irresecabilidad del tumor, iniciándose radioterapia paliativa.

Figura 3. RM en plano axial. Se observa una gran masa presacra sólida, de intensidad de señal heterogénea y bordes bien definidos, que muestra hipointensidad de señal en secuencia T1 FSE **(a)** e hipointensidad de señal en secuencia T2 FSE **(b)**.

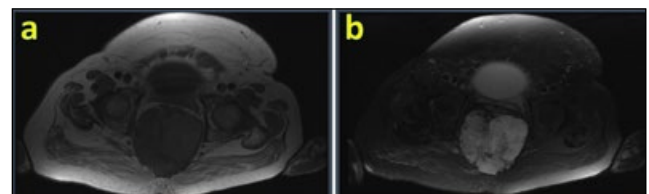


Figura 3. RM en planos axiales.

DISCUSIÓN

Los cordomas constituyen las neoplasias malignas primarias más frecuentes del sacro (50%) (2, 4, 6, 8), representando un bajo porcentaje del total de tumores óseos malignos (1-8%) (5, 6). La incidencia estimada es de 0,08-5 por 100.000 habitantes y es el doble de frecuente en varones que en mujeres, entre la 4ª y 7ª décadas de la vida, con una edad media de presentación a los 50 años (1-3, 5-8). La supervivencia media de 6 años, aproximadamente (6).

El diagnóstico clínico de los cordomas y otros tumores de la región sacrococcígea es complejo. Aunque localmente son de comportamiento agresivo, crecen lentamente, haciéndose sintomáticos cuando alcanzan gran tamaño (2). El síntoma más frecuente es el dolor localizado (57%) o radicular (17%) (7), que es característicamente progresivo y persistente, pudiendo simular patología osteomuscular. Otras manifestaciones son el estreñimiento (22%), la incontinencia urinaria y la sensación de anestesia. En el caso de infiltración de los músculos glúteo mayor o piriforme, se produce dolor y limitación a la extensión y rotación externa de la cadera (4), produciendo dificultad para caminar (9%) (7). La infiltración del recto puede ocasionar hemorragia digestiva baja, si bien esta forma de presentación es rara (1%) (3, 7) y apenas ha sido descrita en la literatura.

Respecto a las pruebas complementarias, los estudios de laboratorio suelen ser inespecíficos, mientras que la evaluación radiológica resulta útil, pues permite objetivar alteraciones óseas, habitualmente en línea media (3, 5-7). Aunque la radiografía simple presenta una baja sensibilidad para la detección de lesiones sacras (3, 8), puede ser esencial inicialmente para detectar los cordomas (4), que aparecen como lesiones osteolíticas aisladas, con calcificaciones hasta en un 70% de los casos (3, 5). No obstante, los cambios radiológicos pueden no ser detectables hasta que exista una destrucción importante del hueso.

Las técnicas de imagen más complejas permiten evaluar en detalle las masas sacras. La TC de Urgencias resulta útil, además, para descartar otros procesos, por lo que resulta muy rentable. La RM es la técnica de imagen de elección para caracterizar la masa, delimitar su extensión y preparar el abordaje quirúrgico (4). Pese a la gran utilidad de la imagen, el diagnóstico definitivo requiere biopsia (3, 9), preferiblemente radioguiada (10).

El tratamiento principal es la resección en bloque, usualmente mediante abordaje posterior (2, 3, 6, 7). Por ello, el diagnóstico precoz es de gran utilidad, pues facilita la realización de resecciones completas. Aunque se consideran poco radiosensibles (1, 2, 6, 10), la radioterapia puede ser de utilidad en pacientes no candidatos a cirugía o para evitar la recurrencia tras la misma (1, 3, 5), pero no es un tratamiento curativo. La embolización arterial puede emplearse como tratamiento primario, paliativo o como terapia preoperatoria para reducir el tamaño tumoral (9).

En el caso presentado, la sintomatología predominante fue digestiva, en forma de estreñimiento hasta producir rectorragia de intensidad creciente. Por ser esta una manifestación muy infrecuente de cordoma, se presta fácilmente a errores diagnósticos, dada la mayor plausibilidad de causas digestivas. Análogamente, el dolor lumbar y de cadera suele obedecer a causas osteomusculares (artrosis, lumbociatalgias compresivas, etc.). Es probable que la lesión no fuese detectada debido a que la orientación clínica sugería patología digestiva y de cadera, por lo que, en la interpretación de la placa simple, los médicos se centraron en las asas intestinales y caderas, obviando el sacro.

El interés principal de este caso radica en tener presentes los tumores sacros como posible etiología de cuadros en los que se combinan el estreñimiento y dolor lumbosacro, debido a que son síntomas de alta prevalencia en la población, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Ante esta sintomatología, la radiografía simple es probablemente la prueba complementaria más eficiente en Urgencias, siendo necesaria una interpretación sistemática para no pasar por alto lesiones líticas. Por otro lado, la presencia de rectorragia justifica pruebas complementarias de menor disponibilidad como la colonoscopia o la TC, constituyendo esta última una excelente técnica de imagen para descartar tumores sacros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thornton E, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino AA, Jagannathan, JP, Ramaiya N. Imaging features of primary and secondary malignant tumours of the sacrum. *Br J Radiol*. 2012; 85(1011): 279-284. DOI: <http://doi.org/10.1259/bjr/25247602>
2. McCormick M, Schroeder T, Benham S. Sacral chordoma: a case report with radiographic and histologic correlation and review of the literature. *WMJ*. 2006; 105(5):53-56.
3. Fourny DR, Gokaslan ZL. Current management of sacral chordoma. *Neurosurg Focus*. 2003;15:E9. DOI: 10.3171/foc.2003.15.2.9
4. Gangi A, Gonzalez R. Clinical and neurological manifestations of sacral tumors. En: Ruggieri P, Angelini A, Vanel D, Picci P, editores. *Tumors of the Sacrum: Diagnosis and Treatment of Benign and Malignant Tumors*. Springer, Cham; 2017. p. 21-23.
5. Martínez FJ, Conde E, Manjón P, Ricoy JR, Pérez A. Cordoma. Sus variantes y diagnóstico diferencial. *Rev Esp Patol*. 2007; 40(3): 135-145. DOI: 10.1016/S1699-8855(07)70071-5
6. Pendharkar AV, Ho AL, Sussman ES, Desai A. Surgical Management of Sacral Chordomas: Illustrative Cases and Current Management Paradigms. *Cureus*. 2015; 7(8): e301. DOI: 10.7759/cureus.301
7. Sierra-Montenegro E, Sierra-Luzuriaga G, Carrilo-Védova C, Leone-Stay G. Exteriorización del cordoma sacro a partes blandas. Informe de un caso. *Cir Cir*. 2010; 78(6): 546-549.
8. Alcantara R, Navallas M, Ares J, Salmeron J, Zapata JA, Solano A. El sacro: un solo hueso implicado en muchas patologías diferentes. En: XXXI Congreso Nacional de la SERAM: 24-28 de Mayo de 2012, Granada, España. [citado 27 de enero de 2018]. p. S-1082. Recuperado a partir de: 10.1594/seram2012/S-1082
9. Gangi A, Gonzalez R. Overview on Bone Sacral Tumors. En: Ruggieri P, Angelini A, Vanel D, Picci P, editores. *Tumors of the Sacrum: Diagnosis and Treatment of Benign and Malignant Tumors*. Springer, Cham; 2017. p. 9-20.
10. Moojen WA, Vleggeert-Lankamp CL, Krol AD, Dijkstra SP. Long-term results: adjuvant radiotherapy in en bloc resection of sacrococcygeal chordoma is advisable. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36(10):E656-61. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181f8d1f3

NUEVA REVISTA ANDALUCÍA **MÉDICA** *magazine*

Un medio de expresión y opinión
para todos los médicos colegiados andaluces

Con un cuidado diseño **para hacer más accesibles
e interesantes sus contenidos**



CADA 4 MESES
EN TU EMAIL Y EN
WWW.ANDALUCIAMEDICA.ES



Enfermedad tromboembólica venosa y cáncer: una asociación frecuente

Venous thromboembolic disease and cancer: a common association

Morán-Sánchez, Julia; Santisteban-Espejo, Antonio

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa constituye una entidad clínica compleja y cuya aparición se encuentra incrementada en la población con el diagnóstico previo de un proceso oncológico. En este sentido, la propia actividad biológica del cáncer contribuye al desarrollo y la propagación del fenómeno trombótico dando lugar a un incremento de la morbimortalidad asociada al cáncer. El objetivo del presente trabajo consiste en analizar las bases fisiopatológicas, la epidemiología y los principales modelos de predicción de riesgo, así como ofrecer un enfoque práctico acerca de la profilaxis y el tratamiento de esta complicación. La realización de este trabajo puede contribuir a la mejora del manejo y del seguimiento de estos pacientes tanto a nivel hospitalario como en los Centros de Atención primaria.

Abstract

Vein thromboembolic disease constitutes a complex clinical entity and its appearance is increased in the population with a previous diagnosis of cancer. In this sense, the own biological activity of cancer contributes to the development and dissemination of the thrombotic phenomena and, thus, leading to an increase in cancer-associated morbimortality. The aim of this study is to analyze the physiopathological basis, epidemiology, risk prediction models and to show a practical approach to the prophylaxis and treatment of this cancer complication. In this regard, this paper can contribute to the improvement in therapeutics and follow-up of these patients at hospital and primary care levels.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica venosa; cáncer; modelo de Khorana; heparina de bajo peso molecular.

Keywords: Thromboembolic vein disease; cancer; Khorana model; low molecular weight heparin.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y cáncer fue descrita por vez primera por Jean-Baptiste Bouillaud en el año 1823 (1); más tarde, en el año 1865 Armand Trousseau describía esta asociación de una manera más detallada (2), dando nombre al síndrome de Trousseau como una entidad de carácter paraneoplásico consistente en la activación sistémica de la coagulación (3-4).

La ETE es una complicación común en los pacientes con cáncer, siendo la segunda causa de mortalidad en estos (5) y en ocasiones, la primera manifestación de una neoplasia oculta subyacente (6). El 20% de los casos de ETE ocurren en pacientes oncológicos (4) y el riesgo de aparición en este subgrupo está incrementado de cuatro a siete veces en comparación con la población general, así como la aparición de recurrencias que se ha estimado tres veces superior respecto a la ETE no asociada al cáncer (3) (6).

Aunque las manifestaciones más frecuentes de la ETE asociada al cáncer son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), también es posible la afectación de otros territorios venosos como el esplácnico o el de los miembros superiores.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la trombosis venosa asociada al cáncer comporta, en la mayoría de los casos, la participación de los componentes de la triada de Virchow, es decir, estasis del flujo sanguíneo, alteraciones de la pared endotelial e hipercoagulabilidad (4).

Existe una relación bidireccional entre la progresión tumoral, la activación de la coagulación y la inflamación. En primer lugar, la inflamación estimula la activación de la coagu-

lación y la trombosis debido a una expresión aumentada de moléculas de adhesión y procoagulantes en las células endoteliales y monocitos. Por otro lado, los factores de la coagulación activados VIIa, Xa y la trombina modulan la expresión génica a través de receptores de proteasa activados (vía de las PAR), con la consecuente producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8 e IL-10) (4). Respecto a la progresión tumoral, el factor tisular (FT) desempeña un papel importante, su incremento en estos casos es secundario a la aparición de mutaciones en K-RAS y p53 en la célula tumoral que, como consecuencia, promueven la liberación de micropartículas cargadas del mismo. El incremento de FT estimula la angiogénesis y, por lo tanto, el crecimiento tumoral y su diseminación (6).

El incremento plaquetario común en los procesos oncológicos y su activación está implicado también en la trombosis, a través de los fosfolípidos de superficie plaquetaria que generan trombina, la interacción de la glicoproteína plaquetaria Ib (GPIb) con el factor von Willebrand y el incremento de P-selectina, contribuyendo esta última a la inflamación (6).

FACTORES DE RIESGO

La etiología de la ETEV en los pacientes con cáncer tiene un origen multifactorial. De manera tradicional, la clasificación de los factores de riesgo para su aparición se divide en función de los siguientes tres criterios:

Factores de riesgo dependientes del paciente, como la edad avanzada, que da lugar a una reducción de la actividad física y a un incremento de la inmovilidad, el sexo femenino, la obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) >35 kg/m², la raza negra, la presencia de comorbilidades (infección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca o renal), así como los antecedentes de ETEV y/o trombofilia conocidas (5).

Factores de riesgo dependientes del tumor, como son la localización del mismo (páncreas, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y tumores hematológicos y ginecológicos), el estadio avanzado, el tiempo desde el diagnóstico (el riesgo de ETEV es mayor dentro de los tres primeros meses tras el diagnóstico), el subtipo histológico y la existencia de metástasis (4).

Factores de riesgo dependientes del tratamiento, como el empleo de regímenes de quimioterapia que, de manera global, ocasionan un incremento del riesgo de ETEV entre seis y siete veces superior respecto a la población general. Además, el uso de ciertos citostáticos conlleva un riesgo trombótico mayor, este es el caso del cisplatino, la L-asparaginasa, la talidomida, la lenalidomida y el tamoxifeno, entre otros. Por otro lado, las intervenciones quirúrgicas, la inmovilidad que comportan los períodos de hospitalización, así como la inserción de catéteres centrales y el uso de agentes eritropoyéticos y/o antiangiogénicos también son factores de riesgo de ETEV asociados al tratamiento oncológico (5).

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

En el tratamiento de la ETEV asociada al cáncer se recomienda, en primer lugar, evaluar el riesgo de los pacientes que se encuentran en régimen ambulatorio con el fin de identificar aquellos que pudieran beneficiarse de la instauración de un tratamiento profiláctico.

Para ello, el único modelo predictivo que se ha validado de manera extensa hasta el momento es el índice de Khorana (tabla 1) (7). Este modelo para la predicción de la aparición de ETEV en pacientes ambulatorios con tratamiento quimioterápico incluye cinco parámetros: la localización del tumor primario, el recuento de plaquetas previo al inicio de la quimio-

Características de los pacientes	Puntos	
Localización del tumor primario:		
- Muy alto riesgo: estómago, páncreas	2	
- Alto riesgo: pulmón, linfomas, ginecológico, vejiga, testículo	1	
Recuento de plaquetas prequimioterapia $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1	
Hemoglobina <10 g/dl o uso de agentes eritropoyéticos	1	
Recuento de leucocitos prequimioterapia $>11.000/\text{mm}^3$	1	
IMC ≥ 35 kg/m ²	1	
Puntuación total	Categoría de riesgo	Riesgo de ETV sintomática
0	Bajo	0,8-3%
1-2	Intermedio	1,8-8,4%
3 o más	Alto	7,1-41%

Tabla 1. Modelo de predictivo de Khorana et al (7). Tomado del II Documento de Consenso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre la Enfermedad Tromboembólica en paciente con Cáncer (9).

terapia, los niveles de hemoglobina o el uso de agentes eritropoyéticos, el recuento leucocitario y el IMC. De este modo, los pacientes se estratifican en subgrupos de riesgo bajo, intermedio y alto. El modelo predictivo de Khorana debe ser utilizado con precaución y valorar además de los parámetros anteriores, el riesgo hemorrágico que presentan estos pacientes, así como la utilidad de otros nuevos modelos aún no validados que incluyen biomarcadores como el dímero-D, perfiles génicos de riesgo para ETEV y características específicas del tumor (5).

En relación con el tratamiento anticoagulante en la fase aguda de la enfermedad, es decir, una vez se ha instaurado la trombosis venosa, la evidencia disponible hasta la el momento recomienda el empleo de heparina de bajo peso molecular (HBPM) por varias razones: su perfil farmacocinético más estable, su mayor eficacia, menores costes, así como por la facilidad para su manejo en comparación con la heparina no fraccionada (HNF). El empleo de HNF quedaría limitado a pacientes con insuficiencia renal severa, dado su metabolismo fundamentalmente a nivel hepático, su menor tiempo de vida media, así como la posibilidad de reversión con sulfato de protamina (8-9).

Por otro lado, el tratamiento a largo plazo de la ETEV asociada al cáncer se basa también en el empleo de HBPM. En este sentido, los antagonistas de la vitamina K (AVK) presentan múltiples limitaciones como la necesidad de monitorizar su efecto, una mayor vida media, la existencia de numerosas interacciones de carácter farmacológico y dietético, así como problemas relacionados con su ingesta y absorción, como consecuencia de los efectos secundarios que ocasiona el tratamiento oncológico (mucositis, náuseas y diarrea, entre otros). Por su parte, los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), no están recomendados, de manera general, en el tratamiento a largo plazo de la ETEV en este contexto, y en la actualidad son necesarios más estudios para definir con precisión su indicación (10).

Por último, el tratamiento anticoagulante debe mantenerse al menos durante seis meses desde la aparición del evento trombótico. De manera posterior, la actitud a seguir depende de varios factores, entre ellos, la situación en que se encuentra la enfermedad oncológica y el tipo de tratamiento empleado. Las recomendaciones acerca de la duración del tratamiento deben, por lo tanto, ser individualizadas y se recomienda extender el mismo en los pacientes con cáncer activo o con determinados tratamientos que incrementan el riesgo de recurrencias (4). Si pese al tratamiento establecido tiene lugar la recurrencia del evento trombótico, las recomendaciones contemplan escalar entre un 20%-25% la dosis en aquellos pacientes que recibirán HBPM y, en aquellos tratados con AVK, el cambio a HBPM a dosis completas (11-12).

CONCLUSIONES

La fisiopatología del cáncer y la trombosis venosa se encuentran asociadas. Existe una relación bidireccional entre la progresión tumoral, la activación de la coagulación y la inflamación.

Los factores de riesgo para la aparición de la trombosis asociada al cáncer se clasifican en factores dependientes del paciente, dependientes de las características del propio tumor y, por último, dependientes del tipo de tratamiento instaurado.

El único modelo predictivo para el riesgo del desarrollo de un evento trombótico en pacientes ambulatorios en tratamiento con quimioterapia es el modelo de Khorana.

En relación con la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa asociada al cáncer, las guías recomiendan el empleo de heparina de bajo peso molecular tanto en la fase aguda como a largo plazo.

En la actualidad, son necesarios más estudios para definir la indicación de los anticoagulantes orales de acción directa en el tratamiento de la trombosis venosa asociada al cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JB B, S. B. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. Arch Gen Med. 1823;1:188–204.
2. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clin Med Hotel Paris. 1865;3:654–712.
3. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2013;2013(1):684–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319253>
4. González Porras, JR. - Páramo Fernández, J. A. - Mateo Arranz J. Hemostasia y trombosis. Manual práctico. [Internet]. ARÁN EDICIONES, editor. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2018. Available from: <https://www.seth.es/index.php/component/content/article/66-publicaciones/1330-hemostasia-y-trombosis-manual-practico.html>
5. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. Cancers (Basel). 2018;10(10):1–21.
6. Ortega Soto I, Román Álvarez MT. Hemostasia y Trombosis en la práctica clínica [Internet]. ERGON, editor. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2018. Available from: <https://www.seth.es/index.php/seth/la-sociedad/actividades-auspiciadas/2018/1283-hemostasia-y-trombosis-en-la-practica-clinica.html>
7. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Charles W. Francis. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood [Internet]. 2008;111(10):4902–8. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/111/10/4902.long?sso-checked=true>
8. Pachón V, Trujillo-Santos J, Domènech P, Gallardo E, Font C, González-Porras JR, et al. Cancer-Associated Thrombosis: Beyond Clinical Practice Guidelines—A Multidisciplinary (SEMI–SEOM–SETH) Expert Consensus. TH Open. 2018;02(04):e373–86.
9. SEOM. II Consenso sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes con Cáncer [Internet]. 2014. 139 p. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/II_Consenso_SEOM_enf_tromboembolica_cancer.pdf
10. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood. 2013;122(14):2310–7.
11. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31(17):2189–204.
12. Elyamany G, Alzahrani AM, Eman B. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. Clin Med Insights Oncol. 2014;8:129–37.

Seguridad del paciente

Patient safety

García-Alegría, Javier

Javier García Alegría. Medicina Interna. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Durante la celebración del Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna en San Juan de Aznalfarache (Sevilla) los días 6 y 7 de Junio de 2019 se celebró una Mesa dedicada a Seguridad del Paciente. No tenemos una definición unánime de Seguridad del paciente, pero el concepto más fácil de recordar la prevención del daño a los pacientes, que incorpora el principio hipocrático *"Primum non nocere"* o ante todo no dañar. La Organización Mundial de la Salud la describe como la ausencia de un riesgo prevenible durante el proceso de cuidados al paciente y la reducción de los riesgos innecesarios hasta un mínimo aceptable.

Todas las organizaciones sanitarias tienen que generar estrategias para prevenir los errores, aprender de los mismos y generar una cultura de seguridad que involucre a los profesionales y a los pacientes. En este artículo se presenta un resumen de las ponencias presentadas en esta mesa que están disponibles en la página Web de SADEMI con acceso libre (tabla 1).

Las respuestas de 22.000 profesionales a la Seguridad del Paciente

Durante los últimos años el Sistema Sanitario Público de Andalucía ha desarrollado una Estrategia de Seguridad del Paciente. Entre las diversas acciones se han venido realizando encuestas a profesionales para conocer sus opiniones respecto a su formación, y la situación de las unidades y de los centros. El motivo de esta ponencia fue presentar los resultados resumidos de la encuesta finalizada en Diciembre de 2017, realizada con una herramienta *"on line"* a la que contestaron 22.087 profesionales (enfermería: 54%, medicina: 42%, otros: 4%), que está disponible de manera completa para su consulta¹. Para ello se ha usado las recomendaciones de *Survey on Patient Safety Culture (HSPSC)* y *Medical Office Survey on Patient Safety (MOSPS)* de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* con el objetivo de identificar las fortalezas y debilidades en cuanto a las actitudes, percepciones y comportamientos de los profesionales y al compromiso de las organizaciones para minimizar riesgos.

Atención a las segundas víctimas: quién responde por los profesionales

El error es inherente a los comportamientos humanos; en las organizaciones sanitarias las consecuencias pueden causar un daño grave e irreparable, con una o varias víctimas. Se conside-

Las respuestas de 22.000 profesionales a la Seguridad del Paciente

Pastora Pérez Pérez
Responsable de Buenas Prácticas en Seguridad del Paciente
Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA)
<https://sademi.com/wp-content/uploads/2019/06/Dra.-Pérez-Pérez.pdf>

Atención a las segundas víctimas: quién responde por los profesionales

José Joaquín Mira Solves
Programa de intervención en segundas y terceras víctimas
Catedrático de Psicología Social
Universidad de Elche
<https://sademi.com/wp-content/uploads/2019/06/Dr.-Mira-Solves-.pdf>

La notificación de eventos adversos desde la perspectiva legal en España: Situación actual y retos de futuro

Asier Urruela Mora
Profesor titular de Derecho Penal de la Universidad de Zaragoza
<https://sademi.com/wp-content/uploads/2019/06/Sr.-Urruela-Mora.pdf>

La seguridad de la información sanitaria por la seguridad del paciente

Francisco Sánchez Laguna
Servicio de Coordinación de Sistemas de Información
Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Servicio Andaluz de Salud
<https://sademi.com/wp-content/uploads/2019/06/Sr.-Sánchez-Laguna.pdf>

Recomendaciones de "No hacer"

Javier García Alegría
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Director del Área Médica del Adulto
Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga)
<https://sademi.com/wp-content/uploads/2019/06/Dr.-Garc%C3%ADa-Alegr%C3%ADa.pdf>

Centros comprometidos con la excelencia en cuidados

Jesús Bujalance Hoyos
Coordinador del despliegue de seguridad del paciente y cuidados basados en la evidencia
Hospital Regional Universitario de Málaga
<https://sademi.com/wp-content/uploads/2019/06/Dr.Bujalance-Hoyos-op.pdf>

Tabla 1. Ponencias a la Mesa "Seguridad del paciente" (SADEMI 2019)

ra segunda víctima a aquel profesional sanitario que se ve involucrado en un evento adverso no previsto, un error médico y/o un daño sufrido por el paciente, y se convierten en víctimas al quedar traumatizado por el evento, y verse desbordado a la hora de afrontar emocionalmente este incidente^{2,3}. Alrededor del 40% de los médicos y enfermeras reconocen haber cometido un error grave en los 5 últimos años. Las consecuencias psicológicas individuales y el impacto sobre el colectivo es muy elevado, y hasta fechas recientes no se ha reconocido como un problema, ni se habían planteado estrategias para su manejo. Hay un decálogo con recomendaciones acerca de cómo afrontar la atención a las segundas víctimas⁴.

La notificación de eventos adversos desde la perspectiva legal en España

Aprender de los errores y analizar las circunstancias del sistema que lo han propiciado es una cualidad de las organizaciones maduras, orientadas a la seguridad clínica y a la calidad asistencial. Desde hace años muchos países y centros sanitarios han implantado sistemas de comunicación de eventos adversos a fin de mejorar, poner barreras de seguridad que anticipen la posibilidad del error y minimizar las posibilidades de que alcancen al paciente. Los sistemas que han mostrado mayor éxito se han caracterizado por: 1) confianza en el sistema por parte de los proveedores de información, 2) tener un liderazgo efectivo, 3) integrarse dentro de una cultura de la seguridad en los centros sanitarios, y 4) por la existencia de un marco legal adecuado. Por el momento España carece de una normativa legal específica, que debería ser promovida por las autoridades sanitarias en colaboración con los legisladores, al igual que se ha hecho en otros países. Este es un requisito necesario si queremos que se incorpore a los procedimientos estandarizados de los centros sanitarios, pues la mayor reserva para participar en ellos es el temor punitivo.

La seguridad de la información sanitaria para la seguridad del paciente

La información clínica personal y sanitaria es altamente sensible, y la garantía acerca de su uso está regulada por normativas nacionales y europeas muy estrictas. Las tecnologías de información sanitarias (TIC) incluyen el hardware y el software utilizado para crear electrónicamente, mantener, analizar, almacenar o recibir información para ayudar en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad. El Instituto ECRI es una organización sin ánimo de lucro que emite informes y recomendaciones acerca de las prácticas médicas para mejorar la seguridad y la atención coste-efectiva. En los últimos años han comunicado errores en la integridad de la información de las historias clínicas y otras TIS, gestión negligente de dispositivos y sistemas conectados, protección insuficiente, mal uso de puertos USB en dispositivos médicos, uso inadecuado de herramientas de imagen digital (radiación innecesaria) y errores de comunicación entre dispositivos médicos.

A nivel estatal y autonómico hay estrategias para adecuar las TICs a los requerimientos tecnológicos y legales en un entorno de cambio continuo.

Recomendaciones de “No hacer”

En los últimos años ha habido una corriente crítica de la práctica médica actual que trata de reducir la sobreutilización de pruebas diagnósticas o los tratamientos que no han mostrado un beneficio contrastado para el paciente⁵. En 2012 del American Board of Internal Medicine, publicó la iniciativa Choosing Wisely en la que diversas Sociedades Científicas presentaban recomendaciones de no hacer a profesionales, pacientes y organizaciones sanitarias. Esta proyecto se alineaba con otras iniciativas “Less is more”, “Do not do”, o “cuidados conscientes de los costes” que tienen unos objetivos simila-

res. En nuestro país este proyecto denominado “Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España” ha sido coordinado por la Sociedad Española de Medicina Interna, el Ministerio de Sanidad y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, con la participación de más de 50 sociedades científicas nacionales. Los objetivos de este proyecto son disminuir la utilización de intervenciones médicas innecesarias, que son las que no han demostrado eficacia, tienen escasa o dudosa efectividad, o no son coste-efectivas, disminuir la variabilidad en la práctica clínica, difundir entre médicos y pacientes el compromiso con el uso adecuado de recursos sanitarios y, por último, promover la seguridad clínica. En esta ponencia se revisan los fundamentos y el método seguido para la selección de recomendaciones de “No hacer” en España^{6,7}.

Centros comprometidos con la excelencia en cuidados

El Programa de Implantación de Buenas Prácticas en Cuidados surge en España del acuerdo entre tres instituciones comprometidas con la Práctica Basada en la Evidencia: la Unidad de Investigación en Cuidados de Salud (Investén-ISC Carlos III), el Centro español para los cuidados de salud basados en la evidencia (CECBE) y la Asociación de Enfermeras de Ontario (RNAO). Su objetivo es fomentar, facilitar y apoyar la implantación, evaluación y mantenimiento, en cualquier entorno de la práctica enfermera, de buenas prácticas en cuidados. En esta ponencia se ponen ejemplos de implantación de Guías de Cuidados basadas en la evidencia en un hospital universitario en relación a la prevención de caídas y cuidados de accesos venosos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno Campoy E, Sánchez Cantalejo C, Pérez Pérez P, Barrera Becerra C. Análisis de la Cultura de Seguridad del Paciente en el Sistema Sanitario Público de Andalucía: Informe de Resultados 2018. https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Informe_Resultados_Clima_Seguridad_2018_ESSPA.pdf
2. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. *BMJ* 2000;320:726-7.
3. Scott SD, Hirschinger LE, Cox KR, McCoig M, Brandt J, Hall LW. The natural history of recovery for the healthcare provider "second victim" after adverse patient events. *Qual Saf Health Care*. 2009; 18(5):325-30. <https://qualitysafety.bmj.com/content/qhch/18/5/325.full.pdf>
4. Mira Solves JJ, Romeo Casabona CM, Urruela Mora A, et al. La seguridad jurídica de los profesionales sanitarios un requisito para lograr una mayor calidad asistencial. *Derecho y salud*, 2017 27 (2): 94-110. <https://www.ajs.es/revista-derecho-y-salud/la-seguridad-juridica-de-los-profesionales-sanitarios-un-requisito-para-lograr-una-mayor-calidad-asistencial>
5. Brownlee S, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017; 390:156-168.
6. García-Alegría J, Vázquez-Fernández Del Pozo S, Salcedo-Fernández F, et al. Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España. *Rev Clin Esp*. 2017; 217(4):212-221.
7. García-Alegría J. El reto de No hacer. *Rev Clin Esp*. 2017; 217(4): 208-209.
8. Proyecto de Implantación de Guías de Buenas Prácticas en Centros Comprometidos con la Excelencia en Cuidados. <http://www.evidenciaencuidados.es/es/index.php/proyecto-implantacion>
9. Guías de Buenas Práctica <http://www.evidenciaencuidados.es/es/index.php/guias>

Las respuestas de 22.000 profesionales a la Seguridad del Paciente
La cultura de seguridad de una organización se entiende como el conjunto de valores, actitudes, percepciones, competencias y patrones de conducta individuales y grupales que determinan el estilo, la competencia y el compromiso de la gestión de la seguridad.
El desarrollo y fomento de la cultura sobre seguridad del paciente en las organizaciones es un aspecto esencial para minimizar errores y eventos adversos, siendo su medición imprescindible para diseñar actividades de mejora.
La seguridad del paciente debe ser un compromiso real, constante y prioritario por parte de todos (directivos y profesionales) en cualquier ámbito y nivel de gestión.
Atención a las segundas víctimas: quién responde por los profesionales
Hay que considerar que cuando ocurre un evento adverso el profesional duda de su capacidad de juicio clínico, cambia sus comportamientos e influye en la cultura de la organización.
Se debe minimizar el impacto negativo emocional que sufren las segundas víctimas ofreciéndoles el apoyo necesario.
Hay que evitar los costes de no calidad ya que el esfuerzo individual y social de formar y especializar a un profesional sanitario se daña cuando el profesional duda de su capacidad para continuar con su profesión y cumplir con los estándares exigibles.
La notificación de eventos adversos desde la perspectiva legal en España.
Es altamente recomendable disponer de una sistema de reporte de eventos (o cuasi eventos) adversos en todos los centros sanitarios a fin de aprender y mejorar.
Los sistemas de registro de eventos adversos deben caracterizar por la voluntariedad, no ser punitivos, por la confidencialidad, por la comunicación anónima, por tener una orientación sistémica, y por disponer de un procedimiento para el aprendizaje y para implementar mejoras a nivel local.
Muchos países han desarrollado normas legales que tratan de regular este procedimiento y de proteger a los profesionales, pues el temor punitivo es el mayor causante de la falta de aceptación y participación en estos sistemas.
La seguridad de la información sanitaria para la seguridad del paciente
Las instituciones sanitarias deben disponer de Guías de infraestructuras: (planes de contingencias y configuración del sistema e Interfaces) y Guías de procesos clínicos: (identificación de pacientes, petición electrónica y soporte a la decisión clínica, seguimiento de pruebas y resultados y comunicación clínica).
La estrategia SAFER resume los mensajes clave: Ser conscientes y críticos, Afecta a todos, Foco en el paciente y su seguridad, Equipo multidisciplinar, y Rueda (proceso de mejora continua).
El proyecto de innovación “Evaluación de las TIS para la mejora de la seguridad del paciente”, se incardina en la Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Sanitario de Andalucía.
Recomendaciones de “No hacer”
La reducción de prácticas inapropiadas requiere un cambio cultural necesario en nuestra forma de trabajar. Por otra parte se necesita tiempo, esfuerzo, organización y evaluación continuada.
La autoreflexión crítica acerca de la propia práctica, los cambios en el entrenamiento de los médicos, tanto en la docencia pre y postgraduada, la formación médica continuada, las herramientas de ayuda de decisiones en la historia clínica informatizada, y la evaluación de determinados indicadores pueden ayudar a cambiar esta situación.
Hay que desarrollar estrategias locales para seleccionar algunas recomendaciones de “No hacer”, modificar conductas y evaluar su impacto en los servicios clínicos y en los hospitales
Centros comprometidos con la excelencia en cuidados
La iniciativa Centros comprometidos en Cuidados de Salud Basados en la evidencia, implica la revisión crítica de los procesos y procedimientos de cuidados, la implantación de medidas de mejora y la evaluación posterior.
Esta iniciativa trata de transformar la Enfermería a través del Conocimiento.
Los Cuidados Basados en la evidencia mejoran los resultados de salud y la seguridad de los pacientes

Tabla 2. Mensajes clave de la Mesa Seguridad del Paciente

Fosfomicina trometamol: una alternativa eficaz en la profilaxis antibiótica de la biopsia transrectal de próstata

Phosphomycin trometamol: an effective alternative in the antibiotic prophylaxis of transrectal prostate biopsy

Jiménez-Pacheco, Antonio¹; Canales-Casco, Nelson¹; Arrabal-Martín, Miguel¹

¹Servicio de Urología. Hospital Universitario San Cecilio, Campus de la Salud de Granada. España

Estimado Sr. Editor

La biopsia de próstata es actualmente un método indispensable para el diagnóstico de cáncer de próstata, siendo la vía transrectal la más comúnmente utilizada por la mayoría de los urólogos (1).

Aunque, la biopsia transrectal de próstata (BTP) es considerada generalmente un procedimiento seguro, se ha observado en los últimos años un incremento del riesgo de complicaciones infecciosas post-biopsia, entre las que se incluyen la bacteriuria asintomática, las infecciones del tracto urinario sintomática (ITUs) y la sepsis, posiblemente por la presencia de microorganismos resistentes a fluorquinolonas (FQ) en la flora intestinal de estos pacientes (2).

Las FQ son recomendadas por la Asociación Europea y Americana de Urología, como antibióticos de primera elección para la profilaxis de la BTP. Sin embargo, Wagenlehner et al (3), encontraron que la resistencia a las FQ se observó en torno al 60% de todas las cepas bacterianas aisladas después de la BTP. Por tanto, es necesaria una alternativa a la profilaxis basada en FQ (3).

Diferentes autores han informado que la fosfomicina trometamol (FT) podría ser una alternativa válida para la profilaxis antibiótica de la BTP debido a su bajo perfil de resistencia, elevada actividad frente a bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos y propiedades farmacocinéticas favorables (1, 2, 4, 5).

Cai et al (1) y Lista F et al (2), compararon el uso de una dosis oral de 3 g de FT 3 horas antes y 24 horas después de la realización de la BTP, frente a 500 mg de ciprofloxacino (CIP) oral administrado 2 veces al día durante 5 días, comenzado el día previo a la biopsia. Cai et al (1), observaron que el porcentaje de ITUs y sepsis fue mayor en el grupo en que se administró CIP, de manera estadísticamente significativa, a diferencia de Lista et al (2) que no encontraron significación estadística, a excepción de la hemospemia.

Ongün et al (4), compararon una dosis de FT 3 g (la noche antes de la biopsia) frente a una sola dosis de levofloxacino 500 mg (1 hora antes de la biopsia). A pesar de que el número de hospitalizaciones secundarias a infecciones urinarias febriles se redujo del 3.4% al 0.9% en el grupo de la FT, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, al igual que en las infecciones sintomáticas y asintomáticas

Fahmy et al (5), analizaron la incidencia de infecciones complicadas después de recibir una única dosis oral de 3 g FT, 1-2 horas antes de la biopsia, frente a la combinación 500 mg de CIP y 500 mg de metronidazol (MTZ) oral, al menos una hora antes de la biopsia y durante 3 días después de la misma. Observaron que el porcentaje de infecciones complicadas fue mayor en el grupo en que se administró CIP + MTZ, de manera estadísticamente significativa.

Como conclusión, a pesar de que no existe un claro conocimiento sobre la capacidad de la FT para alcanzar concentraciones adecuadas en una próstata no infectada, la escasa tasa de bacteriuria persistente asociada a FT y el elevado riesgo de resistencia a ciprofloxacino, justifican que la FT sea una opción igual de eficaz y segura que las quinolonas en la profilaxis de la BTP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cai T, Gallelli L, Cocci A, Tiscione D, Verze P, Lanciotti M, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Fosfomicin trometamol, an attractive alternative. *World J Urol* 2017; 35: 221-28.
2. Lista F, Redondo C, Meilán E, García-Tello A, Ramón de Fata F, Angulo JC. Eficacia y seguridad de fosfomicina-trometamol en la profilaxis de la biopsia transrectal de próstata: estudio prospectivo aleatorizado comparativo con ciprofloxacino. *Actas Urol Esp*. 2014; 38: 391-6.
3. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013; 63: 521-527.
4. Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urol Int*. 2012; 89: 439-44.
5. Fahmy AM, Kotb A, Youssif TA, Abdeldiam H, Algebaly O, Elabbady A. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of prostate: A prospective randomised study. *Arab J Urol*. 2016;14:228-33

The mandatory humanity of the medical career

La humanidad obligatoria de la carrera médica

D'Ottavio-Cattani, Alberto Enrique¹

¹Facultad de Ciencias Médicas y Consejo de Investigaciones. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina

Dear Editor,

This report extends a proposal raised several years ago⁽¹⁾, based on a personal experience timely carried out in the framework of a discipline: Histology and Embryology.

Since a medical career is one of the multiple accessing ways towards human beings, humanism is implicit in it. Thus, graduates could be metaphorically visualized as having a handful of keys provided by their career. Although the main one is aimed at goals like health promotion, prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, there remain others offering attractive possibilities for opening the trunk of humanities and arts.

While particularly depending on the graduate, this endeavor may be fostered by the medical curriculum, paying attention to questions like what, how and who, not only from the very beginning but also throughout the whole curriculum.

The contents to be faced may be related with Philosophy (Epistemology, Logic, Ethics and Axiology), Anthropology, Psychology, Sociology, History (World History and History of Science and Medicine) as well as Geography. Furthermore, it would be appropriate venturing into Literature, Painting, Sculpture, Architecture, Theater, Cinema and Music. The way ahead will require achieving a well-adjusted mixture of humanity-based knowledge and the traditional whole set of biological sciences supporting Medicine.

In this regard, traditional and innovated curricula offer a great deal of curricular (courses, seminars, workshops) and extracurricular opportunities, wherein TICs emerge as useful tools. Teachers may also take advantage of their own medical discipline by relating it with the abovementioned humanistic and/or artistic contents, whenever possible.

Instead of professionals mimicking teachers, such initiative demands real professional teachers able to work in an interdisciplinarity fashion using each cultural situation as a thematic trigger, incentive challenging, learning facilitator and/or mnemonic tool for memory reinforcement. In doing so, teachers and organizers will have to work conjointly.

Finally, the Letamendi's quotation: "*The doctor who only knows Medicine, not even Medicine knows*" sounds inspiring for achieving the mandatory endeavor of incorporating humanities and arts to the medical career.

REFERENCE

1. D'Ottavio AE. Ser Médico. Reflexiones sobre la formación y la práctica médicas. Editorial Homo Sapiens: Rosario; 2001

Percyte Biology in Different Organs

La biología de los pericitos en distintos órganos

Autor: Alexander Birbrair
Nueva York. 2019

Leiva-Cepas, Fernando^{1,2,3}

¹Departamento de Ciencias Morfológicas. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba

²Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario "Reina Sofía". Córdoba

³Grupo de Investigación Epidemiológica en Atención Primaria. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica Traslacional (IMIBIC). Córdoba

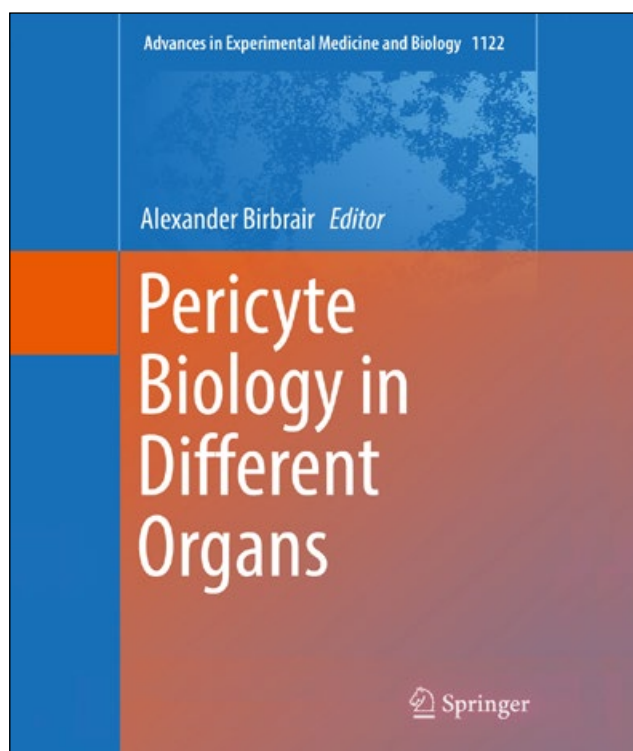
Los pericitos son células de las paredes vasculares, con capacidad contráctil, que envuelven las células endoteliales de capilares y vénulas. En base a determinadas señales celulares, los pericitos tienen una funcionalidad específica en el microambiente tumoral, las propiedades de las células troncales y plasticidad en la patología celular. Estas características permiten la activación de los pericitos y la promoción o inhibición de la angiogénesis. Los pericitos pueden llegar a ser un nuevo objetivo para las nuevas terapias oncológicas y la ingeniería tisular, de ahí su especial interés.

El presente libro es un intento de describir los desarrollos más recientes en el área de la biología del pericito, que es uno de los temas candentes emergentes en el campo de la biología molecular y celular actual. Pertenece a la serie *Advances in Experimental Medicine and Biology* del Grupo Springer.

Los autores presentan una cuidada colección de trece capítulos detallados sobre lo que se conoce hasta ahora acerca de los pericitos en los distintos órganos en condiciones fisiológicas y patológicas. Además, proporciona una actualización de las funciones más novedosas atribuidas a estas células e introducirá a una nueva generación de investigadores y científicos sobre la importancia de estas células, desde su descubrimiento en diferentes órganos hasta el estado actual de la materia en oncología y medicina regenerativa. Por su distribución de capítulos es apto tanto para los estudiantes avanzados de biología celular e histología como para los investigadores en el campo de la biología celular, las células troncales, la investigación vascular y la ingeniería tisular.

Este volumen explora las funciones fisiológicas de los pericitos en diferentes tejidos, desde páncreas, pulmón e hígado hasta músculo esquelético, intestino o retina entre otros. Los capítulos complementarios de *Biología de los pericitos en enfermedades y Biología de los pericitos-Conceptos actuales*, completan la información más reciente y las funciones más novedosas atribuidas a esta particular célula.

Cada capítulo está distribuido en introducción, fisiopatología del pericito en el órgano en cuestión, implicación de estas células en los procesos fisiopatológicos más relevantes del órgano y conclusiones. Toda esta información viene acompañada de imágenes de gran calidad y esquemas representativos de gran vistosidad.



Portada del libro

Como crítica a esta primera edición sería conveniente destacar el tamaño, siendo demasiado grande para su transporte o su almacenamiento en estanterías convencionales, sin embargo esto ha permitido disminuir el número de páginas.

Para aquellos investigadores más noveles en esta área, es una obra útil para tener toda la información actualizada sobre el pericito de manera rápida, eficaz y con un estilo científico impecable.

Francisco Xavier Balmis y Berenguer, pionero de la salud pública, en el bicentenario de su muerte

Francisco Xavier Balmis y Berenguer, a pioneer of the public health,
on the bicentenary of his death

Campos, Antonio

Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Resumen

Con motivo del bicentenario de la muerte de Francisco Xavier Balmis se describe su proyecto pionero de la Real Expedición de la Vacuna. Dicho proyecto, que se implementó con el amparo de la Corona española, llevó la vacuna de la viruela a América y Filipinas entre 1803 y 1810

Palabras clave: Balmis;
Expedición; Vacuna.

Abstract

On the occasion of the bicentenary of the death of Francisco Xavier Balmis, his pioneering project of the Royal Vaccine Expedition is described. This project, which was implemented with the support of the Spanish Crown, took the smallpox vaccine to America and the Philippines between 1803 and 1810

Keywords: Balmis; Expedition;
Vaccine.

INTRODUCCIÓN

La vida y la obra de Francisco Xavier Balmis y Berenguer desde su nacimiento en Alicante el 2 de Diciembre de 1753 hasta su muerte el 12 de Febrero de 1819 está preñada de hechos y aportaciones singulares en la medicina militar, en la botánica, en sus viajes por el mundo y hasta en su valeroso comportamiento ante la invasión napoleónica (Fig. 1). Sin embargo su aportación fundamental a la historia de la medicina universal está indisolublemente unida con la denominada Real Expedición Filantrópica de la Vacuna que bajo su dirección partió de la Coruña en 1803 (Fig.2 - siguiente página) y que, al amparo de la Corona, propagó por América y Filipinas la vacuna de la viruela hasta 1810. El carácter precursor y pionero de la expedición merece destacarse al conmemorarse en 1819 el bicentenario de la muerte de su principal protagonista.

LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA

La Expedición de Balmis es el resultado de tres circunstancias, la expansión de la viruela en América a finales del siglo XVIII y principios del XIX, la rápida y valiente decisión de la Corona de auspiciar e impulsar el traslado de la vacuna a América mediante una Expedición científica ante la continua solicitud de ayuda por parte de las autoridades americanas y la genialidad del proyecto presentado por Francisco Xavier Balmis para intentar llevar a cabo con éxito dicha expedición (1) (2).



Figura 1. Francisco Xavier Balmis y Berenguer



Figura 2. Salida de la Expedición del puerto de la Coruña

En efecto desde los virreinos del Perú y Nueva Granada y muy concretamente desde la ciudad de Santa Fe de Bogotá llegan a la península en 1802 escritos con noticias sobre las epidemias de viruela que asolan dichos territorios y en ellos no solo se da cuenta de lo que allí sucede sino que se pide expresamente la participación del Rey en la solución del problema (3) (4).

El 6 de Junio de 1803 una Real Orden de Carlos IV dispone que se organice una expedición científica para llevar a América el eficaz remedio de la vacuna. El Consejo de Indias y la Junta de cirujanos de Cámara formada por figuras como Ignacio Lacaba, Antonio Gimbernat y Leonardo Galli, aprueban el proyecto de expedición que presenta Francisco Xavier Balmis, el cual recibe por nombramiento real el encargo de dirigir la expedición. La originalidad de su proyecto consiste en trasladar la vacuna a América a través de una cadena humana formada por niños. Estos conservarían el virus vacunal durante la travesía mediante la inoculación sucesiva de dos niños cada semana a partir de las pústulas de los vacunados previamente la semana anterior (2) (3).

Francisco Xavier Balmis y Berenguer, el director responsable de la expedición, forma parte junto a hombres como Mateo Seoane o Ignacio Ruíz de Luzuriaga de una generación de cirujanos y médicos ilustrados que intentaron introducir el espíritu de la ilustración en España y modernizar científicamente nuestra sociedad. Se trata de un cirujano que, cuando es designado, goza de un importante prestigio en el desarrollo de las vacunas en España tras haber sido uno de los más fervientes partidarios en nuestro País de Edward Jenner (Fig.3), el descubridor de la vacuna, y haber traducido por primera vez al español el tratado sobre la vacuna de Jacques Louis Moreau de la Sarthe que luego distribuiría en América en el curso de la Expedición. Con anterioridad Francisco de Balmis había participado como médico militar en varias campañas y trabajado durante más de diez años en México, virreinato en el que se había interesado por la botánica y muy especialmente por las propiedades curativas de las raíces del ágave y de la begonia, una de cuyas especies – la *Begonia balmisiana* – fue posteriormente bautizada con su nombre (5)(6)

La Real Expedición parte de La Coruña el 30 de Noviembre de 1803 y tras vacunar en Canarias y cruzar el atlántico llega primero a Puerto Rico y más tarde a Venezuela, lugar en el que se reorganiza y se divide en dos. Una de las ramas de la expedición, la dirigida por el subdirector José Salvany, propaga la vacuna por toda la América meridional arribando sucesivamente a Cartagena de Indias, Santa Fe, Quito, Lima, Arequipa, La Paz, Cochabamba -donde muere Salvany- y, finalmente, a Chile. La otra rama de la expedición, con Balmis a la cabeza, se dirige primero a Cuba y más tarde a Centroamérica y México. Desde Acapulco la expedición cruza el Pacífico y llega a las islas Filipinas. Con posterioridad, y tras vacunar también en Cantón, Macao y la isla de Santa Elena, regresa a España a los tres años de su partida en 1806. La rama de la Expedición, inicialmente dirigida por Salvany extendería su actividad hasta 1810 por América del Sur (2)(3)(5)(6).



Figura 3. Edward Jenner

EL CARÁCTER PIONERO DE LA REAL EXPEDICIÓN DE LA VACUNA

Si como dice el diccionario pionero es quien abre nuevos caminos en una actividad determinada, la expedición de la vacuna es pionera en al menos cuatro actividades absolutamente esenciales en la sanidad de nuestro tiempo. En primer lugar en la necesidad de que los gobiernos adopten medidas destinadas al proteger la vida y la salud de sus ciudadanos. La decisión de enviar y financiar la expedición, tomada en su día por Carlos IV tras oír al Consejo de Indias y a la Junta cirujanos de cámara, con el solo objeto de prevenir la viruela a los súbditos de la Corona donde quiera que habitasen, constituye un hito en política sanitaria preventiva a gran escala, que ningún otro gobierno de la época fue capaz de impulsar (7)(8)(9).

En segundo lugar la Real Expedición es también pionera en el modo de impulsar, propagar y preservar la vacuna y la actividad vacunadora. Y no solo, por supuesto, en lo que al carácter científico se refiere –estableciendo una cadena humana entre España y América y entre esta y Filipinas–, sino, sobre todo en lo que atañe a la propia institucionalización del proceso de vacunar en los territorios visitados. Concretamente en cada territorio los expedicionarios crean una Junta de Vacunas con el personal adiestrado y los registros necesarios para continuar con el proceso de vacunación una vez finalizada la visita (8)(9).

La Real Expedición de la Vacuna es pionera también, en tercer lugar, en la educación sanitaria. Balmis y los expedicionarios portaban consigo dos mil libros sobre el modo de vacunar que fueron distribuyendo en las Juntas de Vacunación creadas y que constituyeron el manual formativo en el que realizaron su aprendizaje los distintos colaboradores pertenecientes al País visitado (8)(9). En una cuarta actividad es también pionera la Expedición Balmis; en concreto, en un moderno concepto de cooperación sanitaria según el cual la colaboración entre los países ha de basarse en un proceso de transferencia de conocimiento y de tecnología destinado a alcanzar, sin ninguna reserva y lo antes posible, la independencia y la autosuficiencia de aquellos que la reciben. Creo que el significado de esta labor y de este logro lo resume magistralmente el Profesor Ignacio Chavez, ilustre médico y científico mejicano, cuando afirma que con esta expedición "España escribió una de las páginas más limpias, más humanas y de más auténtica civilización que jamás se haya escrito en la historia" (8)(9).

La Expedición trajo también otras muchas novedades, entre ellas la participación por primera vez en una expedición científica y sanitaria de una mujer, Isabel Sendales, con un papel verdaderamente protagonista o la de haber sido un proyecto científico, presentado, evaluado y sometido a financiación pública en competencia con otros (2)(3). Pero estos hechos, muy relevantes también para la época, quedan incluso algo ocultos ante los cuatro hechos comentados con anterioridad – adopción de medidas públicas, institucionalización, educación y cooperación-, absolutamente seminales en relación con la medicina y la sanidad de nuestros días. Y para conocimiento y admiración de las generaciones actuales y como modelo y símbolo de la articulación entre dirigismo, educación y cooperación sanitaria, es importante recordar la Expedición, y valorarla en su contexto, a los doscientos años de la muerte de su principal actor protagonista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Guitán, C., Galdo Fernández F.: Historia de la Viruela y su vacuna. En: Las vacunas doscientos años después de Balmis. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2004
2. Balaguer, E., Ballester, R. En nombre de los niños. Asociación Española de Pediatría. Madrid. 2003
3. Díaz de Yraola, G. La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna. Consejo Superior de Investigaciones científicas. Madrid. 2003
4. Ramírez Martín, S M, La Salud del Imperio. Ed. Doce Calles. Madrid 2002
5. Arquiola, E.: La expedición Balmis y la difusión de la vacuna. En: La ciencia española en ultramar. Doce Calles. Madrid, 1991
6. Fernández del Castillo, F.: 'Don Francisco Xavier de Balmis y los resultados de su expedición vacunal a la América' en: Gaceta Médica de México. 84, 75-85. 1954.
7. Morales, A. D.: Una política sanitaria en la Colonia: el caso de la vacuna contra la viruela. UNAM. México, 1995
8. Campos, A.: Las Vacunas. Doscientos años después de Balmis. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.2004
9. Campos, A. la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. El Legado de un sueño. Discurso de ingreso en la Real Academia Hispanoamericana de Ciencias, Artes y Letras. Cádiz. 2014

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ACTUALIDAD MÉDICA

NORMAS GENERALES

ACTUALIDAD MÉDICA es una revista centenaria (www.actualidadmedica.es) de ámbito científico nacional e internacional que publica artículos de investigación clínica o básica, artículos de docencia y de opinión, cartas al editor, editoriales y comentarios en relación con las enfermedades y patologías que afectan al ser humano fundamentalmente en el ámbito de la medicina interna y otras especialidades médico-quirúrgicas.

Es la revista oficial de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. Tiene una versión impresa (español) y otra versión *on line* (español o inglés).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ACTUALIDAD MÉDICA 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 *ACTUALIDAD MÉDICA* 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.

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 deberá 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. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>).

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 el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será consi-

derado un número aceptable. 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 guión). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN CIEGA POR PARES

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

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA*. 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. *ACTUALIDAD MÉDICA* 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 Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor *ACTUALIDAD MÉDICA*. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de *ACTUALIDAD MÉDICA*, 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.actualidadmedica.es en el enlace de **Envío de Manuscritos**, debiéndose previamente registrar en dicha página y 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 re-

ferencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

El envío de manuscritos a la revista a través de la plataforma disponible no conlleva ningún tipo de cargo de envío. La eventual aceptación de un manuscrito no conlleva ningún cargo por parte del autor para justificar la edición del mismo.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

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 <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 estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones. Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings of Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>) 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. 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 300 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 que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. 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 300 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 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 subapartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. 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 300 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. 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. 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 300 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 ACTUALIDAD MÉDICA. 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 300 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

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

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado anteriormente. 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
- 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 pero en Inglés.

· 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. En general, se deberán referenciar siguiendo las normas Vancouver. Se expresan diferentes ejemplos a continuación para facilitar la labor de los autores. En caso de que su tipo de cita no aparezca entre los ejemplos le rogamos revise las normas Vancouver.

· Artículo: Deberán incluirse todos, a menos que haya más de 6, en cuyo caso se pondrán los tres primeros y et al. Ej: Nisengard R, Bascones A. *Invasión bacteriana en la enfermedad periodontal. Avodontotoestomatol.* 1987; 3: 119-33

· Suplemento de un volumen: Shen HM, Zhang KF. *Risk assesment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect.* 1994; 102 Supl 1: 275-82.

· Suplemento de un número: Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. *Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann ClinBiochem.* 1995; 32 (Pt 3): 303-6.

· Artículo en prensa: Deberá referenciarse igual que un artículo, pero añadiendo en la medida de lo posible el doi del artículo. Ej: Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, Arrabal-Martin M. *What is the value of boneremodeling markers in patients with calcium stones? Urol Res.* doi: 10.1007/s00240-012-0511-1

· Libros: Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology.* Saunders: Philadelphia; 1984

· Capítulo de libros: Takey H, Carranza FA Jr. *Treatment of furcation involvement and combined periodontal endodontic therapy.* En Carranza FA Jr. *Glickman's clinical periodontology.* Saunders: Philadelphia; 1984.

· Editores o compiladores como autores: Norman JJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.

· Documento de Internet: Donaldson L, May, R. *Health implications of genetically modified foods* [citado 1 de enero. 2013]. www.doh.gov.uk/gmfood.htm

-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 considerarán 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 de Medicina de Andalucía Oriental, como propietaria de la revista *ACTUALIDAD MÉDICA* 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 *ACTUALIDAD MÉDICA* (mirar documento). El autor correspon-

sal está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Gobierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a *ACTUALIDAD MÉDICA* 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 *ACTUALIDAD MÉDICA* a usar el trabajo si fuera necesario.

· Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en *ACTUALIDAD MÉDICA*, 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 *ACTUALIDAD MÉDICA* sin la expresa autorización escrita de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web y, una vez recibidos, *ACTUALIDAD MÉDICA* 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 *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserve el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista.

Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor. El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores.

En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista.

En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma reconociendo su contribución a *ACTUALIDAD MÉDICA* (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 *ACTUALIDAD MÉDICA* se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. *ACTUALIDAD MÉDICA*, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

El Comité Editorial.

4 de junio de 2018.

ACTUALIDAD M É D I C A

www.actualidadmedica.es



**Real Academia de Medicina
y Cirugía de Andalucía Oriental**



**Real Academia de Medicina
de Sevilla**



**Real Academia de Medicina
de Cádiz**

Publicación coordinada por:

